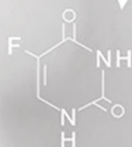


DIAFLIX® (DAPAGLIFLOZYNA)
W ZAKRESIE WSKAZAŃ ZGODNYCH
Z ZAREJESTROWANYMI
PRZEWLEKŁA CHOROBA NEREK



ANALIZA KLINICZNA

WYKONAWCA

HTA FORMEDIS Sp. z o. o.

ul. Matejki 6/4

60-770 Poznań

NIP / VAT 783-178-09-84

tel. + 48 799 048 842

biuro@formedis.pl

AUTORZY

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

ZAMAWIAJĄCY

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

KONFLIKT INTERESÓW

Opracowanie przygotowane na zlecenie i sfinansowane przez Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

Brak innego konfliktu interesów u wszystkich autorów.

OŚWIADCZENIA

- + Wykonawca przy sporządzeniu niniejszego Opracowania:
- + Dołożył należytej staranności zawodowej wymaganej przy opracowywaniu tego typu dokumentów.
- + Współpracował z osobami, które dołożyły należytej staranności zawodowej wymaganej przy opracowywaniu tego typu dokumentów.
- + Przedmiot Umowy został wykonany zgodnie z ustaleniami, przepisami prawa oraz jest kompletny z punktu widzenia celu, któremu ma służyć.

Spis treści

WYKAZ SKRÓTÓW	4
STRESZCZENIE	6
1. KONTEKST WNIOSKU O OBJĘCIE REFUNDACJĄ	11
2. CEL ANALIZY	12
3. METODYKA	13
3.1 ŹRÓDŁA DANYCH PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH	13
3.2 STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH	13
3.3 KRYTERIA SELEKCJI BADAŃ PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH	13
3.4 SELEKCJA BADAŃ	16
4. BADANIA WŁĄCZONE DO ANALIZY	17
4.1 SPIS WŁĄCZONYCH BADAŃ PIERWOTNYCH	18
4.2 OPRACOWANIA WTÓRNE	18
4.3 OCENA JAKOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	18
5. DAPAGLIFLOZYNA VS. EMPAGLIFLOZYNA – PORÓWNANIE POŚREDNIE	20
5.1 DAPAGLIFLOZYNA VS. PLACEBO – DECLARE-TIMI 58	20
5.1.1 Złożony nerkowy punkt końcowy	22
5.1.2 Zdarzenia sercowo-naczyniowe	22
5.1.3 Zmiana wartości eGFR	23
5.1.4 Zmiana wartości UACR	24
5.1.5 Zmiana nachylenia eGFR (ang. eGFR slope)	25
5.2 EMPAGLIFLOZYNA VS. PLACEBO – EMPA-REG OUTCOME	26
5.2.1 Złożony nerkowy punkt końcowy	28
5.2.2 Zdarzenia sercowo-naczyniowe i hospitalizacje	29
5.2.3 Zmiana nachylenia eGFR (ang. eGFR slope)	33
5.3 DAPAGLIFLOZYNA VS. EMPAGLIFLOZYNA – PORÓWNANIE POŚREDNIE	35
5.3.1 Złożony nerkowy punkt końcowy	39
5.3.2 Zgon CV lub HHF	41
5.3.3 Zgon CV	42
5.3.4 Hospitalizacja związana z niewydolnością serca (HHF)	43
5.3.5 Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	43
5.3.6 Średnioroczne całkowite nachylenie eGFR (chronic eGFR slope)	44
5.3.7 Podsumowanie	45
6. DAPAGLIFLOZYNA VS. EMPAGLIFLOZYNA – BADANIA RZECZYWISTEJ PRAKTYKI KLINICZNEJ	47
6.1 ZESTAWIENIE BADAŃ RWE W POPULACJI CHORYCH NA CUKRZYCĘ TYPU 2	48
6.2 SVENSSON 2024	50
6.3 TANGRI 2024	52
6.4 NAKHLEH 2024	53
7. DAPAGLIFLOZYNA VS. EMPAGLIFLOZYNA – DODATKOWA ANALIZA PORÓWNAWCZA W POPULACJI GENERALNEJ	55
7.1 LIN 2025	55
7.2 BONNESEN 2025	55
8. UZUPEŁNIAJĄCA ANALIZA SKUTECZNOŚCI STOSOWANIA DAPAGLIFLOZYNY	57
8.1 DELIGHT	57
8.2 DIAMOND	57
8.3 DEKKERS 2018	58
9. DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA – URPL, WHO, FDA	60
9.1 URPLWMIPB	60
9.2 EMA	60
9.3 FDA	61
9.4 CHPL DIAFLIX®	62
9.5 BAZY DANYCH RAPORTOWANYCH ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH	73
10. PODSUMOWANIE I DISKUSJA	78

11. OGRANICZENIA	81
12. ZGODNOŚĆ ANALIZ Z WYMAGANIAMI ROZPORZĄDZENIA W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ	83
13. ZAŁĄCZNIKI	84
13.1 STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ OCENIAJĄCYCH STOSOWANIE DAPAGLIFLOZYNY	84
13.3 NARZĘDZIA OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ	87
13.3.1 Kwestionariusz ROB-2	87
13.3.3 Kwestionariusz AMSTAR	89
13.3.5 Kwestionariusz skali NOS	93
13.5 OCENA JAKOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	94
13.5.1 Ocena jakości badań randomizowanych włączonych do analizy	94
13.5.2 Ocena jakości przeglądów systematycznych włączonych do analizy	114
13.5.3 Ocena jakości badań obserwacyjnych włączonych do analizy	116
13.6 CHARAKTERYSTYKA BADAŃ RCT WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	119
13.7 CHARAKTERYSTYKA BADAŃ RWE WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	131
13.8 POWODY ODRZUCENIA PUBLIKACJI NA ETAPIE ANALIZY PEŁNYCH TEKSTÓW	149
14. SPIS TABEL	153
15. SPIS RYSUNKÓW	155
16. BIBLIOGRAFIA	156

Wykaz skrótów

WYKAZ SKRÓTÓW METODYCZNYCH

aHR	Skorygowany współczynnik ryzyka	<i>adjusted Hazard Ratio</i>
AMSTAR-2		<i>A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews 2</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego	
CDM	Baza danych Clinformatics Data Mart	<i>Clinformatics Data Mart</i>
EMA	Europejska Agencja Leków	<i>European Medicines Agency</i>
FAERS		<i>FDA Adverse Event Reporting System</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	<i>Food and Drug Administration</i>
GTiN	Globalny Numer Jednostki Handlowej	<i>Global Trade Item Number</i>
HR	Współczynnik ryzyka	<i>Hazard Ratio</i>
HTA	Ocena Technologii Medycznych	<i>Health Technology Assessment</i>
LSM	Średnia najmniejszych kwadratów	<i>Least Squares Mean</i>
MedDRA	Medyczny Słownik Działań Regulacyjnych	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MD	średnia różnica	<i>Mean Difference</i>
MHS		<i>Maccabi Healthcare Services</i>
n.d.	nie dotyczy	
NICE		<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NOS	Skala Newcastle–Ottawa	<i>Newcastle–Ottawa Scale</i>
OR	Iloraz szans	<i>Odds Ratio</i>
PRAC	Komitet ds. Oceny Ryzyka w Farmakowigilancji	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
PSUR	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania	<i>Periodic Safety Update Report</i>
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RMP	Plan Zarządzania Ryzykiem	<i>Plan Zarządzania Ryzykiem</i>
RoB2		<i>Risk of Bias 2</i>
RR	Ryzyko względne	<i>Risk Ratio</i>
RWE	Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej	<i>Real-World Evidence</i>
SAE	Poważne zdarzenie niepożądane	<i>Serious Adverse Event</i>
SD	Odchylenie standardowe	<i>Standard Deviation</i>
SE	Błąd standardowy	<i>Standard Error</i>
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych	
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia	<i>World Health Organization</i>

WYKAZ SKRÓTÓW DZIEDZINOWYCH

1,5-AG	1,5-anhydroglucitol	<i>1,5-Anhydroglucitol</i>
ACE-i	Inhibitory konwertazy angiotensyny	<i>Angiotensin-Converting Enzyme inhibitor</i>
ADRs	Podejrzewane działania niepożądane leku	<i>suspected Adverse Drug Reactions</i>
AKI	Ostre uszkodzenie nerek	<i>Acute Kidney Injury</i>
ARB	Antagoniści receptora angiotensyny	<i>Angiotensin Receptor Blocker</i>
AUC	Pole pod krzywą	<i>Area Under the Curve</i>
BL		<i>Baseline</i>
BMI	Wskaźnik masy ciała	<i>Body Mass Index</i>
CI	Przedział ufności	<i>Confidence Interval</i>
CV	Sercowo-naczyniowy	<i>Cardiovascular</i>
CVD	Choroby układu krążenia/ sercowo-naczyniowe	<i>Cardiovascular Disease</i>

d	Dziennie	Daily
DAPA	Dapagliflozyna	Dapagliflozin
DKA	Cukrzycowa kwasica ketonowa	Diabetic Ketoacidosis
dI	Decylitr	Deciliter
DMT2	Cukrzyca typu 2	Diabetes Mellitus Type 2
eGFR	Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej	estimated Glomerular Filtration Rate
EMPA	Empagliflozyna	Empagliflozin
ESKD	Schyłkowa niewydolność nerek	End Stage Kidney Disease
h	Godzina	Hour
HbA1C	Hemoglobina glikowana	Glycated Hemoglobin / Hemoglobin A1c
HF	Niewydolność serca	Heart Failure
HHF	Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	Hospitalization for Heart Failure
KDIGO		Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LADA	Autoimmunologiczna cukrzyca dorosłych	Latent Autoimmune Diabetes in Adults
LVOT	Ostatnia wartość podczas terapii	Last Value On Treatment
MACE	Poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe	Major Adverse Cardiovascular Events
MDRD	Modyfikacja diety w chorobie nerek	Modification of Diet in Renal Disease
mg	Miligram	Milligram
ml/min/1,73 m ²	Millilitry na minutę na 1,73 metra kwadratowego powierzchni ciała	milliliters per minute per 1.73 square meters
MRA	Antagonista receptora mineralokortykoidowego	Mineral corticoid Receptor Antagonists
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne	New York Heart Association
PChN/CKD	Przewlekła choroba nerek	Chronic Kidney Disease
PLC	Placebo	
PTH	Parathormon	Parathyroid Hormone
RAS-i	Inhibitor układu renina-angiotensyna	Renin-Angiotensin System inhibitor
RRT	Rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego	Renal Replacement Therapy
SGLT-2i	Inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2	Sodium-Glucose Transport Protein 2
UACR	Wskaźnik albumina/kreatynina w moczu	Urine Albumin Creatinine Ratio
UGT1A9	UDP (urydynodifosfo)–glukuronosyltransferaza 1A9	Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase 1A9
vs.		versus
ZUM	Zakażenia układu moczowego	

WYKAZ PRZYWOŁANYCH AKTÓW PRAWNYCH I DOKUMENTÓW

Obwieszczenie refundacyjne	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r. (Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia z 2025 r. poz. 67).
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	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. z 2023 r. poz. 2345 z późn. zm.).
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907).
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.).
Wytyczne HTA	+ Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016 + Wytyczne oceny technologii medycznych. Wyroby medyczne. Część I. Wyroby o zastosowaniu profilaktycznym u terapeutycznym, wersja 1.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, czerwiec 2021

Streszczenie

CEL

Przedmiotem wniosku o objęcie refundacją jest objęcie finansowaniem produktu leczniczego Diaflic (dapagliflozyna) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi. W zakresie przewlekłej choroby nerek literalne brzmienie wskazań do stosowania jest następujące: „Diaflic jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek”.

Celem niniejszej części Analizy klinicznej jest ocena skuteczności klinicznej, praktycznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Diaflic[®] (dapagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Wnioskowane wskazanie dla leku Diaflic jest rozszerzeniem względem obowiązującego wskazania refundacyjnego dla dapagliflozyny (produkt leczniczy Forxiga), tj. „Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR <60 ml/min/1.73m², albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii”. Rozszerzenie wskazania refundacyjnego dapagliflozyny zgodnie z wnioskiem sprawi, iż zakres refundacyjny technologii wnioskowanej będzie identyczny zakresowi refundacyjnemu empagliflozyny.

Rozszerzenie wskazań dla dapagliflozyny polega na objęciu refundacją populacji obecnie nierefundowanej, zdefiniowanej jako:

Dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek z:

- + eGFR ≥20 ml/min/1,73 m² do <45 ml/min/1,73 m² bez stwierdzonej albuminurii i białkomoczu lub
- + eGFR ≥60 ml/min/1,73 m² do <90 ml/min/1,73 m² z potwierdzoną albuminurią i/lub białkomoczem

oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona na podstawie badań klinicznych, które zostały zidentyfikowane i opracowane zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz Wytycznymi HTA Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie ze strategią wyszukiwania, opartą na hasłach dotyczących charakterystyki wnioskowanej populacji, ocenianej technologii oraz przyjętego komparatora.

Kryteria jakości poszukiwanego materiału dowodowego obejmowały badania randomizowane, badania obserwacyjne w tym badania rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) oraz badania wtórne z przeprowadzoną metaanalizą.

Przedstawiano wyniki dla istotnych klinicznie efektów zdrowotnych (punktów końcowych).

OCENA SKUTECZNOŚCI

- + Złożony (wieloczęściowy) punkt końcowy definiowano jako czas do wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych:
 - o podtrzymany ≥50% spadek eGFR w stosunku do danych wejściowych;
 - o schyłkowa niewydolność nerek (utrzymana wartość eGFR <15 ml/min/1,73m² lub przewlekła dializoterapia lub przeszczepienie nerki);
 - o zgon spowodowany chorobą/zdarzeniem sercowo-naczyniowym;
 - o zgon z przyczyn nerkowych;
- + Podtrzymany ≥50% spadek eGFR w stosunku do danych wejściowych;
- + Stwierdzenie schyłkowej niewydolności nerek;

- + Zgon z przyczyn nerkowych;
- + Zgon spowodowany chorobą/zdarzeniem sercowo-naczyniowym;
- + Hospitalizacja związana z niewydolnością serca;
- + Czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

OCENA BEZPIECZEŃSTWA

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs);

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych;

Zdarzenia niepożądane istotne z punktu widzenia bezpieczeństwa pacjenta z PChN:

- + hipowolemia/odwodnienie (zmniejszenie objętości krwi krążącej);
- + zdarzenia nerkowe;
- + ciężkie epizody hipoglikemii;
- + złamania,
- + cukrzycowa kwasica ketonowa (DKA);
- + zdarzenia niepożądane prowadzące do amputacji;
- + zdarzenia zwiększające ryzyko amputacji kończyn dolnych („zdarzenia poprzedzające”).

W ramach analizy klinicznej uwzględniano publikacje w języku polskim i angielskim o charakterze publikacji pełnotekstowych.

DOWODY NAUKOWE

W ramach przeprowadzonego przeglądu do analizy włączono: 3 badania RCT porównujące stosowanie dapagliflozyny względem placebo, 4 badania rzeczywistej praktyki klinicznej obejmujące terapię dapagliflozyną oraz dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą.

W wyniku wyszukiwania badań dla uwzględnionego komparatora: empagliflozyny, do analizy włączono jedno badanie randomizowane oraz trzy badania rzeczywistej praktyki klinicznej.

[---W braku randomizowanych badań prowadzonych w dokładnie zdefiniowanej populacji wnioskowanej, przyjęto podział oparty na parametrach czynności nerek i albuminurii zgodny z klasyfikacjami stosowanymi w badaniach dapagliflozyny (m.in. DAPA-CKD, DECLARE-TIMI 58). Zakresy eGFR 60–90 ml/min/1,73 m² oraz UACR <30 mg/g uznano za odpowiadające klinicznie populacjom objętym wnioskiem, co umożliwia oparcie analizy na wiarygodnych, porównywalnych danych klinicznych. ---]

Ze względu na braku dostępnych badań uwzględniających literalnie kryteria definicji populacji wnioskowanej, przedstawiono wyniki zgodnie z podziałem:

- + eGFR 60-90 ml/min/1,73 m² - populacja z PChN 2. stopnia lub
- + UACR <30 mg/g – populacja z normalnym poziomem albuminurii.

W celu porównania skuteczności klinicznej dapagliflozyny z wybranym komparatorem – empagliflozyną – przeprowadzono porównanie pośrednie w zakresie punktów końcowych, dla których dostępne były dane, z uwzględnieniem stratyfikacji populacji docelowej (UACR < 30 mg/g i/lub eGFR 60–90 ml/min/1,73 m²).

Uzupełniając przedstawiono zestawienie wyników badań rzeczywistej praktyki klinicznej oraz osobno przedstawiono wybrane badania RWE przedstawiające skuteczność stosowania dapagliflozyny w populacjach (stanach klinicznych) najbardziej odpowiadających wnioskowanym.

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Spośród badań RCT zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym, w których oceniano skuteczność dapagliflozyny i empagliflozyny względem placebo, zidentyfikowano dwa kluczowe badania — DECLARE-TIMI 58 oraz EMPA-REG OUTCOME. W ramach obydwu badań dostępne były wyniki z uwzględnieniem stratyfikacji populacji docelowej (UACR <30 mg/g i/lub eGFR 60–90 ml/min/1,73 m²). Na wstępie części klinicznej analizy przedstawiono wyniki dla każdego z badań RCT.

Badanie DECLARE-TIMI 58 obejmowało porównanie dapagliflozyny względem placebo. W ramach analizy przedstawiono wyniki dla punktów końcowych dostępnych w populacjach odpowiadających wnioskowanej — obejmujących m.in.: złożony nerkowy punkt końcowy, zdarzenia sercowo-naczyniowe, zmianę wartości eGFR, zmianę wartości UACR, zmianę nachylenia eGFR w czasie.

Dla komparatora wykorzystano wyniki badania EMPA-REG OUTCOME, w którym oceniano skuteczność empagliflozyny w porównaniu z placebo dla następujących punktów końcowych: złożony nerkowy punkt końcowy, zdarzenia sercowo-naczyniowe i hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych, zmianę średniorocznego nachylenia eGFR.

SKUTECZNOŚĆ STOSOWANIA DAPAGLIFLOZINY WZGLĘDEM EMPAGLIFLOZINY – PORÓWNANIE POŚREDNIE

Na podstawie odnalezionych wtórnych analiz punktów końcowych pochodzących z badań DECLARE-TIMI 58 oraz EMPA-REG OUTCOME, przeprowadzono porównanie pośrednie w populacjach odpowiadających kryteriom przedmiotowego wniosku w zakresie poniższych punktów końcowych:

- + Złożony nerkowy punkt końcowy (1) (podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy, rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego lub zgon z powodu choroby nerek):
 - o Populacja eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²: RR = 1,18 (95% CI: 0,66; 2,12)
 - o Populacja UACR <30 mg/g: RR = 0,80 (95% CI: 0,41; 1,54)
- + Złożony nerkowy punkt końcowy (2) (nowe wystąpienie makroalbuminurii, podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy połączone z eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m², rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego lub zgon z powodu choroby nerek):
 - o Populacja eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²: RR = 1,37 (95% CI: 0,96; 1,95)
 - o Populacja UACR <30 mg/g: RR = 1,16 (95% CI: 0,75; 1,79)
- + Zgon przyczyn sercowo-naczyniowych (CV) lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF):
 - o Populacja eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²: RR = 0,78 (95% CI: 0,57; 1,07)
 - o Populacja UACR <30 mg/g: RR = 1,06 (95% CI: 0,71; 1,56)
- + Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych:
 - o Populacja eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²: RR = 0,52 (95% CI: 0,35; 0,79)
 - o Populacja UACR <30 mg/g: RR = 0,66 (95% CI: 0,44; 1,01)
- + HHF:
 - o Populacja eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²: HR = 1,11 (95% CI: 0,69; 1,78)
 - o Populacja UACR <30 mg/g: HR = 1,12 (95% CI: 0,65; 1,93)
- + Zgon z jakiegokolwiek przyczyny:
 - o Populacja eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²: HR = 0,73 (95% CI: 0,52; 1,03)
 - o Populacja UACR <30 mg/g: HR = 0,585 (95% CI: 0,344; 0,996)
- + Średnioroczne nachylenie eGFR:
 - o Populacja eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²: MD = 0,76 (95% CI: 0,36; 1,17)
 - o Populacja UACR <15 mg/g: MD = 0,69 (95% CI: 0,24; 1,13)
 - o Populacja UACR 15-30 mg/g: MD = 0,64 (95% CI: 0,17; 1,10)

Przeprowadzone porównanie pośrednie między dapagliflozyną a empagliflozyną nie wykazało istotnych statystycznie różnic w skuteczności klinicznej, z wyjątkiem niższej częstości zgonów sercowo-naczyniowych w subpopulacji z eGFR 60–90 ml/min/1,73 m² w ramieniu empagliflozyny, jednak różnica odsetka zgonów była minimalna – 2,84% vs. 3,07%. Różnica w częstości zgonów z jakiegokolwiek przyczyny w populacji z UACR <30 mg/g znajdowała się na granicy istotności statystycznej. Odnotowano różnice w średniorocznym nachyleniu eGFR, jednak nie były one istotne klinicznie.

Wykorzystane w analizie wyniki dotyczyły zastosowania empagliflozyny w dawce 10 oraz 25 mg, podczas gdy w leczeniu PChN zgodnie z ChPL stosuje się jedynie dawkę 10 mg, która wykazuje niższą skuteczność niż 25 mg. Ze względu na brak odrębnych wyników dla poszczególnych dawek oraz charakterystykę pacjentów (często współistniejąca cukrzyca typu 2) przyjęto konserwatywne założenie analityczne

SKUTECZNOŚĆ STOSOWANIA DAPAGLIFLOZYNY WZGLĘDEM EMPAGLIFLOZYNY – RZECZYWISTA PRAKTYKA KLINICZNA

Analiza porównawcza skuteczności dapagliflozyny i empagliflozyny w badaniach RWE była możliwa jedynie w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2. Porównanie obejmowało:

- + populację z albuminurią <200 lub <30 mg/g UACR – punkt końcowy: średnioroczne nachylenie eGFR,
- + populację z eGFR 60–89 ml/min/1,73 m² – punkty końcowe: złożony nerkowy punkt końcowy i spadek eGFR ≥40%.

Analiza średniorocznych zmian eGFR wykazała, że zarówno dapagliflozyna, jak i empagliflozyna sprzyjają utrzymaniu stabilnej funkcji nerek lub jej niewielkiej poprawie. Nie stwierdzono istotnych różnic między tymi lekami w zakresie redukcji eGFR o ≥40% ani w częstości złożonych punktów nerkowych czy hospitalizacji z powodu ostrego uszkodzenia nerek (AKI) w populacji z eGFR 60–89 ml/min/1,73 m². Dostępne dane wskazują, że dapagliflozyna i empagliflozyna charakteryzują się porównywalną skutecznością kliniczną w rzeczywistej praktyce u pacjentów z cukrzycą typu 2 w zakresie ochrony funkcji nerek.

SKUTECZNOŚĆ STOSOWANIA DAPAGLIFLOZYNY WZGLĘDEM PLACEBO– RZECZYWISTA PRAKTYKA KLINICZNA

W ramach wyszukiwania systematycznego odnaleziono 3 badania RWE porównujące stosowanie DAPA vs. PLC – Svensson 2024, Tangri 2024 oraz Nakhleh 2024.

Badanie Svensson 2024 wykazało, że stosowanie dapagliflozyny wpływa na stabilizację czynności nerek niezależnie od wyjściowego poziomu albuminurii. W grupach pacjentów z różnym poziomem UACR (30–200, >200 mg/g) nie stwierdzono istotnych różnic w nachyleniu eGFR, jak również w ryzyku hospitalizacji sercowo-nerkowych czy zgonów z jakiegokolwiek przyczyny. Wyniki te potwierdzają nefroprotekcyjny efekt dapagliflozyny w szerokiej populacji pacjentów z PChN bez cukrzycy typu 2. Badanie Tangri 2024 (OPTIMISE-CKD, USA i Japonia) potwierdziło, że rozpoczęcie leczenia dapagliflozyną wiąże się ze spowolnieniem spadku eGFR u pacjentów z PChN (eGFR 25–60 ml/min/1,73 m²; UACR <200 mg/g, z i bez cukrzycy typu 2) o 1,07 ml/min/1,73 m²/rok w porównaniu do osób bez terapii. W populacji bez cukrzycy różnica nachylenia eGFR wyniosła 1,28 ml/min/1,73 m²/rok na korzyść dapagliflozyny, choć bez osiągnięcia istotności statystycznej. Badanie Nakhleh 2024 obejmowało pacjentów z PChN (eGFR 25–60 ml/min/1,73 m²) leczonych dapagliflozyną lub empagliflozyną, głównie bez cukrzycy typu 2. W całej kohorcie zaobserwowano znaczące spowolnienie tempa utraty funkcji nerek po rozpoczęciu terapii flozyną — średnia różnica wyniosła 3,91 ml/min/1,73 m²/rok.

Podsumowując, wszystkie trzy badania dostarczają spójnych dowodów potwierdzających, że dapagliflozyna jest skuteczna w spowalnianiu progresji PChN niezależnie od obecności cukrzycy i stopnia albuminurii. W warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej wykazuje ona stabilizujący wpływ na eGFR, redukuje ryzyko progresji niewydolności nerek i utrzymuje efekt nefroprotekcyjny w szerokim zakresie eGFR (20–89 ml/min/1,73 m²), co uzasadnia jej stosowanie w tej populacji zgodnie z aktualnymi rekomendacjami brytyjskiej agencji NICE.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

- + Przeprowadzone porównanie pośrednie nie wykazało istotnych klinicznie różnic między dapagliflozyną a empagliflozyną w zakresie zdecydowanej większości efektów zdrowotnych zorientowanych na pacjenta. Stwierdzono porównywalny wpływ na złożony punkt nerkowy, częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz śmiertelność ogólną. Różnice dotyczące śmiertelności sercowo-naczyniowej oraz średniorocznego nachylenia eGFR, które choć osiągały istotność statystyczną, nie miały znaczenia klinicznego.
- + Dane z badań RWE potwierdzają wysoką skuteczność dapagliflozyny w prewencji progresji PChN, niezależnie od wyjściowego poziomu eGFR czy obecności cukrzycy typu 2. W populacjach bez cukrzycy dapagliflozyna wykazywała spowolnienie tempa spadku eGFR, redukcję ryzyka hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonów z jakiegokolwiek przyczyny. Wyniki te stanowiły bezpośrednią podstawę do rekomendacji klinicznej NICE dla stosowania dapagliflozyny w PChN o eGFR 20–89 ml/min/1,73 m².
- + Uzupełniające dowody z badań DELIGHT, DIAMOND oraz metaanalizy Dekkers 2018 potwierdzają korzystny wpływ dapagliflozyny na redukcję białkomoczu i stabilizację eGFR, także w populacjach o bardziej zaawansowanym stadium choroby nerek.
- + Zgromadzone dowody naukowe jednoznacznie wskazują, że dapagliflozyna i empagliflozyna cechują się porównywalną skutecznością kliniczną w zakresie ochrony nerek i układu sercowo-naczyniowego. Dapagliflozyna wykazuje ponadto istotne korzyści w spowalnianiu progresji PChN, niezależnie od występowania cukrzycy typu 2. W świetle przedstawionych danych klinicznych, pozytywnych rekomendacji instytucji takich jak NICE oraz zgodności z aktualnymi wytycznymi międzynarodowymi, uzasadnione jest rozszerzenie refundacji dapagliflozyny (Diafrix) na populację pacjentów z eGFR 60–90 ml/min/1,73 m² i/lub UACR <30 mg/g, u których jej skuteczność i bezpieczeństwo zostały potwierdzone.

1. Kontekst wniosku o objęcie refundacją

Zgodnie ze złożonym przez Zleceniodawcę wnioskiem, przedmiotem wniosku refundacyjnego jest objęcie finansowaniem ze środków publicznych leku Diaflox® (*dapagliflozyna*) 10 mg, tabletki powlekane, 30 tabl. w blistrze, nr GTIN: 05903060625624, w zakresie uzupełnienia wskazań dotąd nierefundowanych, zgodnie ze wskazaniami zarejestrowanymi. Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Diaflox [1] zarejestrowane wskazania dla leku to:

- + Cukrzyca typu 2: do stosowania u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne: w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2.
- + Niewydolność serca: do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca.
- + Przewlekła choroba nerek: do stosowania u osób dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.

Równolegle do niniejszego postępowania toczy się odrębna procedura dotycząca objęcia refundacją leku Diaflox w wskazaniach tożsamyh z aktualnie refundowanymi dla produktu referencyjnego Forxiga (*dapagliflozyna*), jako leku generycznego.

W konsekwencji, analizy HTA (ang. *Health Technology Assessment*) przedstawione w przedmiotowym wniosku (analiza problemu decyzyjnego, analiza kliniczna, analiza ekonomiczna oraz ocena wpływu na budżet płatnika) koncentrują się na wskazaniach obecnie nieobjętych finansowaniem publicznym, które dopełniają obowiązujący zakres refundacji dla *dapagliflozyny* i odpowiadają zakresowi wskazań rejestracyjnych dla wnioskowanego leku. Analizę problemu decyzyjnego, analizę kliniczną oraz analizę ekonomiczną opracowano oddzielnie dla każdego obszaru terapeutycznego (cukrzyca typu 2, przewlekła niewydolność serca, przewlekła choroba nerek), natomiast analizę wpływu na budżet płatnika publicznego sporządzono jako jeden dokument wykazujący całkowity wpływ wprowadzenia leku Diaflox do refundacji w zakresie wskazań rejestracyjnych, z uwzględnieniem założeń z toczącego się postępowania dla leku Diaflox jako leku generycznego dla produktu referencyjnego Forxiga w części wskazań aktualnie refundowanych.

Niniejszy raport dotyczy analizy klinicznej dla Diaflox® (*dapagliflozyna*) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych i stanowi element materiału dowodowego na potrzeby postępowania prowadzonego zgodnie z Ustawą o refundacji [2].

2. Cel analizy

Celem Analizy Klinicznej jest ocena skuteczności klinicznej, praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Diaflox® (*dapagliflozyna*) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* [3] analiza skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Diaflox® (*dapagliflozyna*) została przeprowadzona w porównaniu z refundowaną technologią opcjonalną, stanowiącą komparator – empagliflozyną.

Opracowane w ramach analizy problemu decyzyjnego pytanie badawcze raportu sformułowane w ramach schematu PICOS, przedstawiono w Tabeli 1.

*Tabela 1. Protokół raportu oceny technologii medycznej Diaflox® (*dapagliflozyna*) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek*

Element PICO	Opis
Populacja	Dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek (PChN) z: + eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m ² do <45 ml/min/1,73 m ² bez stwierdzonej albuminurii i białkomoczu lub + eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² do <90 ml/min/1,73 m ² z potwierdzoną albuminurią i/lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.
Interwencja	Dapagliflozyna dawce 10 mg, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zapisami ChPL
Komparator	Empagliflozyna
Efekty zdrowotne	Ocena skuteczności: + Złożony punkt końcowy definiowano jako czas do wystąpienia któregokolwiek z wymienionych: o podtrzymany $\geq 50\%$ spadek eGFR w stosunku do danych wejściowych; o schyłkowa niewydolność nerek (utrzymana wartość eGFR <15 ml/min/1,73m ² lub przewlekła dializoterapia lub przeszczepienie nerki); o zgon spowodowany chorobą/zdarzeniem sercowo-naczyniowym; o zgon z przyczyn nerkowych; + podtrzymany $\geq 50\%$ spadek eGFR w stosunku do danych wejściowych; + stwierdzenie schyłkowej niewydolności nerek; + zgon z przyczyn nerkowych; + zgon spowodowany chorobą/zdarzeniem sercowo-naczyniowym; + hospitalizacja związana z niewydolnością serca; + czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Ocena bezpieczeństwa:
Typy badań	+ Efektywność kliniczna – badania eksperymentalne z randomizacją i grupą kontrolną. + Opracowania wtórne – przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy i raporty HTA. + Badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – badania obserwacyjne z grupą kontrolną. Badania najwyższej jakości, dowody o niższej jakości wykorzystywano uzupełniająco.

Wykaz skrótów: ACE-i – inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor*), ARB – bloker receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin II Receptor Blocker*), ChPL – charakterystyka produktu leczniczego, eGFR – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*), HTA – ocena technologii medycznych (ang. *Health Technology Assessment*), PChN – przewlekła choroba nerek

3. Metodyka

Niniejszy przegląd systematyczny został przeprowadzony spełniając wymogi formalne rozporządzenia, wymogi *Wytycznych HTA* Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [4] oraz zgodnie z wytycznymi przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration [5].

Przegląd systematyczny zrealizowano uwzględniając następujące etapy:

- + Opracowanie strategii wyszukiwania.
- + Przeszukanie określonych medycznych baz danych.
- + Selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia.
- + Ekstrakcja i ocena istotności statystycznej wyników.
- + Analiza danych.
- + Opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych.

3.1 Źródła danych pierwotnych i wtórnych

Wyszukiwanie badań pierwotnych oraz wtórnych przeprowadzono w bazach medycznych Cochrane Library, Medline (via Pubmed) oraz Embase. Dodatkowo przeszukiwano strony takie jak: ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register oraz w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa, strony Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) oraz Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*).

W ramach wyszukiwania uzupełniającego wykonano przegląd niesystematyczny z pomocą przeglądarki internetowej i przeszukiwano odniesienia bibliograficzne z publikacji włączonych do Analizy Klinicznej.

3.2 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Analiza efektywności klinicznej składa się z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę jej wykonania oparto o zalecenia umieszczone w aktualnych na dzień złożenia wniosku wytycznych AOTMiT 2016 [4], zgodnie ze schematem PICOS, zdefiniowanej i przedstawionej w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego (APD Diafrix 2025).

Strategię opracowano uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując wyniki odnalezionych badań pierwotnych, opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny oraz badań oceniających efektywność praktyczną dapagliflozyny zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

Deskryptory i słowa kluczowe zastosowane do zdefiniowania obszaru wyszukiwania zapewniały wysoką czułość procesu. Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, dla optymalizacji czułości wyszukiwania, nie zastosowano słów kluczowych odnoszących się do komparatora oraz parametrów skuteczności i bezpieczeństwa.

3.3 Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność stosowania leku Diafrix (*dapagliflozyna*) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek przeprowadzono wyszukiwanie uwzględniające w strategii populację, interwencję oraz typ badań. Jednocześnie w ramach tego przeglądu włączano również odnalezione i zgodne z kryteriami włączenia badania wtórne. Kwerendy i wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 13.1.

Tabela 2. Kryteria włączenia i wyłączenia badań pierwotnych dla substancji dapagliflozyna do analizy w ramach wykonanego przeglądu systematycznego

Kategoria	Kryteria	
	Włączenia	Wykluczenia
Populacja (P)	Dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek (PChN): + UACR <30 mg/g (ekstrapolacja na populację: eGFR ≥20 ml/min/1,73 m ² do <45 ml/min/1,73 m ² bez stwierdzonej albuminurii i białkomoczu) lub + eGFR ≥60 ml/min/1,73 m ² do <90 ml/min/1,73 m ² (ekstrapolacja na populację z jednoczesnym potwierdzeniem albuminurii i/lub białkomoczu oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.	Inna niż określona w kryteriach włączenia.
Interwencja (I)	Dapagliflozyna dawce 10 mg, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zapisami ChPL.	Inna niż określona w kryteriach włączenia.
Komparator (C)	Empagliflozyna lub placebo (w celu przeprowadzenia porównania pośredniego).	Inny niż określony w kryteriach włączenia.
Punkty końcowe (O)	+ Ocena skuteczności: + Złożony punkt końcowy definiowano jako czas do wystąpienia któregokolwiek z wymienionych: o podtrzymany ≥50% spadek eGFR w stosunku do danych wejściowych; o schyłkowa niewydolność nerek (utrzymana wartość eGFR <15 ml/min/1,73m ² lub przewlekła dializoterapia lub przeszczepienie nerki); o zgon spowodowany chorobą/zdarzeniem sercowo-naczyniowym; o zgon z przyczyn nerkowych; + podtrzymany ≥50% spadek eGFR w stosunku do danych wejściowych; + stwierdzenie schyłkowej niewydolności nerek; + zgon z przyczyn nerkowych; + zgon spowodowany chorobą/zdarzeniem sercowo-naczyniowym; + hospitalizacja związana z niewydolnością serca; + czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. + ocena bezpieczeństwa	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki.
Rodzaj włączonych badań (S)	Efektywność kliniczna – badania eksperymentalne z randomizacją i grupą kontrolną. Badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – badania obserwacyjne z grupą kontrolną.	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, analizy zbiorcze, badania jednoramienne
Inne	Język angielski lub polski. Publikacje dostępne w pełnym tekście	Streszczenia/Abstrakty/Publikacje niepełno tekstowe. Inny niż określony w kryteriach włączenia.

Wykaz skrótów: ChPL – charakterystyka produktu leczniczego, eGFR – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*), PChN – przewlekła choroba nerek, UACR – stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (ang. *Urine Albumin-to-Creatinine Ratio*)

Poniżej przedstawiono osobno tabelę z kryteriami włączenia i wykluczenia badań wtórnych.

Tabela 3. Kryteria włączenia i wyłączenia badań wtórnych dla substancji dapagliflozyna do analizy w ramach wykonanego przeglądu systematycznego

Kategoria	Kryteria	
	Włączenia	Wykluczenia
Populacja (P)	Dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek (PChN): + UACR <30 mg/g (ekstrapolacja na populację: eGFR $\geq$ 20 ml/min/1,73 m ² do <45 ml/min/1,73 m ² bez stwierdzonej albuminurii i białkomoczu) lub + eGFR $\geq$ 60 ml/min/1,73 m ² do <90 ml/min/1,73 m ² (ekstrapolacja na populację z jednoczesnym potwierdzeniem albuminurii i/lub białkomoczu oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.	Inna niż określona w kryteriach włączenia.
Interwencja (I)	Dapagliflozyna dawce 10 mg, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zapisami ChPL	Inna niż określona w kryteriach włączenia.
Komparator (C)	Empagliflozyna	Inny niż określony w kryteriach włączenia.
Punkty końcowe (O)	+ Ocena skuteczności; + Złożony punkt końcowy definiowano jako czas do wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych: o podtrzymany $\geq$ 50% spadek eGFR w stosunku do danych wejściowych; o schyłkowa niewydolność nerek (utrzymana wartość eGFR <15 ml/min/1,73m ² lub przewlekła dializoterapia lub przeszczepienie nerki); o zgon spowodowany chorobą/zdarzeniem sercowo-naczyniowym; o zgon z przyczyn nerkowych; + podtrzymany $\geq$ 50% spadek eGFR w stosunku do danych wejściowych; + stwierdzenie schyłkowej niewydolności nerek; + zgon z przyczyn nerkowych; + zgon spowodowany chorobą/zdarzeniem sercowo-naczyniowym; + hospitalizacja związana z niewydolnością serca; + czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. + ocena bezpieczeństwa	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki.
Rodzaj włączonych badań (S)	Opracowania wtórne – przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy i raporty HTA.	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, analizy zbiorcze, badania jednoramienne
Inne	Język angielski lub polski. Publikacje dostępne w pełnym tekście	Streszczenia/Abstrakty/Publikacje niepełno tekstowe. Inny niż określony w kryteriach włączenia.

Wykaz skrótów: ChPL – charakterystyka produktu leczniczego, eGFR – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*), HTA – ocena technologii medycznych (ang. *Health Technology Assessment*), PChN – przewlekła choroba nerek, UACR – stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (ang. *Urine Albumin-to-Creatinine Ratio*)

Osobno przeprowadzono również wyszukiwanie dla komparatora – empagliflozyny – w celu wykonania porównania pośredniego.

3.4 Selekcja badań

Selekcja badań pierwotnych i wtórnych, została przeprowadzona przez dwóch analityków (M.C. i I.B-B). W przypadku niezgodności między analitykami, dotyczących zasadności włączenia badania do analizy, dążono do porozumienia z pomocą trzeciej osoby.

Przy doborze badań do analizy skupiano się na odnalezieniu analiz w podgrupach spełniających warunki:

- + eGFR (szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*) 60-90 ml/min/1,73 m² oraz stwierdzoną albuminurią lub białkomoczem lub
- + eGFR 20-45 ml/min/1,73 m² bez potwierdzonej albuminurii (UACR [wskaźnik albumina/kreatynina, ang. *Urine Albumin Creatinine Ratio*] <30 mg/g) lub białkomoczem.

W przypadku braku odnalezienia badań z takim podziałem skupiono się na przedstawieniu wyników zgodnie z podziałem:

- + eGFR 60-90 ml/min/1,73 m² - populacja z PChN 2. stopnia lub
- + UACR <30 mg/g – populacja z normalnym poziomem albuminurii.

Powyższy podział przyjęto na podstawie określenia tych subpopulacji jako najbardziej odpowiadającym populacji wnioskowanej. Dobór populacji względem poziomu albuminurii przyjęto mając na uwadze, iż wniosek skupia się na ocenie skuteczności stosowania dapagliflozyny w populacji obecnie nierefundowanej. Populacja z eGFR 20-45 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią jest objęta refundacją w ramach zapisu refundacyjnego leku Forxiga: „Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR <60 ml/min/1,73 m², albuminurią lub białkomoczem (...)”. Na podstawie powyższego uznano, iż przyjęcie podziału względem albuminurii (prawidłowy poziom UACR) w większym stopniu odzwierciedla populację wnioskowaną, tj. nieobjętą refundacją.

4. Badania włączone do analizy

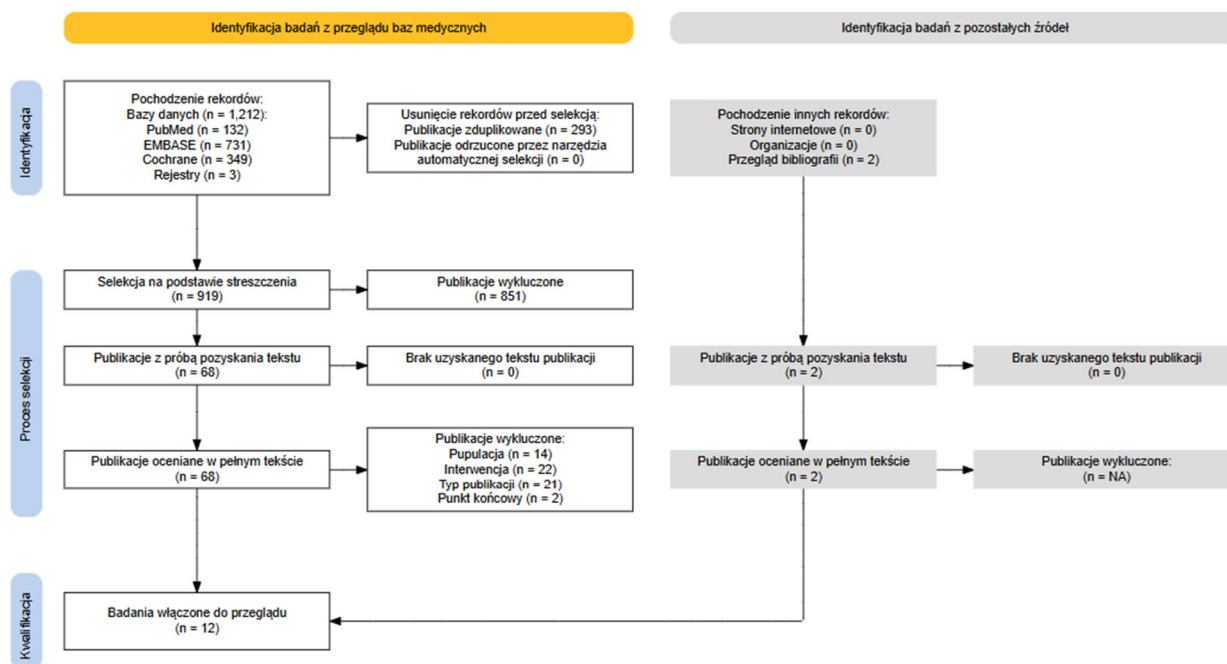
Wyszukiwanie systematyczne badań pierwotnych i wtórnych, oceniających skuteczność stosowania Diaflic® (*dapagliflozyna*) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, przeprowadzono dnia 01.10.2025 r.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach medycznych do przeglądu włączono w sumie 1212 publikacje. Po procesie deduplikacji abstraktów objętych przeglądem pozostało 919. Po przeanalizowaniu tytułów i abstraktów, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 68 publikacji. Ostatecznie współczynnik zgodności między analitykami wynosił 100% na etapie włączenia badań na podstawie tytułów i streszczeń.

W wyniku przeglądu *dapagliflozyny* odnaleziono i włączono do analizy trzy badania randomizowane – DECLARE-TIMI 58 (Wiviott 2019 [6], Mosenson 2019 [7], Mosenson 2021 [8], Zelniker 2021 [9], Mosenson 2022 [10]), DELIGHT (Pollock 2019) [11] oraz DIAMOND (Cherney 2020) [12], 4 badania rzeczywistej praktyki klinicznej: Svensson 2024 [13], Tangri 2024 [14], Nakhleh 2024 [15] i Lin 2019 [16] oraz dwa badania wtórne Neuen 2019 [17] i Dekkers 2018 [18]. W ramach aktualizacji analiz, w odpowiedzi na pismo ws. minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy, odnaleziono i opisano dodatkowo badanie rzeczywistej praktyki klinicznej Bonnesen 2025 [19], a także jedną metaanalizę Lin 2025 [20], w ramach których wykonywano porównanie DAPA vs. EMPA.

W wyniku wyszukiwania badań dla komparatora odnaleziono i włączono jedno badanie randomizowane EMPA-REG-OUTCOME (Wanner 2017 [21], Wanner 2018 [22], Herrington 2018 [23], Hadjad 2023 [24]) oraz dwa badania rzeczywistej praktyki klinicznej: Crabtree 2021 [25] i Edmonston 2024 [26].

Poniżej załączono diagram PRISMA, na którym przedstawiono proces identyfikacji i selekcji badań w ramach przeglądu systematycznego dla *dapagliflozyny*. Na etapie przeglądu tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów wskazano liczbę wykluczonych publikacji wraz z uzasadnieniem decyzji o ich odrzuceniu w przypadku analizowania publikacji w pełnym tekście.



Rysunek 1. Diagram PRISMA dla przeglądu systematycznego dla leku Diaflic® (*dapagliflozyna*)

Przyczyny wykluczenia badań na etapie oceny w pełnym tekście przedstawiono w rozdziale 13.8.

4.1 Spis włączonych badań pierwotnych

Do włączonych randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych (RCT, ang. *Randomized Controlled Trial*) należą:

- + DECLARE-TIMI 58, opisane w publikacjach Wiviott 2019 [6], Mosenzon 2019 [7], Mosenzon 2021 [8], Zelniker 2021 [9], Mosenzon 2022 [10];
- + EMPA-REG-OUTCOME, opisane w publikacjach Wanner 2017 [21], Wanner 2018 [22], Herrington 2018 [23], Hadjadj 2023 [24];
- + DELIGHT opisane w publikacji Pollock 2019 [11];
- + DIAMOND opisane w publikacji Cherney 2020 [12].

Wyniki badań RCT wraz z analizą charakterystyk populacji włączanych oraz ocenianych punktów końcowych celem przeprowadzenia porównania pośredniego DAPA (*dapagliflozyna*) vs. EMPA (*empagliflozyna*) przedstawiono w rozdziale 5. W rozdziale 13.5.3 przedstawiono charakterystykę włączonych badań randomizowanych.

Do włączonych badań rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE, ang. *Real-World Evidence*) należą: Svensson 2024 [13], Tangri 2024 [14], Nakhleh 2024 [15], Lin 2019 [16], Crabtree 2021 [25] i Edmonston 2024 [26]. Wyniki i analiza badań RWE została przedstawiona została w rozdziale 6. W rozdziale 13.7 przedstawiono charakterystykę każdego z włączonych badań RWE.

Dodatkowo w rozdziale 7 przedstawiono badanie RWE Bonnesen 2025 [19].

4.2 Opracowania wtórne

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 badania wtórne – Neuen 2019 [17] oraz Dekkers 2018 [18].

W ramach badania Neuen 2019 [17] przedstawiono porównanie pośrednie DAPA vs. EMPA, wykorzystując badania RCT, natomiast badanie Dekkers 2018 [18] skupiało się na przedstawieniu skuteczności stosowania DAPA w populacji o skrajnie niskim eGFR (>12 ml/min/1,73 m²). Wyniki badania Dekkers 2018 przedstawiono w rozdziale 8. Dodatkowo w rozdziale 7 przedstawiono metaanalizę Lin 2025 [20].

4.3 Ocena jakości badań włączonych do analizy

Ocenę wiarygodności odnalezionych badań RCT w ramach głównego przeglądu systematycznego przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook i Wytycznymi AOTMiT 2016, za pomocą narzędzia RoB2 (ang. *Risk of Bias 2*). Odnalezione badania RWE oceniono za pomocą skali NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) dla badań kohortowych, a badania wtórne stanowiące przeglądy systematyczne z metaanalizą oceniono narzędziem AMSTAR-2 (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2*). Narzędzia zastosowane do przeprowadzenia oceny zostały załączone w rozdziale 13.3.

Wszystkie odnalezione badania randomizowane oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania *dapagliflozyny* charakteryzowały się w niskim ryzykiem błędu.

Jedynym badaniem, dla którego stwierdzono pewne zastrzeżenia co do ryzyka błędu systematycznego jest badanie DELCARE-TIMI 56, a mianowicie pacjenci mogli być świadomi przydzielonej im interwencji na podstawie wyższej częstości występowania w grupie terapeutycznej kwasicy ketonowej. Mając jednak na uwadze niskie prawdopodobieństwo faktu komunikacji między pacjentami nie stwierdza się, iż było to poważne ograniczenie metodyki badania.

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Cherney-2020						
	Pollock-2020						
	Wiviott-2018						
	Zinman-2015						

Domains:

D1: Bias arising from the randomization process.

D2: Bias due to deviations from intended intervention.

D3: Bias due to missing outcome data.

D4: Bias in measurement of the outcome.

D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement

Some concerns

Low

Rysunek 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT wg kwestionariusza RoB2

Dokładny opis oceny jakości każdego z badań opisano w rozdziale 13.5.3.

W ramach wykonanych przeglądów systematycznych odnaleziono 2 badania wtórnych, których zgodnie z kwestionariuszem AMSTAR-2 jakość oceniono następująco:

- + Neuen 2019 [17] jako umiarkowane ze względu na małą liczbę badań włączonych do przeglądu, autorzy nie ocenili prawdopodobieństwa błędu systematycznego publikacji (publication bias). Jednocześnie nie podano listy wykluczonych badań z przyczynami wykluczenia.
- + Dekkers 2018 [18] jako krytycznie niska ze względu na brak dostępnego protokołu badania, a tym samym wszystkich kluczowych elementów przeglądu systematycznego, w tym kompleksowej strategii wyszukiwania literatury, kryteriów włączenia/wyłączenia itp. Brak oceny ryzyka błędu systematycznego zarówno badań włączonych, jak i całej publikacji.
- + Lin 2025 [20] jako umiarkowana, ze względu na brak przedstawionej listy wykluczonych z przeglądu i metaanalizy badań.

Dokładny opis oceny jakości obydwu badań opisano w rozdziale 13.5.2.

Zdecydowaną większość badań obserwacyjnych oceniono na 6-8 punktów w 9-punktowej skali NOS, w większości powodem obniżenia punktacji był wysoki odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badań lub brak dobranej grupy kontrolnej lub porównawczej (druga domena skali NOS). Najniżej oceniono badanie Crabtree 2021 oraz Nahkleh 2024 (po 5 punktów) ze względu na brak opisu populacji pod względem doboru populacji niepoddanej na ekspozycje na leczenie, brak dobranej grupy kontrolnej oraz niski odsetek pacjentów, dla których dostępne były pełne wyniki. Szczegółowy opis oceny jakości badań RWE przedstawiono w rozdziale 13.3.5.

5. Dapagliflozyna vs. Empagliflozyna – porównanie pośrednie

5.1 Dapagliflozyna vs. placebo – DECLARE-TIMI 58

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono randomizowanych badań, w ramach których oceniano skuteczność stosowania dapagliflozyny w ściśle zdefiniowanej populacji wnioskowanej, tj.

- + eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² do <45 ml/min/1,73 m² bez stwierdzonej albuminurii i białkomoczu lub
- + eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² do <90 ml/min/1,73 m² z potwierdzoną albuminurią i/lub białkomoczem

bez stwierdzonej współistniejącej cukrzycy typu 2 (DMT2, ang. *Diabetes Mellitus Type 2*).

- + Z uwagi na brak dostępnych analiz prowadzonych w dokładnie tak zdefiniowanej populacji, przyjęto podział odpowiadający zakresowo ww. grupom, oparty na parametrach najczęściej raportowanych w badaniach klinicznych dapagliflozyny w przewlekłej chorobie nerek. Uwzględniono zatem: eGFR 60-90 ml/min/1,73 m² - populacja z PChN 2. stopnia lub
- + UACR <30 mg/g – populacja z normalnym poziomem albuminurii.

Powyższy podział przyjęto na podstawie określenia tych subpopulacji jako najbardziej odpowiadającym populacji wnioskowanej. Dobór populacji względem poziomu albuminurii przyjęto mając na uwadze, iż wniosek skupia się na ocenie skuteczności stosowania dapagliflozyny w populacji obecnie nierefundowanej. Populacja z eGFR 20-45 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią jest objęta refundacją w ramach zapisu refundacyjnego leku Forxiga: „Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR <60 ml/min/1,73m², albuminurią lub białkomoczem (...)”. Na podstawie powyższego uznano, że przyjęcie podziału względem albuminurii (prawidłowy poziom UACR) w większym stopniu odzwierciedla populację wnioskowaną, tj. nieobjętą obecnie refundacją.

Taki sposób grupowania jest spójny z metodyką badań klinicznych (m.in. DAPA-CKD, DELIVER, DECLARE-TIMI 58), w których parametry czynności nerek i poziomy albuminurii stanowiły podstawowe kryteria klasyfikacji uczestników. Zastosowany podział umożliwia więc wykorzystanie dostępnych, wysokiej jakości danych klinicznych w sposób odpowiadający zakresowo populacji objętej wnioskiem, zapewniając zachowanie porównywalności i klinicznej relewantności analizowanych wyników.

Odnaleziono 3 badania randomizowane spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej, poniżej przedstawiono wyniki badania DECLARE-TIMI 58 [6] jako główne badanie służące analizie porównawczej interwencji z przyjętym komparatorem. Wyniki pozostałych dwóch badań DELIGHT [11] i DIAMOND [12] przedstawiono uzupełniając w rozdziale 7.

Jedynym badaniem randomizowanym, do którego rekrutowano pacjentów z eGFR >60 ml/min/1,73 m² lub z brakiem albuminurii (UACR <30 mg/g) jest badanie DECLARE-TIMI 58, w ramach którego stosowano dapagliflozynę u pacjentów ze stwierdzoną cukrzycą typu 2. Charakterystyka populacji włączanej do tego badania stanowi ograniczenie we wnioskowaniu dla populacji ze stwierdzoną przewlekłą chorobą nerek (PChN), jednak należy mieć na uwadze częstość współwystępowania PChN oraz cukrzycą typu 2, która wynosi około 68% (Heerspink 2020 – DAPA-CKD [27]). Dane dotyczące skuteczności stosowania dapagliflozyny również w populacji bez stwierdzonej cukrzycy typu 2 przedstawiono w rozdziale 6., na podstawie odnalezionych badań rzeczywistej praktyki klinicznej. Obecnie populacja z eGFR <60 i albuminurią jest refundowana przez lek Forxiga, zatem populacją docelową wskazaną w niniejszej analizie Diafrix jest populacja eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² do <45 ml/min/1,73 m² bez stwierdzonej albuminurii (i białkomoczu). W odnalezionych publikacjach dla badania DECLARE-TIMI 58 nie raportowano wyników dla tej specyficznej subpopulacji. Zdecydowano się przedstawić

wyniki dla subpopulacji o UACR <30 mg/g zakładając, że będzie ona reprezentatywna dla tej części populacji docelowej, dla której wymagany jest brak albuminurii (i białkomoczu). Podejście to uznano za podejście konserwatywne. W większej mierze odpowiada populacji o łagodniejszej postaci PChN, tak więc o spodziewanym niższym względnym efekcie leczenia.

Tabela 4. Skrócona charakterystyka badania DECLARE-TIMI 58 [6]

Badanie	Kryteria włączenia	Interwencja i komparator	Okres obserwacji	Oceniane punkty końcowe
Wiviott 2019 [6] DECLARE-TIMI 58	Wiek ≥ 40 lat Cukrzyca typu 2 HbA1C $6,5\% \leq x < 12\%$ Klirens kreatyniny: ≥ 60 ml/min Miażdżycowa CVD lub + Co najmniej dwa z następujących czynników ryzyka: mężczyźni w wieku ≥ 55 lat + Kobiety w wieku ≥ 60 lat + Nadciśnienie tętnicze + Dyslipidemia + Używanie tytoniu	DAPA 10 mg/d PLC Dapagliflozyna była dodawana do istniejącej terapii przeciwcukrzycowej, która mogła obejmować: metforminę, insulinę, sulfonilomoczniki, inhibitory DPP-4. Stosowano także: ACE-i/ARB-81% + Beta-blokery – 53% + Diuretyki – 36% + MRA – 4% + Statyny – 76% + Leki przeciwkrwotoczne – 64%	4,2 roku	+ MACE: zgon sercowo-naczyniowy, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny + Zgon sercowo-naczyniowy lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca + Hospitalizacja z powodu niewydolności serca + Zgon z jakiegokolwiek przyczyny + <u>Złożony nerkowy punkt końcowy: spadek eGFR $\geq 40\%$ do < 60 ml/min/1.73 m², nowa schyłkowa niewydolność nerek, zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych</u>

Wykaz skrótów: ACE-i – inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *Angiotensin-converting enzyme inhibitors*), ARB – antagoniści receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin II Receptor Blockers*), CVD – choroba sercowo-naczyniowa (ang. *Cardiovascular Disease*), eGFR – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*), d – dziennie, DAPA – dapagliflozyna (ang. *dapagliflozin*), HbA1C – hemoglobina glikowana (ang. *Glycated Hemoglobin*), MACE – poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *Major Adverse Cardiovascular Events*), MRA – antagonist receptoru mineralokortykoidowego (ang. *Mineralocorticoid Receptor Antagonist*), PLC – placebo

Tabela 5. Zestawienie publikacji opisujących wyniki badania DECLARE-TIMI 58 [6]

Publikacja	Stratyfikacja populacji	Punkt końcowy
Mosenzon 2019 [7]	+ eGFR 60-90 ml/min/1,73 m² + UACR <30 mg/g	+ Złożony nerkowy punkt końcowy (<i>composite renal end point</i>) + Zmiana średniej wartości eGFR (wyłącznie dla populacji eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²)
Zelniker 2021 [9]	+ eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² oraz UACR ≥ 30 mg/g + eGFR <60 ml/min/1,73 m² oraz UACR <30 mg/g	+ Zgon CV lub HHF + MACE + HHF + Zgon CV + Zgon z jakiegokolwiek powodu
Mosenzon 2021 [8]	+ UACR ≤ 15 mg/g + UACR 15-30 mg/g + eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²	+ Zmiana UACR
Mosenzon 2022 [10]	+ UACR ≤ 15 mg/g + UACR 15-30 mg/g + eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²	+ Ostre/całkowite nachylenie eGFR (<i>eGFR slope</i>)

Wykaz skrótów: eGFR – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*), CV – sercowo-naczyniowy (ang. *Cardiovascular*), HHF – hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. *Hospitalization for Heart Failure*), MACE – poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *Major Adverse Cardiovascular Events*), UACR – stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (ang. *Urine Albumin-to-Creatinine Ratio*)

5.1.1 Złożony nerkowy punkt końcowy

Tabela 6. Skuteczność stosowania *dapagliflozyny* względem placebo w badaniu DECLARE-TIMI 58 – złożony punkt końcowy [Mosenson 2019] [7]

Punkt końcowy	DAPA	PLC	Względny efekt (95%CI)	Źródło
Populacja eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²				
Złożony nerkowy punkt końcowy (<i>composite renal end point</i>)* [4 lata obs.]	1,7% (65/3 838)	3,1% (121/3 894)	HR=0,54 (0,40; 0,73)	Mosenson 2019 [7]
Populacja UACR <30 mg/g				
Złożony nerkowy punkt końcowy (<i>composite renal end point</i>)* [4 lata obs.]	0,9% (50/5 819)	1,6% (95/5 825)	HR=0,52 (0,37; 0,74)	Mosenson 2019 [7]

*Potwierdzony, utrzymujący się spadek szacunkowego współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) o $\geq 40\%$ do wartości <60 ml/min/1,73 m² i/lub schyłkowa niewydolność nerek (dializoterapia przez ≥ 90 dni lub przeszczep nerki albo potwierdzony, utrzymujący się eGFR <15 ml/min/1,73 m²) i/lub zgon nerkowy lub sercowo-naczyniowy.

Wykaz skrótów: CI – przedział ufności (ang. Confidence Interval), DAPA – *dapagliflozyna* (ang. *dapagliflozin*), eGFR – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated Glomerular Filtration Rate), HR – współczynnik ryzyka (ang. Hazard Ratio), PLC – placebo, UACR – stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (ang. Urine Albumin-to-Creatinine Ratio)

Zarówno w populacji z wyjściowym eGFR 60-90 ml/min/1,73 m², jak i z wyjściowym UACR <30 mg/g stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść *dapagliflozyny* względem placebo. Stosowanie placebo w tych subpopulacjach obniża ryzyko wystąpienia którejkolwiek ze składowych złożonego punktu końcowego odpowiednio o 46% i 48%. Nie wyróżniano również populacji z równoczesnym eGFR <45 ml/min/1,73 m² i brakiem albuminurii, co jest ograniczeniem we wnioskowaniu o skuteczności DAPA w tej populacji. Również brak jest informacji o wystąpieniu albuminurii lub białkomoczu w populacji eGFR >60 ml/min/1,73 m².

5.1.2 Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Tabela 7. Skuteczność stosowania *dapagliflozyny* względem placebo w aspekcie zdarzeń sercowo-naczyniowych [Zelniker 2021] [9]

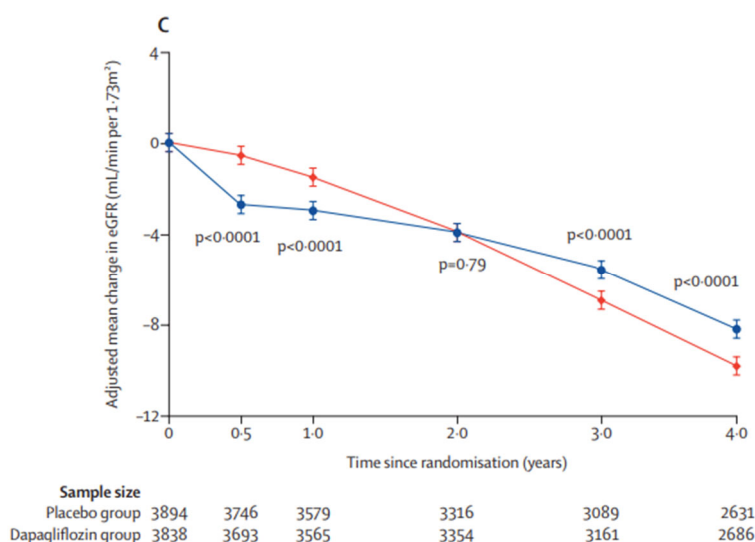
Punkt końcowy	DAPA		PLC		Współczynnik hazardu (95% CI)	Bezwzględna różnica ryzyka (95% CI)
Populacja eGFR ≥60 ml/min/1,73 m ² oraz UACR ≥30 mg/g						
	l. zdarzeń	l. zdarzeń/ 1000 pacjento-lat	l. zdarzeń	l. zdarzeń/ 1000 pacjento-lat		
Zgon CV lub HHF	173	18,8	197	22,2	0,83 (0,67; 1,01)	-1,2 (-2,8; 0,3)
MACE	267	29,9	271	31,2	0,94 (0,79; 1,11)	-0,5 (-2,3; 1,4)
HHF	95	10,4	119	13,4	0,75 (0,57; 0,98)	-1,2 (-2,4; 0,1)
Zgon CV	94	9,9	99	10,8	0,91 (0,68; 1,20)	-0,3 (-1,5; 0,8)
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	184	19,4	231	25,1	0,77 (0,63; 0,93)	-2,3 (-3,9; -0,6)
Populacja eGFR <60 ml/min/1,73 m ² oraz UACR <30 mg/g						
	l. zdarzeń	l. zdarzeń/ 1000 pacjento-lat	l. zdarzeń	l. zdarzeń/ 1000 pacjento-lat		

Zgon CV lub HHF	29	21,9	27	19,6	1,17 (0,69; 1,99)	1,0 (-3,1; 5,1)
MACE	43	33,6	42	31,4	1,13 (0,73; 1,73)	0,9 (-4,0; 5,9)
HHF	11	8,3	1	8,7	1,06 (0,46; 2,41)	-0,1 (-2,8; 2,6)
Zgon CV	22	16,3	17	11,9	1,45 (0,77; 2,75)	1,8 (-1,7; 5,2)
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	39	28,9	36	25,3	1,23 (0,78; 1,94)	1,4 (-3,2; 6,1)

Wykaz skrótów: CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*), CV – sercowo-naczyniowy (ang. *Cardiovascular*), DAPA – dapagliflozyna (ang. *dapagliflozin*), eGFR – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*), HHF – hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. *Hospitalization for Heart Failure*), MACE – poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *Major Adverse Cardiovascular Events*), PLC – placebo, UACR – stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (ang. *Urine Albumin-to-Creatinine Ratio*)

W suplemencie do publikacji Zelniker 2021 [9] przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności stosowania dapagliflozyny względem placebo w aspekcie częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych z krzyżowym podziałem na populację z UACR $>/<30$ mg/g oraz eGFR $>/<60$ ml/min/1,73 m². Istotność statystyczną osiągnięto wyłącznie w populacji eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² oraz UACR ≥ 30 mg/g, w aspekcie ryzyka wystąpienia hospitalizacji związanej z niewydolnością serca oraz ryzyku zgonu z jakiegokolwiek powodu. Nominalnie w tej subpopulacji zauważalna jest przewaga dapagliflozyny nad stosowaną terapią standardową (placebo). W populacji eGFR <60 ml/min/1,73 m² oraz UACR <30 mg/g nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między ramionami badania, z nominalną przewagą placebo. Należy mieć na uwadze, iż grupowanie populacji pacjentów na 4 podkategorie znacząco obniża moc statystyczną wykonywanych analiz, co mogło wpłynąć na brak osiągniętej istotności statystycznej.

5.1.3 Zmiana wartości eGFR



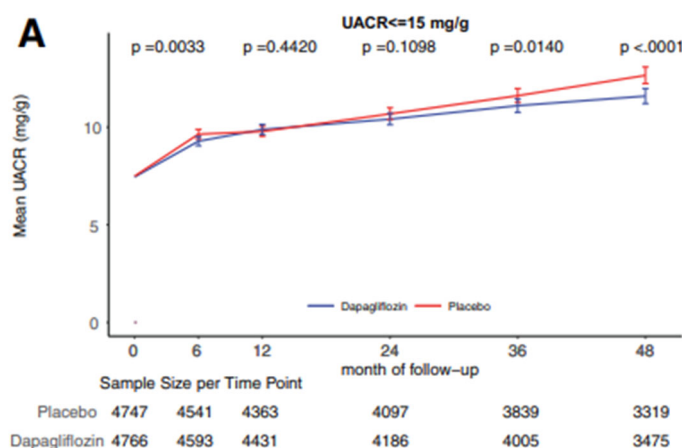
Rysunek 3. Zmiana średniej wartości eGFR w populacji eGFR 60 do 90 ml/min/1,73 m² (DAPA = kolor niebieski) [Mosenson 2019] [7]

Po 4 latach stosowania dapagliflozyny stwierdza się istotną statystycznie mniejszą redukcję eGFR w porównaniu do placebo (p<0,0001). Zmiany eGFR nie przedstawiono dla subpopulacji UACR <30 mg/g.

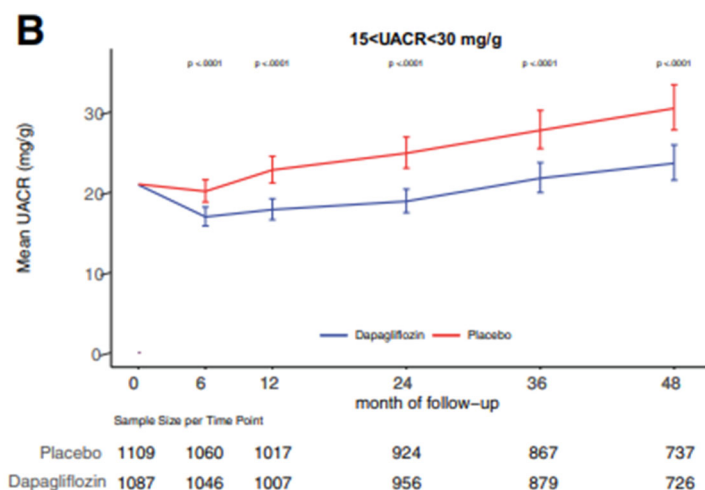
Tabela 8. Zestawienie tabelaryczne zmienności istotności statystycznej w czasie między ramionami DAPA a PLC w zakresie zmiany eGFR

Czas (lata)	0,5	1	2	3	4
Wartość p	<0,0001 Na korzyść PLC	<0,0001 Na korzyść PLC	0,79	0,0001 Na korzyść DAPA	0,0001 Na korzyść DAPA

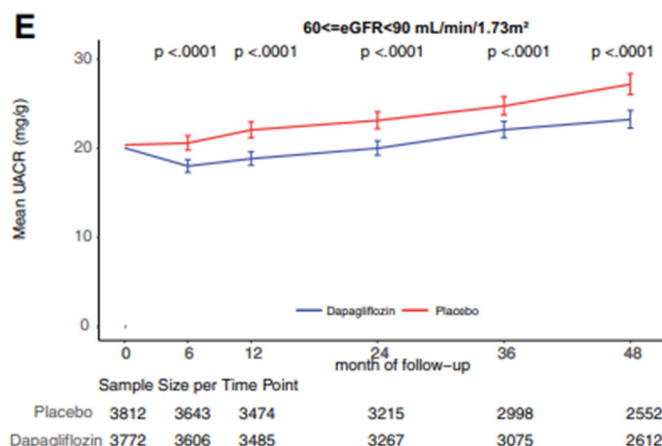
5.1.4 Zmiana wartości UACR



Rysunek 4. Zmiana UACR w czasie według ramienia leczenia w punktach: na początku badania, po 6 miesiącach oraz po 1, 2, 3 i 4 latach, w grupie pacjentów z wyjściowym UACR ≤ 15 mg/g (DAPA = kolor niebieski) [Mosenzon 2021] [8]



Rysunek 5. Zmiana UACR w czasie według ramienia leczenia w punktach: na początku badania, po 6 miesiącach oraz po 1, 2, 3 i 4 latach, w grupie pacjentów z wyjściowym UACR 15-30 mg/g (DAPA = kolor niebieski) [Mosenzon 2021] [8]



Rysunek 6. Zmiana UACR w czasie według ramienia leczenia w punktach: na początku badania, po 6 miesiącach oraz po 1, 2, 3 i 4 latach, w grupie pacjentów z wyjściowym eGFR 60 do 90 ml/min/1,73 m² (DAPA = kolor niebieski) [Mosenson 2021] [8]

Po 4 latach stosowania stwierdza się istotny statystycznie mniejszy wzrost UACR w grupie stosującej dapagliflozynę we wszystkich analizowanych subpopulacjach, tj. z UACR do 15 mg/g, z UACR między 15 a 30 mg/g oraz z eGFR od 60 do 90 ml/min/1,73 m² (p<0,0001).

Tabela 9. Zestawienie tabelaryczne zmienności istotności statystycznej w czasie między ramionami DAPA a PLC w zakresie zmiany UACR

Czas (lata)	0,5	1	2	3	4
Populacja					
UACR ≤15 mg/g	p=0,0033 Na korzyść DAPA	p=0,442	p=0,1098	P=0,014 Na korzyść DAPA	p<0,0001 Na korzyść DAPA
UACR 15-30 mg/g	p<0,0001 Na korzyść DAPA	p<0,0001 Na korzyść DAPA	p<0,0001 Na korzyść DAPA	p<0,0001 Na korzyść DAPA	p<0,0001 Na korzyść DAPA
eGFR 60 do 90 ml/min/1,73 m ²	p<0,0001 Na korzyść DAPA	p<0,0001 Na korzyść DAPA	p<0,0001 Na korzyść DAPA	p<0,0001 Na korzyść DAPA	p<0,0001 Na korzyść DAPA

5.1.5 Zmiana nachylenia eGFR (ang. eGFR slope)

Tabela 10. Skuteczność stosowania dapagliflozyny względem placebo w badaniu DECLARE-TIMI 58 – nachylenie eGFR [Mosenson 2022] [10]

Punkt końcowy	Ostre nachylenie eGFR (acute eGFR slope)*		Całkowite nachylenie eGFR (chronic eGFR slope)**		Średnia różnica całkowitego nachylenia (95%CI)
	DAPA (SE)	PLC (SE)	DAPA (SE)	PLC (SE)	DAPA vs. PLC
eGFR 60-90 ml/min/1,73 m ²	-2,62 (0,15)	-0,42 (0,15)	-1,75 (0,04)	-2,49 (0,04)	0,74 (0,63; 0,85) p<0,0001
UACR ≤15 mg/g	-2,46 (0,12)	-0,71 (0,13)	-1,48 (0,04)	-2,01 (0,04)	0,54 (0,43; 0,65) p<0,0001
UACR 15-30 mg/g	-2,74 (0,24)	-0,90 (0,24)	-1,91 (0,06)	-2,50 (0,06)	0,59 (0,42; 0,76) p<0,0001

*Ostre nachylenie definiowane jako zmiana eGFR w trakcie pierwszych 6 miesięcy leczenia (zmiana w ciągu 6 miesięcy)

**Całkowite nachylenie definiowane jako zmiana eGFR w trakcie 4 lat leczenia (w przeliczeniu zmiana na rok)

Wykaz skrótów: CI – przedział ufności (ang. Confidence Interval), DAPA – dapagliflozyna (ang. dapagliflozin), eGFR – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated Glomerular Filtration Rate), PLC – placebo, SE – błąd standardowy (ang. Standard Error), UACR – stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (ang. Urine Albumin-to-Creatinine Ratio)

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w publikacji Mosenzon 2022 [10] stosowanie dapagliflozyny wpływa hamująco na spadek eGFR (ujemne nachylenie eGFR) w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia. Analiza średniego rocznego nachylenia eGFR w skali 4 lat leczenia wykazała, że stosowanie dapagliflozyny wiąże się z istotnym statystycznie wolniejszym spadkiem eGFR w porównaniu do stosowanego placebo. Wnioskowanie to dotyczy zarówno populacji eGFR 60-90, jak i populacji UACR 15-30/ ≤15 mg/g.

5.2 Empagliflozyna vs. placebo – EMPA-REG OUTCOME

W ramach wyszukiwania odnaleziono 3 badania RCT, w których oceniano skuteczność stosowania empagliflozyny u pacjentów z PChN. Analiza dostępnych danych wykazała, że jedynie badanie EMPA-REG OUTCOME [28] spełnia kryteria umożliwiające jego porównanie z wynikami uzyskanymi dla dapagliflozyny w ramach badania DECLARE-TIMI 58 [6].

Tabela 11. Skrócona charakterystyka badań RCT z zastosowaniem empagliflozyny

Badanie RCT	Główne kryteria włączenia	Okres obserwacji	Punkty końcowe	Stratyfikacja wyników wg populacji
Barnett 2014 [29] EMPA-REG RENAL	Cukrzyca typu 2 ≥ 18 lat BMI ≥45 kg/m ² HbA1c od 7% do 10% eGFR <90 ml/min/1,73 m ²	52 tyg.	Pierwszorzędowy punkt końcowy: + zmiana stężenia HbA1c (po 24 tygodniach vs. wartość wyjściowa)	PChN (stopień 2, 3 i 4) eGFR: ≥60 do <90; ≥30 do <60; ≥15 do <30
Zinman 2015 [28] EMPA-REG OUTCOME	Cukrzyca typu 2 ≥ 18 lat BMI ≤ 45 kg/m ² eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m ² CVD HbA1c ≥ 7% ≤ 9% w przypadku brak leczenia obniżającego stężenie glukozy przez co najmniej 12 tygodni przed randomizacją LUB HbA1c ≥ 7% ≤ 10 % w przypadku stosowania stabilnej terapii przeciwcukrzycową przez co najmniej 12 tygodni przed randomizacją.	3,1 lat	Pierwszorzędowy punkt końcowy (złożony): + zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, + zawał mięśnia sercowego (niezakończony zgonem, z wyłączeniem niemych zawałów) lub udar mózgu (niezakończony zgonem). Drugorzędowy punkt końcowy (złożony): + pierwszorzędowy punkt końcowy oraz hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej.	eGFR ≥90; 60 do <90; <60 UACR <30; 30–300; >300
Hadjadj 2023 [24] Post hoc EMPA-REG OUTCOME	Cukrzyca typu 2 ≥ 18 lat eGFR ≥30 ml/min/1,73 m ² CVD	3,1 lat	Pierwszorzędowy punkt końcowy: + Zmiana eGFR >3/rok (<i>rapid decline</i>) Drugorzędowy punkt końcowy: + Zmiana eGFR >5/rok + Wystąpienie AKI	Spadek eGFR o >3/rocznie Spadek eGFR o ≤ 3/rocznie Z podziałem na eGFR: ≥90; 60 do <90; 45 do <60; 30 do <45; <30 Oraz UACR: <30; 30–300; >300
Herrington 2018 [23] EMPA-KIDNEY	Z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy eGFR ≥20 do <45 ml/min/1,73 m ² niezależnie od białkomoczu/albuminurii	2 lata	Pierwszorzędowy punkt końcowy (złożony): + czas do progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.	Cukrzyca/bez cukrzycy eGFR <30 ; ≥30-45; ≥45 UACR <30 ; ≥30 <300 ; ≥300

	LUB eGFR ≥ 45 do < 90 ml/min/1,73 m ² z albuminurią (UACR ≥ 200 mg/g)		Wtórne punkty końcowe: + hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon sercowo-naczyniowy; + hospitalizacja (z dowolnej przyczyny); + czas do progresji choroby nerek; + zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.	
--	--	--	--	--

Wykaz skrótów: AKI – ostre uszkodzenie nerek (ang. *Acute Kidney Injury*), BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*), CVD – choroba sercowo-naczyniowa (ang. *Cardiovascular Disease*), eGFR – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*), HbA1c – hemoglobina glikowana (ang. *Glycated Hemoglobin*), PChN – przewlekła choroba nerek, UACR – stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (ang. *Urine Albumin-to-Creatinine Ratio*)

Na podstawie powyższego zestawienia ustalono, że porównanie pośrednie z dapagliflozyną jest możliwe wyłącznie dla populacji włączanej do badania EMPA-REG OUTCOME ze względu na diagnozę cukrzycy typu 2 u wszystkich pacjentów, a także stratyfikację wyników na populacje docelowe (UACR < 30 mg/g i osobno eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²). W ramach odnalezionego badania EMPA-KIDNEY również włączano również pacjentów z cukrzycą typu 2, jednak nie odnaleziono żadnej publikacji zawierającej analizę w populacji chorych na cukrzycę z podziałem na populacje UACR < 30 mg/g lub eGFR 60-90 ml/min/1,73 m². Z tego względu nie jest możliwe wiarygodne włączenie wyników z EMPA-KIDNEY do porównania pośredniego względem badania DECLARE-TIMI 58. Odnalezione badanie EMPA-REG RENAL skupiało się na ocenie skuteczności empagliflozyny w aspekcie obniżania poziomu HbA1c, co nie jest punktem końcowym odnoszącym się bezpośrednio do zorientowanych na pracę nerek efektów zdrowotnych.

Badanie EMPA-REG OUTCOME było randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym, w którym oceniano wpływ empagliflozyny na ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Do badania włączano chorych ze stwierdzoną cukrzycą typu 2, eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² oraz rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową. Badanie posiadało trzy ramiona: empagliflozyna 10 mg, empagliflozyna 25 mg oraz placebo. Oceniano złożone sercowo-naczyniowe punkty końcowe.

Poniżej przedstawiono charakterystykę badania oraz wyniki z poszczególnych publikacji z uwspólnionymi wynikami dotyczącymi skuteczności stosowania empagliflozyny w dawce 10 i 25 mg.

Tabela 12. Skrócona charakterystyka badania EMPA-REG OUTCOME [28]

Badanie	Kryteria włączenia	Interwencja i komparator	Okres obserwacji	Oceniane punkty końcowe
Zinman 2015 [28] EMPA-REG OUTCOME	Wiek ≥ 18 lat Cukrzyca typu 2 BMI ≤ 45 kg/m ² eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m ² CVD HbA1c $\geq 7\% \leq 9\%$ w przypadku brak leczenia obniżającego stężenie glukozy przez co najmniej 12 tygodni przed randomizacją LUB HbA1c $\geq 7\% \leq 10\%$ w przypadku stosowania stabilnej terapii przeciwcukrzycową przez co najmniej 12 tygodni przed randomizacją.	EMPA 10 i 25 mg/d PLC Podstawowe leczenie przeciwcukrzycowe niezmienione przez pierwsze 12 tygodni po randomizacji. Po upływie 12 tygodni możliwa była modyfikacja leczenia przeciwcukrzycowego. Podczas badania możliwe było leczenie innych	3,1 lat	+ Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego (niezakończony zgonem, z wyłączeniem niemych zawałów) lub udar mózgu (niezakończony zgonem). + Drugorzędowy złożony punkt końcowy: pierwszorzędowy punkt końcowy oraz hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej.

		czynników sercowo-naczyniowych.		
--	--	---------------------------------	--	--

Wykaz skrótów: BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*), CVD – choroba sercowo-naczyniowa (ang. *Cardiovascular Disease*), d – dziennie, eGFR – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*), EMPA – empagliflozyna (ang. *empagliflozin*), HbA1c – hemoglobina glikowana (ang. *Glycated Hemoglobin*), PLC – placebo

Tabela 13. Zestawienie publikacji opisujących wyniki badania EMPA-REG OUTCOME

Publikacja	Stratyfikacja populacji	Punkt końcowy
Herrington 2018 [23]	+ eGFR 60-90 ml/min/1,73 m ² + UACR <30 mg/g	+ Złożony nerkowy punkt końcowy: progresja choroby nerek (ang. <i>traditional kidney disease progression outcome</i>) + Złożony nerkowy punkt końcowy: wystąpienie nowej lub nasilenie istniejącej nefropatii (ang. <i>incident or worsening nephropathy</i>) + Zdarzenia sercowo-naczyniowe i hospitalizacje: ◦ zgon CV, ◦ zgon CV lub HHF, ◦ hospitalizacja z dowolnej przyczyny.
Wanner 2017 [21]	+ eGFR ≥60 ml/min/1,73 m ² oraz UACR ≤300 mg/g	+ Czas do wystąpienia zgonu CV + Zgon z jakiegokolwiek przyczyny + HHF + Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny
	+ eGFR ≥60 ml/min/1,73 m ² + UACR <30 mg/g	+ Złożony punkt końcowy: 3-punktowy MACE + Zgon CV + Zawał mięśnia sercowego zakończony lub niezakończony zgonem + Udar mózgu zakończony lub niezakończony zgonem + HHF + Zgon z jakiegokolwiek przyczyny + Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny
Wanner 2018 [22]	+ eGFR >60 ml/min/1,73 m ² + UACR <30 mg/g	+ Roczne tempo zmian eGFR (ang. <i>annual eGFR slope</i>) + Średnie tygodniowe tempo zmian eGFR (MDRD; faza wczesna leczenia) + Średnie tygodniowe tempo zmian eGFR (MDRD; po odstawieniu leku)
Hadjadj 2023 [24]	+ eGFR 60-90 ml/min/1,73 m ² + UACR <30 mg/g	+ Zmiana eGFR >3/rok (<i>rapid decline</i>) + Zmiana eGFR >5/rok + Wystąpienie AKI

Wykaz skrótów: AKI – ostre uszkodzenie nerek (ang. *Acute Kidney Injury*), CV – sercowo-naczyniowy (ang. *Cardiovascular*), eGFR – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*), HHF – hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. *Hospitalization for Heart Failure*), MACE – poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *Major Adverse Cardiovascular Events*), MDRD – ang. *Modification of Diet in Renal Disease*, UACR – stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (ang. *Urine Albumin-to-Creatinine Ratio*)

5.2.1 Złożony nerkowy punkt końcowy

Tabela 14. Skuteczność stosowania empagliflozyny względem placebo w aspekcie złożonych nerkowych punktów końcowych [23]

Punkt końcowy	EMPA	PLC	Współczynnik hazardu (95%CI)	Źródło
Populacja eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²				
Progresja choroby nerek*	34/2406 (1,4%)	27/1232 (2,2%)	0,61 (0,37; 1,02)	Herrington 2018 [23]
Wystąpienie nowej lub nasilenie istniejącej nefropatii**	228/2165 (11%)	156/1105 (14%)	0,69 (0,56; 0,84)	Herrington 2018 [23]

Populacja UACR <30 mg/g				
Progresja choroby nerek*	22/2766 (0,8%)	26/1376 (1,9%)	0,41 (0,23; 0,72)	Herrington 2018 [23]
Wystąpienie nowej lub nasilenie istniejącej nefropatii**	109/2737 (4%)	89/1361 (7%)	0,58 (0,44; 0,77)	Herrington 2018 [23]

* Podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy, rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego (RRT) lub zgon z powodu choroby nerek.

** Nowe wystąpienie makroalbuminurii, podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy połączone z eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m², RRT lub zgon z powodu choroby nerek.

Wykaz skrótów: CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*), eGFR – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*), EMPA – empagliflozyna (ang. *empagliflozin*), PLC – placebo, RRT – rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego (ang. *Renal Replacement Therapy*), UACR – stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (ang. *Urine Albumin-to-Creatinine Ratio*)

W publikacji Herrington 2018 [23] przedstawiono wyniki dla złożonych nerkowych punktów końcowych w subpopulacjach pacjentów z wyjściową wartością eGFR 60–90 ml/min/1,73 m² oraz z UACR <30 mg/g. W obu analizowanych grupach odnotowano korzyści ze stosowania empagliflozyny względem placebo w zakresie złożonych punktów końcowych dotyczących funkcji nerek: progresji choroby nerek (podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy, rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego [RRT, ang. *Renal Replacement Therapy*] lub zgon z przyczyn nerkowych) oraz wystąpienia nowej lub nasilenia istniejącej nefropatii (obejmującej: pojawienie się nowej makroalbuminurii, podwojenie stężenia kreatyniny z eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m², rozpoczęcie RRT lub zgon z powodu choroby nerek).

Istotność statystyczną uzyskano dla obu punktów końcowych w subpopulacji z normoalbuminurią (UACR <30 mg/g). W subpopulacji z eGFR 60–90 ml/min/1,73 m² stwierdzono istotność statystyczną dla „wystąpienia nowej lub nasilenia istniejącej nefropatii”, podczas gdy dla punktu „progresja choroby nerek” nie osiągnięto progu istotności statystycznej, co może być związane z niższą liczebnością pacjentów w tej podgrupie.

5.2.2 Zdarzenia sercowo-naczyniowe i hospitalizacje

Tabela 15. Skuteczność stosowania empagliflozyny względem placebo w aspekcie zdarzeń sercowo-naczyniowych i hospitalizacji [23]

Punkt końcowy	EMPA	PLC	Współczynnik hazardu (95%CI)	Źródło
Populacja eGFR 60-90 ml/min/1,73 m ²				
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	69/2423 (2,8%)	70/1238 (5,7%)	0,49 (0,35; 0,68)	Herrington 2018 [23]
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca	117/2423 (4,8%)	96/1238 (7,8%)	0,60 (0,46; 0,79)	Herrington 2018 [23]
Hospitalizacja z dowolnej przyczyny	842/2423 (35%)	467/1238 (38%)	0,88 (0,79; 0,99)	Herrington 2018 [23]
Populacja UACR <30 mg/g				
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	81/2789 (2,9%)	52/1382 (3,8%)	0,77 (0,55; 1,09)	Herrington 2018-suplement [23]
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca	112/2789 (4,0%)	70/1382 (5,1%)	0,79 (0,59; 1,07)	Herrington 2018-suplement [23]
Hospitalizacja z dowolnej przyczyny	923/2789 (33%)	503/1382 (36%)	0,87 (0,78; 0,97)	Herrington 2018-suplement [23]

Wykaz skrótów: CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*), eGFR – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*), EMPA – empagliflozyna (ang. *empagliflozin*), PLC – placebo, UACR – stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (ang. *Urine Albumin-to-Creatinine Ratio*)

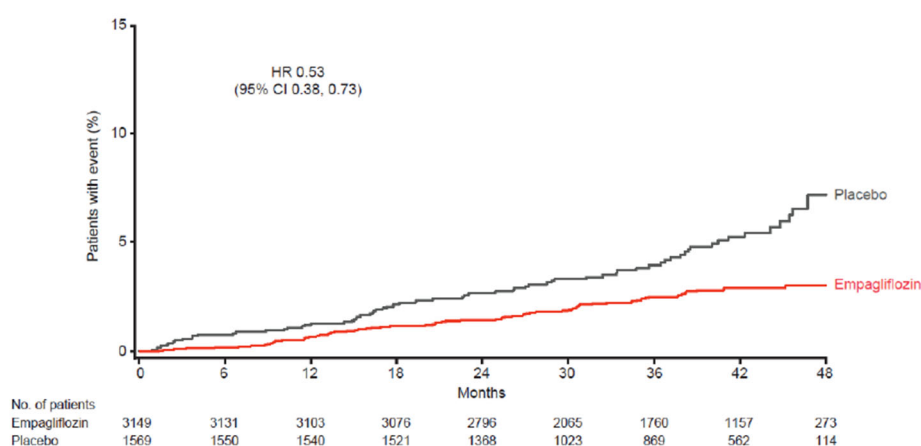
Zgodnie z wynikami przedstawionymi w publikacji Herrington 2018, która obejmowała subpopulację z wyjściowym eGFR 60–90 ml/min/1,73 m² oraz UACR <30 mg/g wykazano korzystny wpływ empagliflozyny na punkty końcowe o charakterze sercowo-naczyniowym i hospitalizację w porównaniu z placebo. W populacji z eGFR 60–90 ml/min/1,73 m² odnotowano istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, redukcję złożonego punktu końcowego obejmującego zgon sercowo-naczyniowy lub hospitalizację z powodu niewydolności serca oraz zmniejszenie częstości hospitalizacji z dowolnej. W populacji z UACR <30 mg/g (normoalbuminuria) również obserwowano trend redukcji ryzyka dla wszystkich analizowanych punktów końcowych, jednak zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgon sercowo-naczyniowy lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca nie osiągnęły progu istotności statystycznej, podczas gdy hospitalizacje z dowolnej przyczyny uległy istotnemu zmniejszeniu.

Tabela 16. Skuteczność stosowania empagliflozyny względem placebo w aspekcie zgonów i hospitalizacji [21]

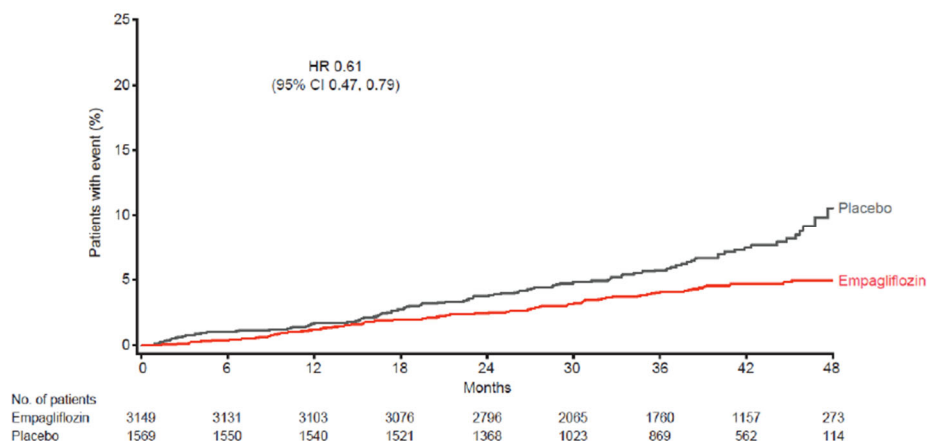
Punkt końcowy	Współczynnik hazardu (95%CI)	Źródło
Populacja eGFR ≥60 ml/min/1,73 m² UACR ≤300 mg/g		
Czas do wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych	0,53 (0,38; 0,73)	Wanner 2017-suplement [21]
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	0,61 (0,47; 0,79)	Wanner 2017-suplement [21]
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	0,71 (0,48; 1,05)	Wanner 2017-suplement [21]
Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny	0,93 (0,84; 1,03)	Wanner 2017-suplement [21]

Wykaz skrótów: CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*), eGFR – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*), UACR – stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (ang. *Urine Albumin-to-Creatinine Ratio*)

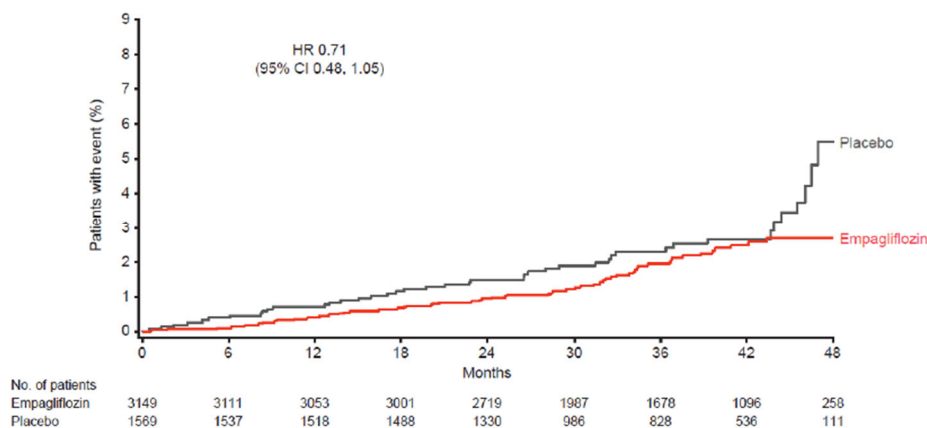
W suplemencie publikacji Wanner 2017 [21] przedstawiono wyniki dla sercowych punktów końcowych oraz hospitalizacji w subpopulacjach obejmującej pacjentów z wyjściowym eGFR ≥60 ml/min/1,73 m² przy jednoczesnym UACR ≤300 mg/g. Zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz redukcję ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Dla hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny efekt nie osiągnął istotności statystycznej.



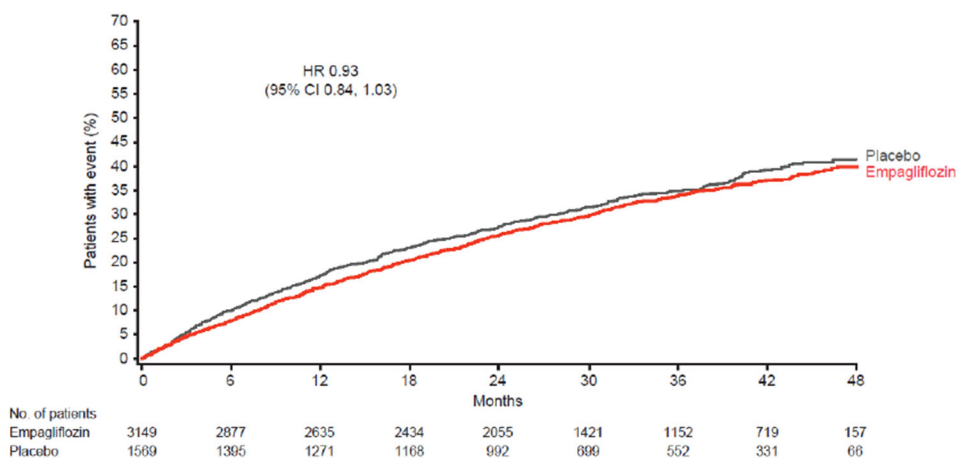
Rysunek 7. Czas do wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji pacjentów z eGFR ≥60 mL/min/1.73m² oraz UACR ≤300 mg/g [21]



Rysunek 8. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny w populacji pacjentów z $eGFR \geq 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ oraz $UACR \leq 300 \text{ mg/g}$ [21]



Rysunek 9. Hospitalizacja z powodu niewydolności serca w populacji pacjentów z $eGFR \geq 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ oraz $UACR \leq 300 \text{ mg/g}$ [21]



Rysunek 10. Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny w populacji pacjentów z $eGFR \geq 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ oraz $UACR \leq 300 \text{ mg/g}$ [21]

Tabela 17. Skuteczność stosowania empagliflozyny względem placebo w zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgonów i hospitalizacji [21]

Punkt końcowy	EMPA		PLC		Współczynnik hazardu (95%CI)	Źródło
Populacja eGFR 60 - <90 ml/min/1,73 m ²						
	I. zdarzeń (%)	I. zdarzeń/ 1000 pacjento-lat	I. zdarzeń (%)	I. zdarzeń/ 1000 pacjento-lat		
3-punktowy MACE*	212/2423 (8,7%)	30,8	139/1238 (11,2%)	40,6	0,76 (0,61; 0,94)	Wanner 2017 - suplement [21]
Zgon z przyczyn sercowo- naczyniowych	69/2423 (2,8%)	9,5	70/1238 (5,7%)	19,5	0,49 (0,35; 0,68)	Wanner 2017 - suplement
Zawał mięśnia sercowego zakończony lub niezakończony zgonem	92/2423 (3,8%)	13,2	61/1238 (4,9%)	17,6	0,75 (0,54; 1,03)	Wanner 2017 - suplement
Udar mózgu zakończony lub niezakończony zgonem	77/2423 (3,2%)	11,0	32/1238 (2,6%)	9,1	1,22 (0,80; 1,84)	Wanner 2017 - suplement
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	59/2423 (2,4%)	8,4	41/1238 (3,3%)	11,7	0,72 (0,48; 1,07)	Wanner 2017 - suplement
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	106/2423 (4,4%)	14,7	94/1238 (7,6%)	26,1	0,56 (0,42; 0,74)	Wanner 2017 - suplement
Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny	842/2423 (34,8%)	148,4	468/1238 (37,7%)	170,5	0,88 (0,79; 0,99)	Wanner 2017 - suplement
Populacja UACR <30 mg/g						
3-punktowy MACE*	241/2789 (8,6%)	30,6	134/1382 (9,7%)	34,5	0,89 (0,72; 1,1)	Wanner 2017 - suplement
Zgon z przyczyn sercowo- naczyniowych	81/2789 (2,9%)	9,8	52/1382 (3,8%)	12,7	0,77 (0,55; 1,09)	Wanner 2017 - suplement
Zawał mięśnia sercowego zakończony lub niezakończony zgonem	109/2789 (3,9%)	13,6	65/1382 (4,7%)	16,5	0,83 (0,61; 1,12)	Wanner 2017 - suplement
Udar mózgu zakończony lub niezakończony zgonem	82/2789 (2,9%)	10,2	32/1382 (2,3%)	8	1,28 (0,85; 1,93)	Wanner 2017 - suplement
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	48/2789 (1,7%)	6	32/1382 (2,3%)	8	0,75 (0,48; 1,17)	Wanner 2017 - suplement
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	125/2789 (4,5%)	15,1	86/1382 (6,2%)	21,1	0,72 (0,55; 0,95)	Wanner 2017 - suplement
Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny	923/2789 (33,1%)	140,1	503/1382 (36,4)	161,4	0,87 (0,78; 0,97)	Wanner 2017 - suplement

*Złożony punkt końcowy obejmujący: zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar mózgu.

Wykaz skrótów: CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*), eGFR – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*), EMPA – empagliflozyna (ang. *empagliflozin*), I – liczba, MACE – poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *Major Adverse Cardiovascular Events*), PLC – placebo, UACR – stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (ang. *Urine Albumin-to-Creatinine Ratio*)

W badaniu Wanner 2017 (suplement) [21] analizującym subpopulację pacjentów z eGFR 60– <90 ml/min/1,73 m² wykazano, że stosowanie empagliflozyny wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia 3-punktowego MACE (zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar mózgu) w porównaniu z placebo. Stosowanie empagliflozyny prowadziło do redukcji ryzyka zgonów sercowo-naczyniowych oraz zgonów z jakiegokolwiek przyczyny, a także zmniejszała częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca i ogółem z jakiegokolwiek przyczyny. Nie obserwowano istotnych różnic w częstości zawału mięśnia sercowego ani udaru mózgu, choć dla udaru odnotowano nieistotny trend w kierunku wzrostu ryzyka. Ogólnie empagliflozyna wykazywała korzystny wpływ na przeżycie i częstość hospitalizacji u pacjentów z umiarkowanie obniżoną filtracją kłębuszkową.

W subpopulacji z UACR <30 mg/g nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania 3-punktowego MACE ani zgonów sercowo-naczyniowych w porównaniu z grupą kontrolną. Stosowanie empagliflozyny nie wpływało istotnie na ryzyko zawału serca, udaru mózgu ani hospitalizacji z powodu niewydolności serca, natomiast wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz hospitalizacji z dowolnej przyczyny.

5.2.3 Zmiana nachylenia eGFR (ang. *eGFR slope*)

Tabela 18. Skuteczność stosowania empagliflozyny względem placebo na nachylenie eGFR [22]

Punkt końcowy	EMPA	PLC	EMPA vs. PLC Średnia różnica całkowitego nachylenia (95%CI)	Źródło
Populacja eGFR >60 ml/min/1,73 m²				
Roczne tempo zmian eGFR (<i>annual eGFR slope</i>)*	0,20 (−0,01; 0,45) #	−1,31 (−0,9; −1,7) #	1,504 (1,113; 1,895)	Wanner 2018 [22]
Średnie tygodniowe tempo zmian eGFR (MDRD, ml/min/1,73 m ²)**	−0,84 (−0,92; −0,8) #	−0,13 (−0,2; −0,01) #	− 0,712 (− 0,846; − 0,578)	Wanner 2018- suplement
Średnie tygodniowe tempo zmian eGFR (MDRD, ml/min/1,73 m ² ***	0,54 (0,44; 0,64) #	− 0,03 (0,1; −0,15) #	0,568 (0,427; 0,708)	Wanner 2018- suplement
Populacja UACR <30 mg/g				
Roczne tempo zmian eGFR (<i>annual eGFR slope</i>)*	0,43 (−0,74; −0,84) #	−0,80 (−0,4; −1,2) #	1,226 (0,797; 1,655)	Wanner 2018
Średnie tygodniowe tempo zmian eGFR (MDRD, ml/min/1,73 m ²)**	−0,66 (−0,74; −0,84) #	0 (−0,01; 0,01) #	− 0,663 (− 0,806; − 0,521)	Wanner 2018- suplement
Średnie tygodniowe tempo zmian eGFR (MDRD, ml/min/1,73 m ² ***	0,56 (0,46; 0,66) #	−0,04 (0,1; −0,15) #	0,599 (0,450; 0,748)	Wanner 2018- suplement

* Leczenie od 4. tygodnia do ostatniej wartości podczas terapii (LVOT, ang. *last value on treatment*).

** Faza wczesna leczenia (ang. *treatment initiation*) – od momentu rozpoczęcia terapii (wartość wyjściowa) do 4. tygodnia.

***Okres po odstawieniu leku (ang. *treatment cessation*) – od LVOT do okresu obserwacji po zakończeniu leczenia.

#Wartości szczytane z wykresu.

Wykaz skrótów: CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*), eGFR – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*), EMPA – empagliflozyna (ang. *empagliflozin*), MDRD – ang. *Modification of Diet in Renal Disease*, PLC – placebo

W publikacji Wanner 2018 [22] oceniano wpływ empagliflozyny na średnioroczne tempo zmian eGFR (ang. *annual eGFR slope*) w podgrupach pacjentów z eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² oraz UACR < 30 mg/g. W obu subpopulacjach empagliflozyna spowalniała roczne tempo spadku eGFR w porównaniu z placebo – dla eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² różnica średnich nachyleń wyniosła 1,504 ml/min/1,73 m² rocznie (95% CI: 1,113; 1,895), natomiast dla UACR < 30 mg/g wynosiła 1,226 ml/min/1,73 m² rocznie (95% CI: 0,897; 1,555).

Ponadto, w suplemencie do publikacji Wanner 2018 przedstawiono dodatkowe analizy dotyczące średniego tygodniowego tempa zmian eGFR, oszacowanego przy użyciu równania MDRD (ang. *Modification of Diet in Renal Disease*), przeprowadzone osobno dla dwóch okresów obserwacji:

- + fazy wczesnej leczenia (ang. *treatment initiation*) – od momentu rozpoczęcia terapii (wartość wyjściowa) do 4. tygodnia,
- + okresu po odstawieniu leku (ang. *treatment cessation*) – od ostatniej wartości podczas terapii do końca obserwacji po zakończeniu leczenia.

W fazie wczesnej leczenia obserwowano przejściowy spadek eGFR w grupie empagliflozyny w obu analizowanych subpopulacjach, co odzwierciedla hemodynamiczne działanie leku. Natomiast w okresie po odstawieniu terapii stwierdzono szybszą poprawę eGFR w grupie empagliflozyny – różnica średniego tygodniowego tempa zmian wyniosła 0,568 ml/min/1,73 m² dla eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² oraz 0,599 ml/min/1,73 m² dla UACR < 30 mg/g.

Tabela 19. Skuteczność stosowania empagliflozyny względem placebo na tempo spadku eGFR [24]

Punkt końcowy	EMPA	PLC	Iloraz szans OR (95%CI)	Źródło
Populacja eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²				
Szybki spadek eGFR (> 3 ml/min/1,73 m²/rok) (<i>rapid decline</i>)*	64/2112 (3%)	95/1054 (9%)	0,31 (0,23; 0,43)	Hadjadj 2023-suplement [24]
Populacja UACR < 30 mg/g				
Szybki spadek eGFR (> 3 ml/min/1,73 m²/rok) (<i>rapid decline</i>)*	69/2424 (2,8%)	96/1175 (8,2%)	0,32 (0,23; 0,44)	Hadjadj 2023-suplement

*Roczny spadek eGFR w okresie od 4. tygodnia do ostatniego pomiaru podczas leczenia.

Wykaz skrótów: eGFR – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*), EMPA – empagliflozyna (ang. *empagliflozin*), OR – iloraz szans (ang. *Odds Ratio*), PLC – placebo, UACR – stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (ang. *Urine Albumin-to-Creatinine Ratio*)

W publikacji Hadjadj 2023 [24] oceniano wpływ empagliflozyny na ryzyko szybkiego spadku (ang. *rapid decline*) eGFR (definiowanego jako > 3 ml/min/1,73 m² rocznie) w dwóch subpopulacjach: eGFR 60–90 ml/min/1,73 m² oraz UACR < 30 mg/g. W obu analizowanych grupach empagliflozyna istotnie zmniejszała ryzyko szybkiego pogarszania się czynności nerek w porównaniu z placebo: w populacji z eGFR 60–90 ml/min/1,73 m² odsetek tzw. *rapid decliners* wynosił 3% w grupie empagliflozyny vs. 9% w grupie placebo, natomiast w populacji z UACR < 30 mg/g – odpowiednio 2,8% vs. 8,2%.

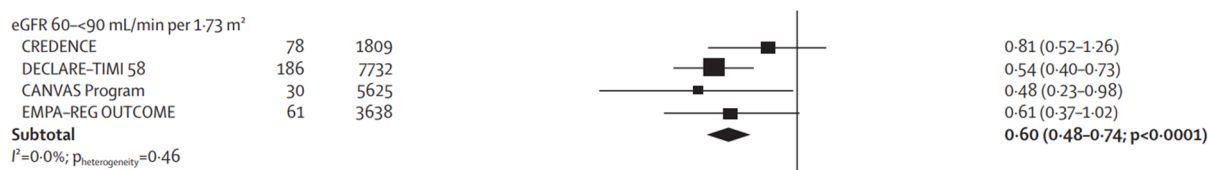
5.3 Dapagliflozyna vs. Empagliflozyna – porównanie pośrednie

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono publikację – Neuen 2019 [17] – stanowiącą przegląd systematyczny z przeprowadzoną metaanalizą badań randomizowanych oceniających skuteczność inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2i, ang. *Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor*) m.in. dapagliflozyny oraz empagliflozyny, z wyróżnieniem populacji docelowych, tj. populacji z eGFR >60 ml/min/1,73 m² oraz populacji z brakiem albuminurii (UACR <30 mg/g). W ramach publikacji włączono po jednym badaniu randomizowanym oceniającym skuteczność dapagliflozyny (DECLARE-TIMI 58 [6]) oraz empagliflozyna (EMPA-REG OUTCOME [28]), w ramach których oceniano m.in. zbiorczy punkt końcowy dotyczący funkcjonowania nerek u pacjentów ze stwierdzoną cukrzycą typu 2.

Na podstawie odnalezionych publikacji stanowiących wtórne analizy dla poszczególnych punktów końcowych, pochodzących z badań DECLARE-TIMI 58 oraz EMPA-REG OUTCOME, przedstawiono wyniki porównania pośredniego.

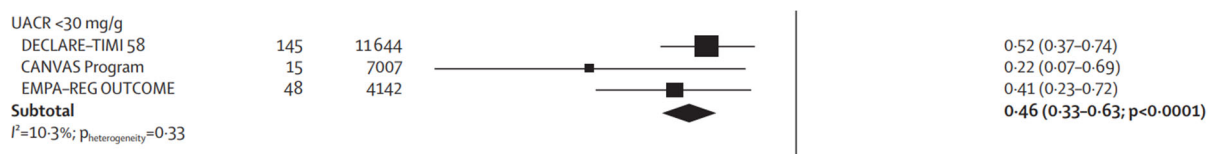
NEUEN 2019

Badanie Neuen 2019 [17] obejmowało przegląd systematyczny bazy medycznej MEDLINE oraz Embase do dnia 14 czerwca 2019 roku. Poszukiwano badań randomizowanych, w ramach których oceniano skuteczność stosowania inhibitorów SGLT2 w aspekcie efektów dotyczących zdarzeń sercowo-naczyniowych lub nerkowych u pacjentów ze stwierdzoną cukrzycą typu 2. Pierwszorzędowym punktem końcowym w metaanalizie stanowił złożony nerkowy punkt końcowy (przewlekłe dializowanie, przeszczepienie nerki, śmierć wywołana chorobą nerek), a także schyłkowa niewydolność nerek, (zdefiniowane jako przewlekła dializoterapia, przeszczep nerki lub utrzymujący się eGFR <15 ml/min/1,73 m²); istotna utrata funkcji nerek, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu choroby nerek; istotna utrata funkcji nerek, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub nerkowych; długoterminowe nachylenie (*slope*) eGFR; oraz ostre uszkodzenie nerek (AKI). W badaniu skupiono się na przedstawieniu zbiorowej skuteczności stosowania SGLT2i, przedstawiono również cząstkowe wyniki dla poszczególnych floczyn.



Rysunek 11. Wyniki porównania pośredniego dla zbiorczego nerkowego punktu końcowego w populacji 60 - 90 ml/min/1,73 m² [17]

W populacji eGFR 60 - 90 ml/min/1,73 m², w aspekcie pierwszorzędowego w metaanalizie, złożonego nerkowego punktu końcowego, stwierdzono, iż w porównaniu z placebo DAPA (DECLARE-TIMI 58 [6]) wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia pogorszenia stanu zdrowia pacjenta (HR=0,54; 95%CI: 0,40; 0,73), podczas gdy w przypadku porównania empagliflozyny (EMPA-REG OUTCOME [28]) z placebo nie stwierdzono istotnej statystycznie przewagi (HR=0,61; 95%CI: 0,37; 1,02). Na podstawie powyższych wyników oraz analizy przedziałów ufności, w analizowanym punkcie końcowym, można wnioskować o braku różnic w skuteczności klinicznej stosowania dapagliflozyny względem empagliflozyny w populacji eGFR 60 - 90 ml/min/1,73 m².



Rysunek 12. Wyniki porównania pośredniego dla zbiorczego nerkowego punktu końcowego w populacji UACR <30 mg/g [17]

W porównaniu do placebo zarówno stosowanie dapagliflozyny, jak i empagliflozyny w populacji UACR <30 mg/g wiązało się z istotnie statystycznym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia złożonego nerkowego punktu końcowego (DECLARE-TIMI 58: HR=0,52; 95%CI: 0,37; 0,74, EMPA-REG OUTCOME: HR=0,41; 95%CI: 0,23; 0,72). Na podstawie powyższych wyników oraz analizy przedziałów ufności, w analizowanym punkcie końcowym, można wnioskować o braku różnic w skuteczności klinicznej stosowania dapagliflozyny względem empagliflozyny w populacji UACR <30 mg/g.

PORÓWNANIE POŚREDNIE DAPA VS. EMPA

Na podstawie analizy odnalezionych badań i analiz wtórnych, dotyczących stosowania dapagliflozyny oraz empagliflozyny stwierdzono możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego DAPA vs. EMPA w wybranych punktach końcowych, dla których były dostępne wyniki, z uwzględnieniem stratyfikacji na populację docelową (UACR <30 mg/g i/lub eGFR 60 - 90 ml/min/1,73 m²). Analiza kryteriów włączenia oraz dostępność wyników w analizowanych punktach końcowych wykonana na etapie przeglądu systematycznego wykazała, iż spośród dostępnych badań RCT, porównanie możliwe jest wyłącznie z wykorzystaniem badań DECLARE-TIMI 58 [6] oraz EMPA-REG OUTCOME [28].

Tabela 20. Zestawienie skróconych charakterystyk badań DECLARE-TIMI 58 oraz EMPA-REG-OUTCOME

	DAPA DECLARE-TIMI	EMPA EMPA-REG OUTCOME
Kryteria włączenia	Wiek ≥40 lat Cukrzyca typu 2 HbA1C 6,5% ≤ x <12% Klirens kreatyniny: ≥60 ml/min Miażdżycowa CVD lub + Co najmniej dwa z następujących czynników ryzyka: + Mężczyźni w wieku ≥55 lat + Kobiety w wieku ≥60 lat + Nadciśnienie tętnicze + Dyslipidemia + Używanie tytoniu	Wiek ≥18 lat Cukrzyca typu 2 BMI ≤45 kg/m² eGFR ≥30 ml/min/1,73 m² CVD HbA1c ≥ 7% ≤ 9% w przypadku brak leczenia obniżającego stężenie glukozy przez co najmniej 12 tygodni przed randomizacją LUB HbA1c ≥ 7% ≤ 10 % w przypadku stosowania stabilnej terapii przeciwcukrzycowej przez co najmniej 12 tygodni przed randomizacją.
Interwencja	DAPA 10 mg/d	EMPA 10 mg i 25 mg/d
Komparator	PLC	PLC
Okres obserwacji	4,2 roku	3,1 roku
Oceniane punkty końcowe	+ MACE: zgon sercowo-naczyniowy, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwieny + Zgon sercowo-naczyniowy lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca + Hospitalizacja z powodu niewydolności serca + Zgon z jakiegokolwiek przyczyny + <u>Złożony punkt końcowy: spadek eGFR ≥40% do <60 ml/min/1,73 m², nowa schyłkowa niewydolność nerek, zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych</u>	+ Pierwotny złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego (niezakończony zgonem, z wyłączeniem niemych zawałów) lub udar mózgu (niezakończony zgonem) + Wtórny złożony punkt końcowy: pierwotny punkt końcowy oraz hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej

Wykaz skrótów: BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*), CVD – choroba sercowo-naczyniowa (ang. *Cardiovascular Disease*), DAPA – dapagliflozyna (ang. *dapagliflozin*), eGFR – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*), EMPA – empagliflozyna (ang. *empagliflozin*), HbA1C – Hemoglobina glikowana (ang. *Glycated Hemoglobin*), MACE – poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *Major Adverse Cardiovascular Events*), PLC – placebo

Tabela 21. Zestawienie ocenianych punktów końcowych w badaniach RCT DECLARE-TIMI 58 oraz EMPA-REG-OUTCOME z wyróżnieniem stratyfikacji populacji

Punkt końcowy	DAPA			EMPA		
	Publikacja	Pkt końcowy	Populacja	Publikacja	Pkt końcowy	Populacja
Złożony nerkowy punkt końcowy						
Złożony nerkowy punkt końcowy	Mosenzon 2019 [7]	Złożony punkt końcowy*	eGFR 60-90 UACR <30	Herrington 2018 [23]	Progresja choroby nerek**	eGFR 60-90 UACR <30
				Herrington 2018 [23]	Wystąpienie nowej lub nasilenie istniejącej nefropatii***	eGFR 60-90 UACR <30
*Potwierdzony, utrzymujący się spadek szacunkowego współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) o ≥40% do wartości <60 ml/min/1,73 m² i/lub schyłkowa niewydolność nerek (dializoterapia przez ≥90 dni lub przeszczep nerki albo potwierdzony, utrzymujący się eGFR <15 ml/min/1,73 m²) i/lub zgon nerkowy lub sercowo-naczyniowy. **Podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy, rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego (RRT) lub zgon z powodu choroby nerek. ***Nowe wystąpienie makroalbuminurii, podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy połączone z eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m², RRT lub zgon z powodu choroby nerek.						
Zdarzenia sercowo-naczyniowe						
Zgon CV	Zelniker 2021-suplement [9]	+ eGFR ≥60 oraz UACR ≥30 + eGFR <60 oraz UACR <30 + eGFR 60-90 + UACR <30	Herrington 2018 [23]	eGFR 60-90 UACR <30		
			Wanner 2017 - suplement [21]	eGFR ≥60 UACR <30		
Zgon CV lub HHF	Zelniker 2021-suplement [9]	+ eGFR ≥60 oraz UACR ≥30 + eGFR <60 oraz UACR <30 + eGFR 60-90 + UACR <30	Herrington 2018 [23]	eGFR 60-90 UACR <30		
HHF	Zelniker 2021-suplement [9]	+ eGFR ≥60 oraz UACR ≥30 + eGFR <60 oraz UACR <30 + eGFR 60-90 + UACR <30	Wanner 2017-suplement [21]	eGFR ≥60 oraz UACR ≤300 eGFR ≥60 UACR <30		
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	Zelniker 2021-suplement [9]	+ eGFR ≥60 oraz UACR ≥30 + eGFR <60 oraz UACR <30 + eGFR 60-90 + UACR <30	Wanner 2017-suplement [21]	eGFR ≥60 oraz UACR ≤300 eGFR ≥60 UACR <30		
MACE	Zelniker 2021-suplement [9]	+ eGFR ≥60 oraz UACR ≥30 + eGFR <60 oraz UACR <30	Wanner 2017 - suplement [21]	eGFR ≥60 UACR <30		
Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny	-	-	Herrington 2018 [23]	eGFR 60-90 UACR <30		
			Wanner 2017-suplement [21]	eGFR ≥60 oraz UACR ≤300 eGFR ≥60 UACR <30		
Czas do wystąpienia zgonu CV	-	-	Wanner 2017-suplement [21]	eGFR ≥60 oraz UACR ≤300		

Zawał mięśnia sercowego	-	-	Wanner 2017 - suplement [21]	eGFR ≥60 UACR <30
Udar mózgu	-	-	Wanner 2017 - suplement [21]	eGFR ≥60 UACR <30
Zmiana wartości eGFR				
Ostre nachylenie eGFR (acute eGFR slope)	Mosenzon 2022 [10]	eGFR 60-90 UACR ≤15 UACR 15-30	-	-
Średnioroczne całkowite nachylenie eGFR (chronic eGFR slope)	Mosenzon 2022 [10]	eGFR 60-90 UACR ≤15 UACR 15-30	Wanner 2018 [22]	eGFR >60 ml UACR <30
Średnie tygodniowe tempo zmian eGFR (MDRD, ml/min/1,73 m²)	-	-	Wanner 2018- suplement [22]	eGFR >60 ml UACR <30
Zmiana eGFR >3/rok (rapid decline)	-	-	Hadjadj 2023- suplement [24]	eGFR 60-90 UACR <30
Zmiana UACR/białkomoczu/albuminurii				
Zmiana UACR [%]	Pollock 2019 [11]	eGFR <45 niezależnie od poziomu białkomoczu/UACR UACR <300	-	-
Zmiana białkomoczu [%]	Cherney 2020 [12]	eGFR >60	-	-

Wykaz skrótów: CV – sercowo-naczyniowe (ang. *Cardiovascular*), DAPA – dapagliflozyna (ang. *dapagliflozin*), eGFR – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*), EMPA – empagliflozyna (ang. *empagliflozin*), HHF – hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. *Hospitalization for Heart Failure*), MACE – poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *Major Adverse Cardiovascular Events*), UACR – stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (ang. *Urine Albumin-to-Creatinine Ratio*)

W ramach przedstawionego w poprzednim podrozdziale badania Neuen 2019 [17] przedstawiono wyniki dla złożonego nerkowego punktu końcowego – dane wykorzystane w tej metaanalizie pochodziły z publikacji Mosenzon 2019 [7] i Herrington 2018 [23].

Na podstawie analizy oraz przedstawionego powyżej zestawienia dostępności wyników dla ocenianych punktów końcowych, z uwzględnieniem stratyfikacji populacji, uznano iż porównanie pośrednie jest wykonalne dla punktów końcowych:

- + złożony nerkowy punkt końcowy,
- + zgon CV lub HHF,
- + zgon CV,
- + HHF,
- + zgon z jakiegokolwiek przyczyny oraz
- + średnioroczne całkowite nachylenie eGFR.

W badaniu Neuen 2019 [17] do porównania DAPA vs. EMPA wykorzystano złożony nerkowy punkt końcowy definiowany jako „podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy, rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego (RRT) lub zgon z powodu choroby nerek”. W ramach autorskiego porównania pośredniego zdecydowano się na przedstawienie także wyniku porównania dla złożonego punktu końcowego, również prezentowanego w publikacji Herrington 2018 (EMPA-REG-OUTCOME) [23], definiowanego jako „nowe wystąpienie makroalbuminurii, podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy połączone z eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m²,

rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego (RRT) lub zgon z powodu choroby nerek”, uznane za równie zbliżone do definicji przyjętej w Mosenson 2019 (DECLARE-TIMI 58) [7].

Dla efektów zdrowotnych, odnoszących się do zdarzeń sercowo-naczyniowych przedstawiono porównanie pośrednie zgodnie z odpowiadającym stratyfikacjom populacyjnym (eGFR >60 ml/min/1,73 m² lub UACR <30 mg/g), z wyjątkiem porównania w HHF i zgon z jakiegokolwiek przyczyny, gdzie przedstawiono również porównanie eGFR ≥60 **oraz** UACR ≥30 (Zelniker 2021) [9] vs. eGFR ≥60 **oraz** UACR ≤300 (Wanner 2017) [21], przyjmując że są to populacje zbliżone względem siebie.

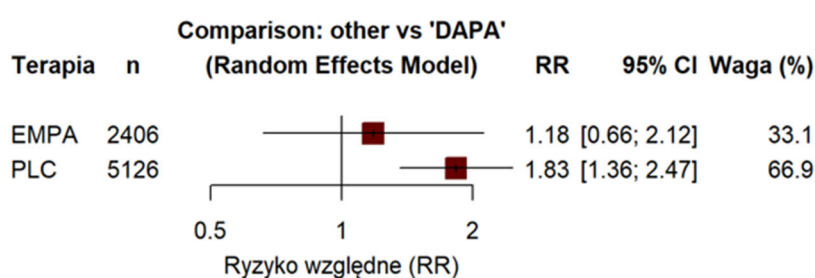
W przypadku nachylenia eGFR (*eGFR slope*) porównanie możliwe było jedynie w punkcie odnoszącym się do średniorocznej zmiany nachylenia w skali całkowitego raportowanego okresu obserwacji badania, z zastrzeżeniem – w publikacji Mosenson 2022 (DECLARE-TIMI 58) [10] nie zawarto informacji o przeliczaniu wartości eGFR zgodnie z wzorem MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*).

Do wykonania porównania pośredniego wykorzystano bibliotekę R „netmeta”. Efekty o charakterze ciągłym przedstawiono w postaci średnich różnic (MD, ang. *mean difference*), efekty o charakterze dychotomicznym w postaci względnego ryzyka (RR, ang. *risk ratio*). Wyniki przedstawiono z podziałem na subpopulacje eGFR ≥60 oraz UACR <30, z zastosowaniem modelu efektów losowych, z uwzględnieniem przedziałów ufności na poziomie 95%.

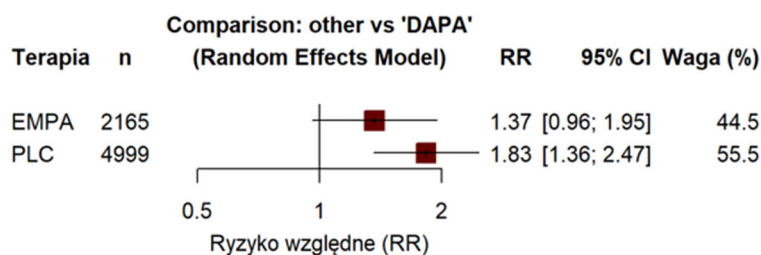
5.3.1 Złożony nerkowy punkt końcowy

Ze względu na raportowanie wyników w publikacji Herrington 2018 (EMPA-REG-OUTCOME) [23] dla złożonego nerkowego punktu końcowego za pomocą dwóch różnych definicji, zdecydowano się przedstawić porównania DAPA vs. EMPA oraz DAPA vs. PLC osobno dla obydwu definicji.

Populacja eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²



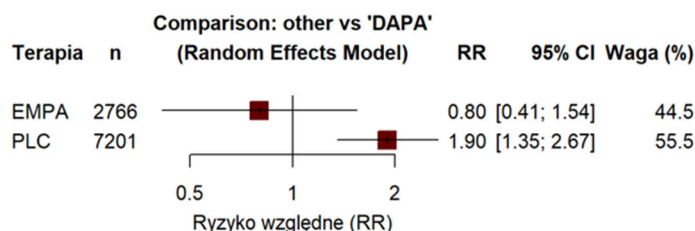
Rysunek 13. Wyniki dla złożonego nerkowego punktu końcowego (podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy, rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego (RRT) lub zgon z powodu choroby nerek) w populacji eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²



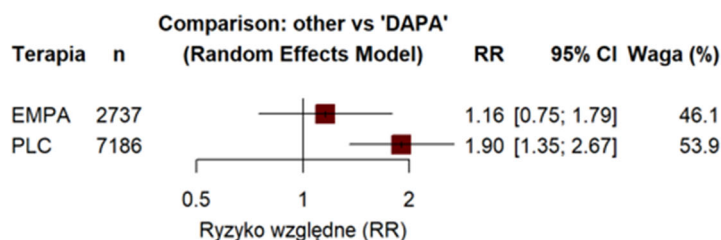
Rysunek 14. Wyniki dla złożonego nerkowego punktu końcowego (nowe wystąpienie makroalbuminurii, podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy połączone z $eGFR \leq 45$ ml/min/1,73 m², rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego (RRT) lub zgon z powodu choroby nerek) w populacji $eGFR$ 60-90 ml/min/1,73 m²

Zgodnie z przeprowadzonym porównaniem pośrednim z wykorzystaniem danych pochodzących z publikacji Mosenzon 2019 [7] oraz Herrington 2018 [23], dotyczących złożonego nerkowego punktu końcowego nie stwierdza się istotnych statystycznie różnic między stosowaniem dapagliflozyny oraz empagliflozyny w populacji $eGFR$ 60-90 ml/min/1,73 m². Pomimo braku stwierdzenia istotnych statystycznie różnic zauważalna jest nominalna przewaga DAPA nad EMPA – ryzyko wystąpienia pogorszenia czynności nerek w grupie EMPA w porównaniu do DAPA jest o około 18% wyższe (RR=1,18; 95%CI: 0,66; 2,12) i o około 37% wyższe (95%CI: 0,96; 1,95) przyjmując odpowiednio pierwszą lub drugą definicję złożonego nerkowego punktu końcowego.

Populacja UACR <30 mg/g



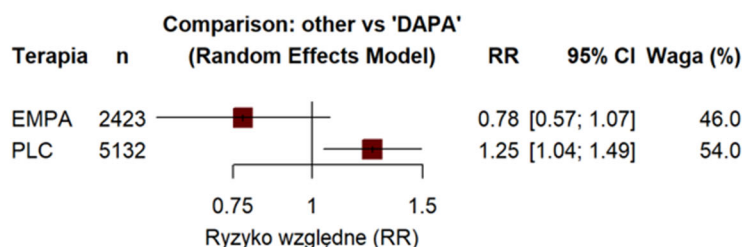
Rysunek 15. Wyniki dla złożonego nerkowego punktu końcowego (podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy, rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego (RRT) lub zgon z powodu choroby nerek) w populacji UACR <30 mg/g



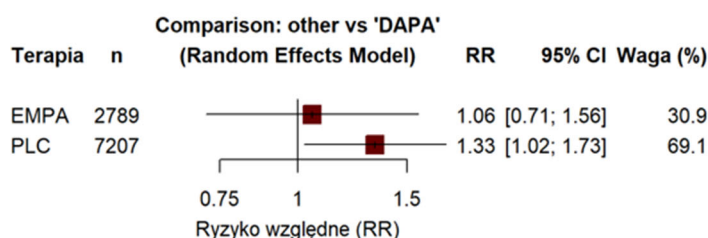
Rysunek 16. Wyniki dla złożonego nerkowego punktu końcowego (nowe wystąpienie makroalbuminurii, podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy połączone z $eGFR \leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego (RRT) lub zgon z powodu choroby nerek) w populacji $UACR < 30 \text{ mg/g}$

Również w populacji $UACR < 30 \text{ mg/g}$, w aspekcie złożonego nerkowego punktu końcowego nie stwierdza się istotnych statystycznie różnic między stosowaniem dapagliflozyny oraz empagliflozyny. Ryzyko wystąpienia pogorszenia czynności nerek w grupie EMPA w porównaniu do DAPA jest o około 20% niższe ($RR=0,80$; $95\%CI$: $0,41$; $1,54$) i o około 16% wyższe ($95\%CI$: $0,75$; $1,79$) przyjmując odpowiednio pierwszą lub drugą definicję złożonego nerkowego punktu końcowego.

5.3.2 Zgon CV lub HHF



Rysunek 17. Wyniki dla punktu końcowego zgon CV lub HHF w populacji $eGFR 60-90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

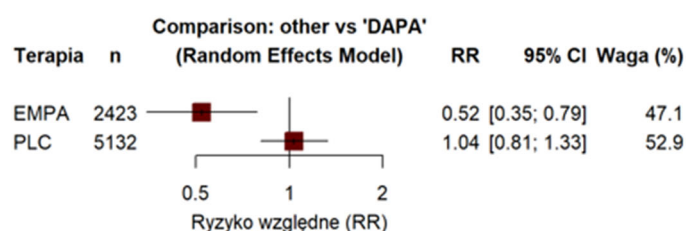


Rysunek 18. Wyniki dla punktu końcowego zgon CV lub HHF w populacji $UACR < 30 \text{ mg/g}$

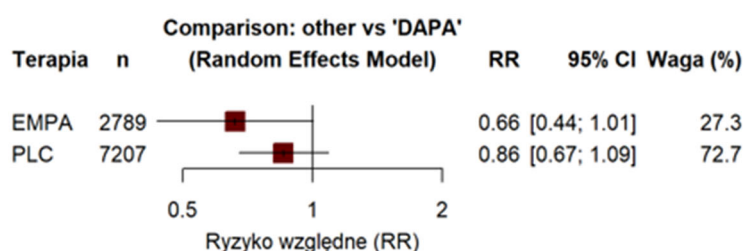
Zgodnie z przeprowadzonym porównaniem pośrednim z wykorzystaniem danych pochodzących z publikacji Zelniker 2021 [9] oraz Herrington 2018 [23], dotyczących punktu końcowego zgon CV lub HHF nie stwierdza się

istotnych statystycznie różnic między stosowaniem dapagliflozyny oraz empagliflozyny. Ryzyko wystąpienia zgonu CV lub HHF w grupie EMPA w porównaniu do DAPA jest o około 22% niższe ($RR=0,78$; 95%CI: 0,57; 1,07) i o około 6% wyższe ($RR=1,06$; 95%CI: 0,71; 1,56) w odpowiednio populacjach $eGFR$ 60-90 ml/min/1,73 m² oraz $UACR <30$ mg/g.

5.3.3 Zgon CV



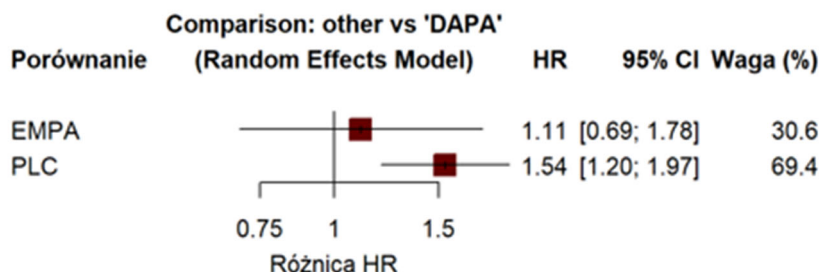
Rysunek 19. Wyniki dla punktu końcowego zgon CV w populacji $eGFR$ 60-90 ml/min/1,73 m²



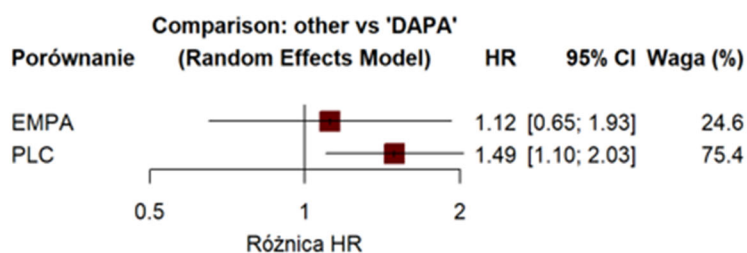
Rysunek 20. Wyniki dla punktu końcowego zgon CV w populacji $UACR <30$ mg/g

W aspekcie punktu końcowego zgon CV, w populacji $eGFR$ 60-90 ml/min/1,73 m², stwierdzono istotne statystycznie różnice między skutecznością stosowania DAPA oraz EMPA na korzyść EMPA – $RR = 0,52$ (95%CI: 0,35; 0,79). Należy przy tym mieć na uwadze bezwzględne różnice odsetków zgonów CV między terapiami. W ramieniu EMPA zgon CV stwierdzono u 2,84% pacjentów (69/2 423), natomiast w ramieniu DAPA u 3,07% pacjentów (118/3 838). W populacji $UACR <30$ mg/g wynik ryzyka względnego był poza granicą istotności statystycznej – $RR = 0,66$ (95%CI: 0,44; 1,01).

5.3.4 Hospitalizacja związana z niewydolnością serca (HHF)



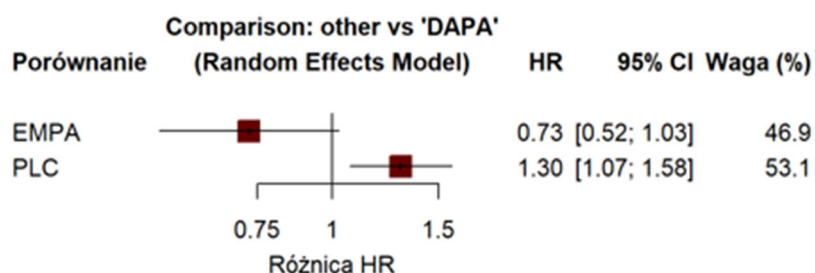
Rysunek 21. Wyniki dla punktu końcowego HHF w populacji eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²



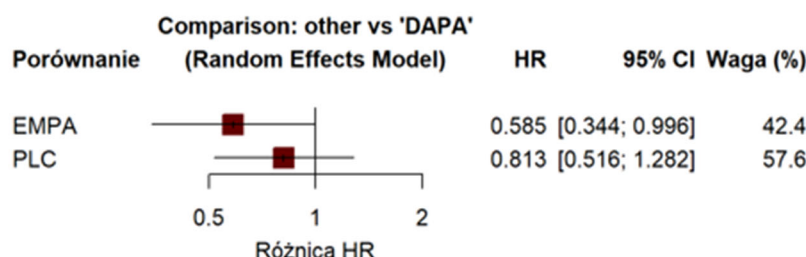
Rysunek 22. Wyniki dla punktu końcowego HHF w populacji UACR <30 mg/g

Zgodnie z przeprowadzonym porównaniem pośrednim dotyczących punktu końcowego HHF nie stwierdza się istotnych statystycznie różnic między stosowaniem dapagliflozyny oraz empagliflozyny. Ryzyko wystąpienia zgonu HHF w grupie EMPA w porównaniu do DAPA jest o około 11% wyższe (HR=1,11; 95%CI: 0,69; 1,78) i o około 12% wyższe (HR = 1,12; 95%CI: 0,65; 1,93) w odpowiednio populacjach eGFR 60-90 ml/min/1,73 m² oraz UACR <30 mg/g.

5.3.5 Zgon z jakiegokolwiek przyczyny



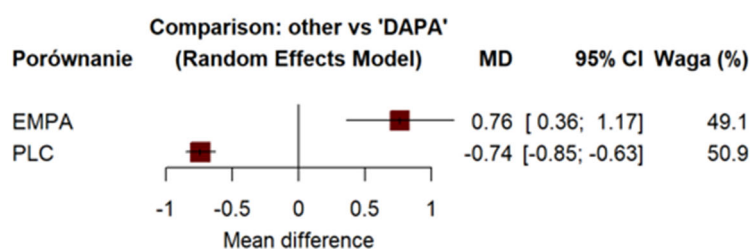
Rysunek 23. Wyniki dla punktu końcowego zgon z jakiegokolwiek przyczyny w populacji eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²



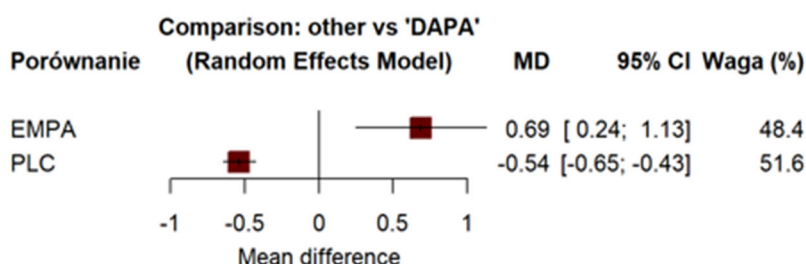
Rysunek 24. Wyniki dla punktu końcowego zgon z jakiegokolwiek przyczyny w populacji UACR <30 mg/g

W aspekcie punktu końcowego zgon z jakiegokolwiek przyczyny, w populacji UACR <30 mg/g, stwierdzono istotne statystycznie różnice między skutecznością stosowania DAPA oraz EMPA na korzyść EMPA – HR = 0,585 (95%CI: 0,344; 0,996). Bezwzględny odsetek zgonów CV w ramieniu EMPA wynosił 4,5% pacjentów (125/2789), natomiast w ramieniu DAPA 8,05% pacjentów (309/3 838). W populacji eGFR 60-90 ml/min/1,73 m² wynik ryzyka względnego był poza granicą istotności statystycznej – HR = 0,73 (95%CI: 0,52; 1,03).

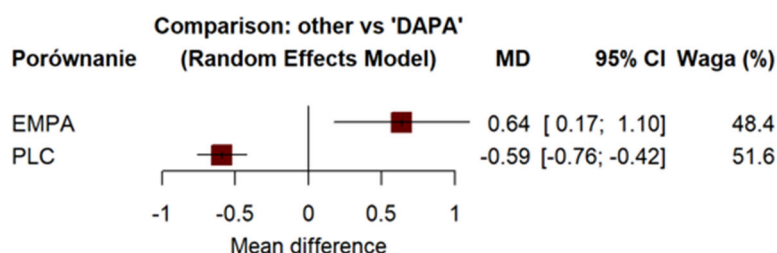
5.3.6 Średnioroczne całkowite nachylenie eGFR (*chronic eGFR slope*)



Rysunek 25. Wyniki dla punktu końcowego średnioroczne nachylenie eGFR w populacji eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²



Rysunek 26. Wyniki dla punktu końcowego średnioroczne nachylenie eGFR w populacji UACR <15 mg/g



Rysunek 27. Wyniki dla punktu końcowego średnioroczne nachylenie eGFR w populacji UACR 15-30 mg/g

Zgodnie z przeprowadzonym porównaniem pośrednim z wykorzystaniem danych pochodzących z publikacji Mosenzon 2022 [10] oraz Wanner 2018 [21], dotyczących punktu końcowego średnioroczne nachylenie eGFR stwierdza się istotne statystycznie różnic między stosowaniem dapagliflozyny oraz empagliflozyny na korzyść empagliflozyny. Średnia różnica poprawy w postaci wzrostu eGFR w skali roku wyniosła średnio 0,76 ml/min/1,73 m² (MD=0,76; 95%CI: 0,36; 1,17). W przypadku subpopulacji UACR przedstawiono dwa osobne porównania: EMPA UACR <30 mg/g vs. DAPA UACR <15 mg/g oraz EMPA UACR <30 mg/g vs. DAPA UACR 15-30 mg/g, ze względu na stratyfikację wyników w publikacji Mosenzon 2022 [10]. Różnice również były istotne statystycznie na korzyść EMPA: średnioroczny wzrost eGFR wyniósł odpowiednio 0,69 ml/min/1,73 m² (MD=0,69; 95%CI: 0,24; 1,13) i 0,64 ml/min/1,73 m² (MD = 0,64; 95%CI: 0,17; 1,10).

5.3.7 Podsumowanie

Tabela 22. Wyniki analizy porównawczej dapagliflozyny i empagliflozyny dla wybranych punktów końcowych u pacjentów z PChN

Punkt końcowy	eGFR 60-90 ml/min/1,73 m ² (95%CI)	UACR <30 mg/g (95%CI)
Złożony nerkowy punkt końcowy 1*	RR = 1,18 (0,66; 2,12)	RR = 0,80 (0,41; 1,54)
Złożony nerkowy punkt końcowy 2**	RR = 1,37 (0,96; 1,95)	RR = 1,16 (0,75; 1,79)
Zgon CV lub HHF	RR = 0,78 (0,57; 1,07)	RR = 1,06 (0,71; 1,56)
Zgon CV	RR = 0,52 (0,35; 0,79)	RR = 0,66 (0,44; 1,01)
HHF	HR = 1,11 (0,69; 1,78)	HR = 1,12 (0,65; 1,93)
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	HR = 0,73 (0,52; 1,03)	HR = 0,585 (0,344; 0,996)
Średnioroczne nachylenie eGFR	MD = 0,76 (0,36; 1,17)	UACR <15 mg/g: MD = 0,69 (0,24; 1,13)
		UACR 15-30 mg/g MD = 0,64 (0,17; 1,10)

*Podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy, rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego (RRT) lub zgon z powodu choroby nerek.

**Nowe wystąpienie makroalbuminurii, podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy połączone z eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m², rozpoczęcie RRT lub zgon z powodu choroby nerek.

Wykaz skrótów: CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*), CV – sercowo-naczyniowe (ang. *Cardiovascular*), eGFR – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*), HHF – hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. *Hospitalization for Heart Failure*), HR – współczynnik ryzyka (ang. *Hazard Ratio*), MD – średnia różnica (ang. *Mean Difference*), RR – ryzyko względne (ang. *Risk Ratio*), UACR – stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (ang. *Urine Albumin-to-Creatinine Ratio*)

Przeprowadzone porównanie pośrednie nie wykazało statystycznie istotnych różnic między dapagliflozyną a empagliflozyną w zakresie efektów zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (*patient-oriented outcomes*), z wyjątkiem częstości zgonów sercowo-naczyniowych (CV) w populacji z eGFR 60–90 ml/min/1,73 m². W odniesieniu do zgonów CV, mimo uzyskania istotności statystycznej na korzyść empagliflozyny w zakresie względnej częstości występowania punktu końcowego, bezwzględna różnica odsetka zgonów była minimalna:

2,84% vs. 3,07%. Na granicy istotności statystycznej na korzyść empagliflozyny odnotowano również różnicę w częstości zgonów z jakiegokolwiek przyczyny w populacji z UACR <30 mg/g. Statystycznie istotne różnice stwierdzono także w zakresie średniorocznego nachylenia eGFR, jednak nie miały one znaczenia klinicznego [30]. Należy również zwrócić uwagę, iż zastosowane wyniki skuteczności empagliflozyny stanowiły wyniki uwspólnionej dla efektywności stosowania empagliflozyny w dawce 10 i 25 mg. W przewlekłej chorobie nerek, zgodnie z ChPL Jardiance stosuje się empagliflozynę w dawce 10 mg, dawkowanie które, zgodnie z wynikami włączonych badań, wykazuje niższą efektywność niż dawkowanie 25 mg. Nie izolowano efektów dla obydwu dawkowań, ze względu na ograniczony dostęp do wyników w analizowanych subpopulacjach oraz mając na uwadze charakterystykę pacjentów – współwystępującą cukrzycę typu 2, w ramach której stosuje się dawkowanie do 25 mg. Po dogłębnej analizie uznano, iż porównanie DAPA vs. EMPA 10 mg stanowiłoby źródło ograniczeń wnioskowania. Przyjęte założenie stanowi podejście konserwatywne.

6. Dapagliflozyna vs. Empagliflozyna – badania rzeczywistej praktyki klinicznej

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 4 badania oceniające rzeczywistą skuteczność stosowania DAPA oraz 2 badania oceniających rzeczywistą skuteczność stosowania EMPA.

Tabela 23. Zestawienie skróconych charakterystyk populacji oraz ocenianych punktów końcowych w odnalezionych badaniach RWE

	Populacja	Okres obserwacji	Punkty końcowe
Dapagliflozyna			
Svensson 2024 [13] OPTIMISE CKD	>18 lat PChN <u>Brak cukrzycy</u> eGFR <60 LUB albuminuria 30 – 200 UACR	12 m-cy	Roczny spadek eGFR (<i>annual egfr slope</i>) Hospitalizacje PChN i HHF Zgony ogólne
Tangri 2024 [14] OPTIMISE CKD	<u>Z cukrzycą i bez cukrzycy typu 2</u> Potwierdzenie PChN: albuminuria >30-200 UACR lub eGFR <60 lub białkomocz	Brak informacji Dane zbierane od roku 2020. Wyliczone zostały roczne spadki eGFR na pacjenta	Roczny spadek eGFR (<i>annual egfr slope</i>)
Lin 2019 [16] EMPA vs. DAPA	<u>Cukrzyca typu 2</u> eGFR ~90, albuminuria 25-47 UACR	18 m-cy	Zmiana eGFR Zmiana UACR Zmiana kreatyniny Zmiana HbA1C
Nakhleh 2024 [15] Pre-post	<u>Bez cukrzycy typu 2</u> eGFR 25-60 UACR <30/30-300/>300 niezależnie od poziomu albuminurii/białkomoczu	17,6 m-cy	Roczny spadek eGFR (<i>annual egfr slope</i>)
Empagliflozyna			
Crabtree 2021 [25]	<u>Cukrzyca typu 2</u> PChN (1-3+)	ok. 6 mies. (3–9), 12 mies. (9–15) i 24 mies. (18–30)	Zmiana eGFR względem wartości wyjściowej po 6, 12 i 24 miesiącach Zmian UACR
Edmonston 2024 [26]	≥18 lat <u>Cukrzyca typu 2</u> eGFR >30 PChN	~1,1 roku	Pierwotny złożony (nerkowy): spadek eGFR o 40%, incydent ESKD lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny. Punkty wtórne (nerkowe): Spadek eGFR o ≥40% ESKD Dializa Przeszczep nerki Punkty wtórne (CV i śmiertelność): Zgon z jakiegokolwiek przyczyny Hospitalizacja ostra HF lub zgon z dowolnej przyczyny Hospitalizacja ostra HF MACE

			MACE lub rewaskularyzacja Bezpieczeństwo: DKA, ciężka hipoglikemia, zakażenia grzybicze narządów płciowych, AKI wymagające dializy, ciężkie ZUM, rak układu moczowego.
--	--	--	--

Wykaz skrótów: AKI – ostre uszkodzenie nerek (ang. *Acute Kidney Injury*), CV – sercowo-naczyniowa (ang. *Cardiovascular*), DKA – cukrzycowa kwasica ketonowa (ang. *Diabetic Ketoacidosis*), eGFR – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*), ESKD – schyłkowa niewydolność nerek (ang. *End-Stage Kidney Disease*), HbA1C – hemoglobina glikowana (ang. *Glycated Hemoglobin*), HHF – hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. *Hospitalization for Heart Failure*), HF – niewydolność serca (ang. *heart failure*), MACE – poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *Major Adverse Cardiovascular Events*), m-cy – miesiące, PChN – przewlekła choroba nerek, UACR – stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (ang. *Urine Albumin-to-Creatinine Ratio*), ZUM – zakażenie układu moczowego

6.1 Zestawienie badań RWE w populacji chorych na cukrzycę typu 2

Na podstawie analizy charakterystyk włączanych pacjentów, ocenianych punktów końcowych oraz stratyfikacji względem subpopulacji prezentowanych w publikacjach wyników, stwierdzono że porównanie w postaci zestawienia skuteczności jest możliwe wyłącznie w populacji chorych na cukrzycę typu 2. Schemat porównania przedstawiony został w tabeli poniżej.

Tabela 24. Schemat porównania DAPA vs. EMPA na podstawie odnalezionych badań RWE w podziale na subpopulacje i oceniany punkt końcowy

Populacja	Punkt końcowy	DAPA	EMPA
Albuminuria <200 i <30 UACR	Średnioroczna zmiana eGFR	Tangri 2024 [14] (dla UACR <200)	Crabtree 2021 [25] 1. zmiana UACR<30 2. zmiana UACR <300
eGFR >60	Złożony nerkowy punkt końcowy	Lin 2019 [16] (dla eGFR 60-89)	Lin 2019 [16] (dla eGFR 60-89) Edmonston 2024 [26] (dla eGFR >60)
	Spadek eGFR o ponad 40%	Lin 2019 [16] (dla eGFR 60-89)	Lin 2019 [16] (dla eGFR 60-89) Edmonston 2024 [26] (dla eGFR >60)
	Zmiana eGFR	-	Crabtree 2021 [25] (dla eGFR 60-89)

Wykaz skrótów: DAPA – dapagliflozyna, eGFR – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*), EMPA – empagliflozyna (ang. *empagliflozin*), UACR – stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (ang. *Urine Albumin-to-Creatinine Ratio*)

Osobno zostanie przedstawiona rzeczywista skuteczność stosowania DAPA na podstawie badań Svensson 2024 [13], Tangri 2024 [14] i Nakhleh 2024 [15], na których została oparta pozytywna rekomendacja kliniczna brytyjskiego instytutu NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*) [31], dotycząca stosowania DAPA w populacji przewlekłej choroby nerek o eGFR 20-90 ml/min/1,73 m².

Tabela 25. Zestawienie wyników badań rzeczywistej praktyki klinicznej DAPA vs. EMPA

Populacja	Punkt końcowy	DAPA	EMPA
Albuminuria <200 i <30 UACR	Zmiana eGFR	Tangri 2024 [14] (dla UACR <200) 1. Mediana spadku eGFR ml/min/1,73 m²/rok (95% CI) DAPA vs. brak flozyn +0,18 (-0,5; 0,99) vs. -0,83 (-2,23; 0,39)* MD= 1,07 (0,4; 1,74)**	Crabtree 2021 [25] + populacja UACR<30 #baseline vs. 12 m-cy - spadek eGFR o 2,6 ml/min/1.73 m² #12 m-cy vs. 24 m-ce – wzrost eGFR o 2 ml/min/1.73 m² + populacja UACR <300 #baseline vs. 12 m-cy - wzrost eGFR o 0,8 ml/min/1.73 m²

			#12 m-cy vs. 24 m-ce – wzrost eGFR o 0,2 ml/min/1.73 m ²
eGFR 60-89	Złożony punkt końcowy	<u>Lin 2019 [16] (dla eGFR 60-89)***</u> DAPA vs. brak flozyn DAPA 10 mg: 15/13078 (13,2)* aHR=0,61 (95%CI: 0,34; 1,11)	<u>Lin 2019 [16] (dla eGFR 60-89)***</u> EMPA vs. brak flozyn EMPA 10 mg: 8/6183 (15,6)* aHR=0,68 (95%CI: 0,32; 1,45) EMPA 20 mg: 15/8043 (22,8)* aHR=1,04 (95%CI: 0,58; 1,87) <u>Edmonston 2024 (dla eGFR >60)§</u> EMPA: 22,62 /1000 osobo-lat
	Spadek eGFR o ponad 40%	<u>Lin 2019 [16] (dla eGFR 60-89)</u> DAPA vs. brak flozyn DAPA 10 mg: 15/13090 (13,2)* aHR=0,54 (95%CI: 0,3; 0,97)	<u>Lin 2019 [16] (dla eGFR 60-89)</u> EMPA vs. brak flozyn EMPA 10 mg: 9/6189 (18)* aHR=0,66 (95%CI: 0,32; 1,36) EMPA 20 mg: 12/8053 (18)* aHR=0,79 (95%CI: 0,42; 1,49) <u>Edmonston [26] 2024</u> EMPA: 11,1 /1000 osobo-lat
	Zmiana eGFR	-	<u>Crabtree 2021 [25] (dla eGFR 60-89)</u> #baseline vs. 12 m-cy – spadek eGFR -0,5 ml/min/1.73 m ² #12 m-cy vs. 24 m-ce – wzrost eGFR o 3 ml/min/1.73 m ²

* Initiated DAPA vs. did not Initiated DAPA.

**Wynik dla UACR < 200 mg/g.

***W badaniu Lin 2019 oceniano częstość hospitalizacji związanej z uszkodzeniem nerek, przyjęto konserwatywnie, iż ten punkt końcowy reprezentuje złożony nerkowy punkt końcowy dotyczący ogólnego uszkodzenia nerek, którego skutkiem jest hospitalizacja.

Wyniki szcztane z wykresu.

§Złożony punkt końcowy: spadek eGFR o 40%, wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek (ESKD) lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny (Edmonston).

¥Liczba zdarzeń na 1000 osobo-lat, przeliczone na podstawie danych z publikacji Lin 2019.

Wykaz skrótów: aHR – skorygowany współczynnik ryzyka (ang. adjusted Hazard Ratio), CI – przedział ufności (ang. Confidence Interval), DAPA – dapagliflozyna, eGFR – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated Glomerular Filtration Rate), EMPA – empagliflozyna, m-cy – miesiące, MD – różnica median (ang. Median Difference), UACR – stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (ang. Urine Albumin-to-Creatinine Ratio)

Analiza porównawcza skuteczności stosowania dapagliflozyny względem empagliflozyny na podstawie badań RWE była możliwa jedynie w populacji chorych na cukrzycę typu 2 oraz:

- + w populacji albuminuria <200 i <30 mg/g UACR w punkcie końcowym średnioroczne nachylenie eGFR (ang. *chronic eGFR slope*);
- + w populacji eGFR 60-89 ml/min/1,73 m² w punktach końcowych: złożony nerkowy punkt końcowy, spadek eGFR o ponad 40%.

Analiza średniorocznych nachyleń eGFR w populacji UACR <200 lub 30 mg/g wykazała, że zarówno stosowanie dapagliflozyny, jak i empagliflozyny przyczynia się do utrzymania lub niewielkiego wzrostu parametru eGFR wśród pacjentów ze stwierdzonym UACR na poziomie:

- + <200 mg/g (DAPA: średnioroczny wzrost eGFR o 0,18 ml/min/1,73 m² - Tangri 2024 [14]),
- + <30 mg/g (EMPA: średnioroczny spadek eGFR o 0,3 ml/min/1,73 m² - Crabtree 2021 [25]),
- + <300 mg/g (EMPA: średnioroczny wzrost eGFR o 0,5 ml/min/1,73 m² - Crabtree 2021 [25]).

W populacji eGFR 60-89 ml/min/1,73 m² w aspekcie złożonego nerkowego punktu końcowego stwierdzono, iż w porównaniu do braku stosowania flozyn, zarówno stosowanie DAPA, jak i EMPA, nie wiąże się z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia pogorszenia funkcjonowania nerek (Lin 2019). Porównanie flozyny vs. brak flozyn oceniano w aspekcie częstości hospitalizacji związanej z pogorszeniem nerek (AKI). Dodatkowo w badaniu Edmonston 2024 stwierdzono zbliżoną do wyniku badania Lin 2019 [16] częstość występowania pogorszenia funkcji nerek w grupie stosującej empagliflozynę w przeliczeniu na 1000 osobo-lat. Pomiędzy grupami DAPA i EMPA nie stwierdza się również różnic w redukcji ryzyka spadku eGFR u pacjentów o co najmniej 40% względem charakterystyki wejściowej pacjentów, lecz w przeciwieństwie to osiągniętych wyników dla EMPA, dla porównania DAPA vs. brak stosowania flozyn, stwierdzono istotną statystycznie różnicę.

Na podstawie powyżej zestawionych wyników wnioskuje się o bardzo zbliżonej efektywności dapagliflozyny oraz empagliflozyny w rzeczywistej praktyce klinicznej.

6.2 Svensson 2024

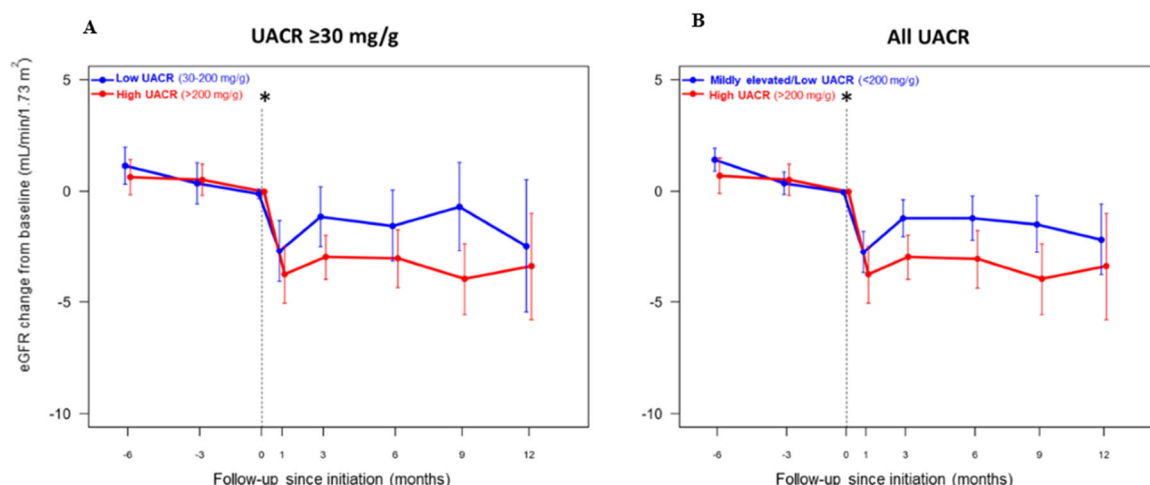
Badanie Svensson 2024 [13] stanowiło pierwsze obserwacyjne badanie w ramach projektu OPTIMISE-CKD, którego projektu celem była ocena nefro- i kardioprotekcyjnego działania dapagliflozyny, niezależnie od obecności cukrzycy typu 2, u dorosłych pacjentów z PChN bez cukrzycy typu 2, w różnych zakresach wartości UACR. Jako jedno z trzech badań, badanie Svensson 2024 stanowiło powód pozytywnej rekomendacji klinicznej NICE [31] dotyczącej stosowania dapagliflozyny w populacji eGFR 20-89 ml/min/1.73 m². Wykorzystano dane pacjentów ze Stanów Zjednoczonych, pochodzące z bazy Optum Clinformatics® Data Mart (CDM). Analizowano pacjentów leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg na dobę w latach 2021–2023, wyniki przedstawiono do 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Pośród 28 795 nowych użytkowników dapagliflozyny zidentyfikowanych w bazie, 11 428 (40%) nie miało rozpoznanej cukrzycy typu 2. Dane dotyczące UACR były dostępne dla 3 029 (27%) osób. Do analizy włączono 796 pacjentów z niskim poziomem UACR (30–200 mg/g) oraz 684 pacjentów z wysokim UACR (≥ 200 mg/g). Średni wiek wynosił odpowiednio 75 vs. 74 lata, a odsetek kobiet – 42% vs. 39%. Uwzględniono również podgrupę pacjentów z normoalbuminurią (UACR 0–29 mg/g).

Pierwotne punkty końcowe obejmowały: trajektorie i nachylenie eGFR, hospitalizacje z przyczyn sercowo-nerkowych oraz śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny.

Za kluczowy mechanizm nefroprotekcji uważa się wynik modulacji sprzężenia cewkowo-kłębuszkowego przez inhibitory SGLT-2, zwiększenia dopływu sodu do płamki gęstej oraz nasilenia skurczu tętniczki doprowadzającej kłębuszka. Uważa się, że następujące w konsekwencji zmniejszenie przepływu krwi przez kłębuszki nerkowe odpowiada za ostry, odwracalny spadek funkcji nerek, redukcję albuminurii i spowolnienie tempa pogarszania się funkcji nerek po rozpoczęciu leczenia inhibitorem SGLT-2. Taka modulacja hemodynamiki nerkowej wydaje się utrzymywać u osób z normoglikemią (choć może być osłabiona). Ostre spadki eGFR po rozpoczęciu terapii SGLT-2 są obserwowane także u osób bez cukrzycy (52–54). W konsekwencji przypuszcza się, że hamowanie SGLT-2 zmniejsza nadciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe i oddziałuje na postulowaną „kończącą wspólną ścieżkę” progresji chorób nerek u osób z cukrzycą i bez cukrzycy [32].

Mając na uwadze powyższe, zgodnie z przewidywaniami, po rozpoczęciu terapii dapagliflozyną zaobserwowano początkowy (po pierwszym miesiącu terapii) spadek eGFR o ok. 3 ml/min/1,73 m² w obu grupach UACR (niskiej i wysokiej), po czym wartości eGFR uległy stabilizacji i nie wykazywały istotnych różnic w dalszych punktach czasowych (Rysunek 28 A). Podobne wyniki uzyskano po włączeniu pacjentów z prawidłowym UACR (<30 mg/g) do grupy o niskim UACR (Rysunek 28 B). Wyniki te wskazują, że nefroprotektoryjne działanie dapagliflozyny, odzwierciedlone stabilizacją eGFR u pacjentów z PChN bez cukrzycy typu 2, niezależnie od stopnia albuminurii (UACR).



* Rozpoczęcie leczenia dapagliflozyną

Rysunek 28. Zmiana wartości eGFR względem wartości wyjściowej po rozpoczęciu leczenia dapagliflozyną u pacjentów z PChN bez cukrzycy typu 2, we wszystkich zakresach wartości UACR

W grupie z niskim UACR mediana nachylenia eGFR (ang. *eGFR slope*) wynosiła +0,79 ml/min/1,73 m²/rok i była zbliżona do grupy z wysokim UACR: +0,40 ml/min/1,73 m²/rok. Podobne wyniki uzyskano po włączeniu pacjentów z prawidłowym lub nieznacznie podwyższonym UACR (Tabela 26).

Tabela 26. Mediana nachylenia eGFR (*eGFR slope*) w zależności od kategorii UACR – analizy z i bez uwzględnienia pacjentów z normoalbuminurią u pacjentów z PChN bez cukrzycy typu 2 [13]

Niskie UACR bez uwzględnienia pacjentów z normoalbuminurią			Niskie UACR z uwzględnieniem pacjentów z normoalbuminurią		
	Mediana nachylenia eGFR (<i>eGFR slope</i>) ml/min/1,73 m ² /rok (95% CI)			Mediana nachylenia eGFR (<i>eGFR slope</i>) ml/min/1,73 m ² /rok (95% CI)	
Niskie UACR (30-200 mg/g)	Nieskorygowane	0,79 (-0,59; 2,56)	Niskie UACR (0-200 mg/g)	Nieskorygowane	0,33 (-0,64; 1,37)
	Skorygowany względem wartości wyjściowej eGFR	0,49 (-1,10; 2,53)		Skorygowany względem wartości wyjściowej eGFR	0,13 (-0,77; 1,06)
	Skorygowany wieloczynnikowo*	0,23 (-1,36; 1,65)		Skorygowany wieloczynnikowo*	0,42 (-0,76; 1,2)
Wysokie UACR (>200 mg/g)	Nieskorygowane	0,40 (-0,46; 1,38)	Wysokie UACR (>200 mg/g)	Nieskorygowane	0,38 (-0,46; 1,38)
	Skorygowany względem wartości wyjściowej eGFR	-0,56 (-2,24; 0,92)		Skorygowany względem wartości wyjściowej eGFR	-0,41 (-1,79; 0,99)
	Skorygowany wieloczynnikowo*	-0,03 (-2,88; 1,46)		Skorygowany wieloczynnikowo*	-0,51 (-2,63; 1,07)

* Skorygowano względem wyjściowego eGFR, wieku, płci, niewydolności serca oraz stosowania inhibitorów układu RAA (RAS).

Wykaz skrótów: CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*), eGFR – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*), UACR – stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (ang. *Urine Albumin-to-Creatinine Ratio*)

Odnotowano podobne ryzyko hospitalizacji z powodu powikłań sercowo-nerkowych w grupach z niskim i wysokim poziomem UACR. Częstość zdarzeń sercowo-nerkowych wynosiła odpowiednio 29,7 vs. 23,5 na 100 osobo-lat w grupie z niskim vs. wysokim UACR (HR= 0,93; 95%CI: 0,66; 1,29; p = 0,649). Wzorzec ryzyka nie uległ zmianie po włączeniu pacjentów z prawidłowym UACR do grupy o niskim UACR (HR= 1,03; 95%CI: 0,77; 1,37; p = 0,850).

Nie wykazano również różnicy pomiędzy grupami w przypadku ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, częstość wynosiła 7,5 vs. 5,8 na 100 osobo-lat w grupie z niskim vs. wysokim UACR (HR= 1,1; 95%CI: 0,63; 1,92; p = 0,737).

Wyniki badania Svensson 2024 wskazują, że dapagliflozyna wykazuje porównywalną skuteczność niezależnie od poziomu UACR u pacjentów z PChN bez cukrzycy typu 2, zarówno w aspekcie ryzyka hospitalizacji CV, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz średniorocznej zmiany parametru eGFR, potwierdzając jej skuteczność w szerokiej populacji chorych z PChN.

6.3 Tangri 2024

Tangri 2024 [14] było drugim badaniem obserwacyjnym w ramach projektu OPTIMISE-CKD, również wykorzystanym przez NICE przy publikacji pozytywnej rekomendacji klinicznej o stosowaniu dapagliflozyny wśród pacjentów z eGFR 20-89 ml/min/1,73 m². Obejmowało ono dane pacjentów ze Stanów Zjednoczonych (baza Optum Clinformatics® DataMart) i Japonii (bazy: Medical Data Vision Co. Ltd i The Real World Data Co. Ltd), którzy rozpoczęli leczenie dapagliflozyną lub byli kwalifikowani do jego rozpoczęcia w okresie badania. Celem była ocena rzeczywistego stosowania dapagliflozyny po wydaniu pozwolenia leczenia PChN oraz analiza wpływu rozpoczęcia vs. braku rozpoczęcia terapii na tempo pogarszania się czynności nerek u pacjentów z UACR <200 mg/g.

Okres analizy skuteczności obejmował czas od 30 sierpnia 2020 r. (data publikacji wyników badania DAPA-CKD) do końca dostępnych danych w poszczególnych bazach. Do badania włączono pacjentów z PChN (eGFR 25–60 ml/min/1,73 m²), z lub bez cukrzycy typu 2 oraz UACR 30–200 mg/g.

Każdy pacjent rozpoczynający leczenie dapagliflozyną w dawce 10 mg został – na podstawie wyniku skłonności (ang. *propensity score*) – dopasowany do pacjenta porównawczego, który nie rozpoczął terapii. Pierwszorzędownym punkt końcowym było nachylenie eGFR (ang. *eGFR slope per year*).

Tabela 27. Średnioroczna zmiana wartości eGFR względem wartości wyjściowej u pacjentów z PChN z UACR < 200 mg/g, z i bez cukrzycy typu 2 [14]

Populacja	Mediana nachylenia eGFR, ml/min/1,73 m ² /rok (95% CI)		Mediana różnicy m ² /rok (95% CI)
	Rozpoczęte leczenie DAPA 10 mg	Brak flozyn	
UACR < 200 mg/g	0,18 (-0,50; 0,99)	-0,83 (-2,23; 0,39)	1,07 (0,40; 1,74)
UACR < 200 mg/g bez cukrzycy typu 2	-0,86 (-6,36; 4,35)	-2,02 (-5,74; 0,88)	1,28 (-1,56; 4,12)

Wykaz skrótów: CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*), eGFR – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*), UACR – stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (ang. *Urine Albumin-to-Creatinine Ratio*)

Wśród pacjentów rozpoczynających leczenie dapagliflozyną z UACR < 200 mg/g w całej populacji badania (z i bez cukrzycy typu 2, n=2 972 vs. n=2 972), mediana nachylenia eGFR była o 1,07 ml/min/1,73 m²/rok (95% CI: 0,40–1,74) korzystniejsza w porównaniu z osobami, które nie rozpoczęły terapii. W podgrupie pacjentów bez cukrzycy typu 2 z UACR 30–200 mg/g (n=275 rozpoczynających leczenie dapagliflozyną; n=275 dopasowanych kontrolnych) rozpoczęcie leczenia dapagliflozyną wiązało się ze spowolnieniem spadku eGFR w porównaniu z brakiem terapii — różnica nachylenia eGFR wyniosła 1,28 ml/min/1,73 m²/rok (95% CI: –1,56; 4,12) nominalnie wskazując na korzyść dapagliflozyny. W populacji bez stwierdzonej cukrzycy typu 2 nie stwierdzono istotności statystycznej. Wnioskowanie na podstawie wyników Tangri 2024 wiąże się z ograniczeniem związanym z brakiem włączanych pacjentów z normalalbuminurią (<30 UACR mg/g). Zgodnie z rekomendacją NICE badanie Tangri 2024 [14], wraz z badaniami Svensson 2024 [13] oraz Nakhleh 2024 [15], stanowiło wystarczające źródło danych klinicznych, aby ekstrapolować wyniki na populację, w ramach której nie stwierdza się albuminurii (populacja z PChN stopnia 3B oraz 4.).

6.4 Nakhleh 2024

Badanie Nakhleh 2024 [15] było retrospektywnym badaniem obserwacyjnym przeprowadzonym w Izraelu, wykorzystującym dane z bazy Maccabi Healthcare Services (MHS) z okresu od września 2020 r. do listopada 2022 r. Celem badania była ocena skuteczności inhibitorów SGLT2 – dapagliflozyny (10 mg) oraz empagliflozyny (10 lub 25 mg) – w spowalnianiu progresji PChN u pacjentów z PChN (eGFR 25-60 ml/min/1,73 m²), bez cukrzycy oraz niezależnie od występowania albuminurii.

Do analizy włączono dane 354 pacjentów, spośród których zdecydowana większość leczona była dapagliflozyną - 267 osób (75,4%). Empagliflozyną leczonych było pozostałych 87 osób (24,6%).

Tabela 28. Zmiana roczna eGFR (annual eGFR slope) po rozpoczęciu leczenia SGLT2i u pacjentów z PChN bez cukrzycy typu 2 – analiza według kategorii eGFR, UACR i ryzyka KDIGO [15]

		Roczne nachylenie eGFR (annual eGFR slope) ml/min/1,73 m ²			
Subpopulacja		Średnia wartość eGFR	Wartość eGFR (baseline) średnia (SD)	Wartość eGFR (follow-up)*, średnia (SD)	Zmiana eGFR, średnia (95% CI)
Wszyscy pacjenci		45,4	-5,57 (7,68)	-1,66 (6,77)	3,91 (2,81; 5,02)
eGFR ml/min/1,73 m ²	45-60	53,0	-4,80 (6,79)	-2,39 (7,61)	2,41 (0,93; 3,90)
	24-45	36,5	-6,47 (8,54)	-0,80 (5,52)	5,67 (4,03; 7,30)
UACR (mg/g)	<30	48,2	-5,93 (9,20)	-0,83 (6,64)	5,10 (3,31; 6,88)
	30-300	44,0	-5,49 (7,40)	-1,71 (8,03)	3,79 (1,15; 6,43)
	>300	41,2	-5,01 (5,21)	-3,54 (4,86)	1,47 (-0,26; 3,20)
Ryzyko KDIGO	Umiarkowane	53,0	-4,73 (6,97)	-1,48 (7,52)	3,25 (1,45; 5,05)
	Wysokie	43,9	-7,14 (9,85)	-1,16 (6,75)	5,97 (3,54; 8,41)
	Bardzo wysokie	38,9	-5,14 (6,04)	-2,24 (5,94)	2,91 (1,29; 4,52)

*Okres obserwacji wynosił 17,6 miesiąca.

Wykaz skrótów: CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*), GFR – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*), KDIGO – ang. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*, SD – odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*), UACR – stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (ang. *Urine Albumin-to-Creatinine Ratio*)

W całej kohorcie pacjentów leczonych inhibitorami SGLT2 odnotowano średnią różnicę w tempie spadku eGFR wynoszącą 3,91 ml/min/1,73 m²/rok (95% CI: 2,81; 5,02) pomiędzy okresem po rozpoczęciu leczenia a okresem przed terapią.

Tempo spadku eGFR było zależne od wartości wyjściowego eGFR – u pacjentów z niższym eGFR (25–45 ml/min/1,73 m²) zaobserwowano zmniejszenie tempa utraty funkcji nerek po włączeniu terapii w porównaniu z pacjentami z wyższym eGFR (45–60 ml/min/1,73 m²) – średnia różnica zmiany eGFR wyniosła odpowiednio 5,67 ml/min/1,73 m² vs. 2,41 ml/min/1,73 m². Podobną zależność odnotowano w odniesieniu do poziomu albuminurii w punkcie wyjściowym: u pacjentów z UACR <30 mg/g redukcja tempa spadku eGFR wyniosła 86,0% (średnia zmiana: 5,10 ml/min/1,73 m²/rok; 95% CI: 3,31; 6,88), w porównaniu z 69,0% (3,79 ml/min/1,73 m²/rok 95% CI: 1,15; 6,43) u osób z UACR 30–300 mg/g oraz 29,3% (1,47 ml/min/1,73 m²/rok; 95% CI: -0,26; 3,20) u pacjentów z UACR >300 mg/g. Korzyści ze stosowania inhibitorów SGLT2 obserwowano we wszystkich kategoriach ryzyka KDIGO (ang. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) – od umiarkowanego do bardzo wysokiego – przy czym największy efekt zaobserwowano w grupie pacjentów o wysokim ryzyku, gdzie średnia zmiana eGFR wyniosła 5,97 ml/min/1,73 m²/rok. Zmiany te są istotne klinicznie (>3 ml/min/1,73 m²/rok).

Ostatecznie, średnioroczne nachylenie po zastosowaniu terapii w poszczególnych populacjach wynosiło:

- + eGFR 25–45 ml/min/1,73 m²: -0,80 (vs. baseline [BL]: -6,47) ml/min/1,73 m²/rok;
- + eGFR 45-60 ml/min/1,73 m²: -2,39 (vs. BL: -4,80) ml/min/1,73 m²/rok;
- + UACR <30 mg/g: -0,83 (vs. BL: -5,93) ml/min/1,73 m²/rok.

Diafrix® (*dapagliflozyna*) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi
w przewlekłej chorobie nerek u pacjentów dorosłych

Podsumowując, w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej inhibitory SGLT2 (dapagliflozyna i empagliflozyna) stanowią wysoce skuteczną terapię u pacjentów z PChN bez cukrzycy, wpływającą na znaczące spowolnienie rozwoju niewydolności nerek niezależnie od wyjściowego poziomu eGFR, czy UACR.

7. Dapagliflozyna vs. Empagliflozyna – dodatkowa analiza porównawcza w populacji generalnej

W ramach aktualizacji analiz, w odpowiedzi na pismo ws. minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy, odnaleziono i opisano dodatkowo dwa badania rzeczywistej praktyki klinicznej Bonnesen 2025 [19] oraz Engstrom 2024 [33], a także jedną metaanalizę Lin 2025 [20], w ramach których wykonywano porównanie DAPA vs. EMPA w populacji generalnej z CKD.

7.1 Lin 2025

Metaanaliza Lin 2025 skupiała się na ocenie osiąganych efektów zdrowotnych zorientowanych na funkcjonowaniu nerek wśród pacjentów chorych na przewlekłą chorobę nerek oraz cukrzycę typu 2. Przegląd systematyczny obejmował badania RCT, oceniających stosowanie technologii DPP4i, GLP-1 lub SGLT2i, opublikowane do lipca 2025 roku w bazach PubMed, Embase, Cochrane Library i ClinicalTrials.gov. Oceniano wpływ na zmianę eGFR, poziomu UACR oraz zmianę w złożonym nerkowym punkcie końcowym - podwojenie poziomu kreatyniny, 30% spadek GFR, ostre uszkodzenie nerek (AKI), schyłkowa niewydolność nerek lub śmierć nerek. Poniżej opisano wyniki metaanalizy skupiające się na porównaniu DAPA vs. EMPA oraz DAPA vs. PLC.

W związku z brakiem raportowanych wyników dla zmiany eGFR w badaniach DAPA oraz braku raportowanych wyników dla zmiany poziomu UACR w badaniach EMPA odstąpiono od wykonania porównania między tymi technologiami. Jedyne możliwe do wykonania porównanie dla przyjętych efektów zdrowotnych dotyczyło złożonego nerkowego punktu końcowego.

Tabela 29. Wyniki badania Lin 2025 dla złożonego nerkowego punktu końcowego

Punkt końcowy	DAPA vs EMPA	DAPA vs. PLC	DAPA vs. PLC (<i>pairwise</i>)
Złożony nerkowy punkt końcowy	OR = 0,84 (95%CI: 0,61; 1,18)	OR = 0,55 (95%CI: 0,42; 0,72)	OR = 0,55 (0,12; 2,53)

OR<1 wskazuje efekt na korzyść dapagliflozyny

Zgodnie z przedstawionymi wynikami w badaniu Lin 2025 stosowanie dapagliflozyny względem empagliflozyny wiąże się z porównywalną skutecznością w aspekcie funkcjonalności nerek, wskazując na nominalnie lepszy efekt stosowania dapagliflozyny.

7.2 Bonnesen 2025

Badanie Bonnesen 2025 było badaniem rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzonym prospektywnie, emulującym (naśladującym) metodyką badanie randomizowane. Badanie uwzględniało pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 z Danii rozpoczynających leczenie za pomocą dapagliflozyny lub empagliflozyny w latach 2014-2020. Ocena w badaniu skupiała się na wystąpieniu zdarzeń nerkowych, takich jak ostre uszkodzenie nerek (AKI), postawienie diagnozy przewlekłej choroby nerek i progresja przewlekłej choroby nerek ($\geq 40\%$ spadek szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej w porównaniu do wartości wyjściowych). Analizę przeprowadzono dla populacji ITT oraz PP, poniżej przedstawiono wyłącznie wyniki analizy ITT.

Do badania włączono 32 819 pacjentów stosujących empagliflozynę oraz 17 464 pacjentów rozpoczynających leczenie za pomocą dapagliflozyny. Charakterystyka populacji w obu ramionach była zbliżona (przedstawiona szczegółowo w rozdziale 13.7).

Tabela 30. Wyniki porównania DAPA vs. EMPA dla efektów zdrowotnych zorientowanych na funkcjonowanie nerek z badania Bonnesen 2025 – 6-letnie ryzyko wystąpienia zdarzenia nerkowego

Punkt końcowy	EMPA [%] (95%CI)	DAPA [%](95%CI)	RD (95%CI)	RR (95%CI)
AKI	18,2 (17,3; 19,1)	18,5 (17,6; 19,5)	-0,4 (-1,7; 1,0)	0,98 (0,91; 1,06)
Diagnoza CKD (G3-G5)	11,8 (11,1; 12,5)	12,1 (11,4; 12,9)	-0,4 (-1,4; 0,6)	0,97 (0,89; 1,05)
Diagnoza CKD (A2-A3)	14,8 (13,6; 16,1)	14,3 (13,1; 15,6)	0,5 (-1,1; 2,1)	1,04 (0,93; 1,15)
Progresja PChN	5,3 (3,7; 7,3)	5,7 (3,7; 8,2)	-0,3 (-3,1; 2,5)	0,94 (0,56; 1,58)

AKI definiowane jako wzrost kreatyniny w ciągu 48 godzin, $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ lub $\geq 1,5$ -krotność wartości wyjściowej

Diagnoza CKD (G3-G5) definiowana jako podtrzymane eGFR $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$

Diagnoza CKD (A2-A3) definiowana jako podtrzymany poziom UACR $\geq 30 \text{ mg/g}$

Progresja PChN definiowana jako ($\geq 40\%$ spadek szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej w porównaniu do wartości wyjściowych)

Analiza przeprowadzona w populacji liczącej ponad 50 000 pacjentów nie wykazała żadnych istotnych statystycznie różnic w aspekcie ryzyka uszkodzenia nerek, ryzyka diagnozy lub progresji PChN między badanymi ramionami. Dodatkowo została przeprowadzona analiza w podgrupach. Istotność statystyczną stwierdzono w 2 z 80 wykonanych porównań w podgrupach – jedną na korzyść EMPA (ryzyko AKI w podgrupie ze stwierdzonym ASCVD) oraz jedną na korzyść DAPA (ryzyko AKI w podgrupie rozpoczynającej leczenie między rokiem 2016 a 2018). Należy mieć przy tym na uwadze ograniczenie polegające na liczebności wykonanych porównań. Wykazane istotne statystycznie różnice mogą być wyniki błędu losowego.

8. Uzupełniająca analiza skuteczności stosowania dapagliflozyny

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dwóch badań RCT DAPA vs. PLC (DELIGHT [11] oraz DIAMOND [12]), w ramach których oceniano skuteczność stosowania dapagliflozyny w populacji zbliżonej do wnioskowanej oraz badanie wtórne Dekkers 2018, metaanalizę w ramach której oceniano skuteczność stosowania dapagliflozyny w populacji z eGFR od 12 ml/min/1,73 m².

8.1 DELIGHT

W ramach uzupełnienia informacji o skuteczności stosowania dapagliflozyny względem placebo włączono badanie DELIGHT [11], opisane w publikacji Pollock 2019. Do badania włączano pacjentów ze stwierdzoną cukrzycą typu 2, eGFR od 25 do 75 ml/min/1,73 m² oraz UACR 30-3500 mg/g (mikroalbuminuria). Badanie posiadało trzy ramiona: DAPA, PLC oraz DAPA+saksagliptyna. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi była zmiana albuminurii (UACR) oraz zmiana poziomu HbA1c. Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące zmiany albuminurii u pacjentów z UACR < 300 mg/g oraz pacjentów z eGFR <45 ml/min/1,73 m² niezależnie od współwystępowania albuminurii lub białkomoczu.

Tabela 31. Zmiana UACR wśród wybranych subpopulacji pacjentów z badania DELIGHT [11]

Populacja	DAPA n	PLC n	Różnica średnich (95%CI)	Źródło
eGFR <45 ml/min/1,73 m ² niezależnie od współwystępowania albuminurii lub białkomoczu	49	62	Spadek: -10% (-30%; +25%)*	Pollock 2019 [11]
UACR <300 mg/g	67	71	Spadek: -7,5% (-27,5%; +20%)*	Pollock 2019 [11]

*wartości szczytane z wykresu.

Wykaz skrótów: CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*), DAPA – dapagliflozyna (ang. *dapagliflozin*), eGFR – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*), PLC – placebo, UACR – stosunek albuminy do kreatyny w moczu (ang. *Urine Albumin-to-Creatinine Ratio*)

W populacji UACR <300 mg/g (mikroalbuminuria) oraz w populacji eGFR <45 ml/min/1,73 m² nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w procentowym obniżeniu UACR. Nominalnie wyniki wskazują na większą skuteczność stosowania dapagliflozyny względem placebo. Należy mieć na uwadze, iż pacjenci z subpopulacji UACR <300 mg/g to byli pacjenci z mikroalbuminurią, tj. wyłącznie zbliżoną do populacji wnioskowanej, nie wyróżniano również populacji z równoczesnym eGFR <45 ml/min/1,73 m² i mikroalbuminurią, co jest ograniczeniem we wnioskowaniu o skuteczności DAPA w tej populacji.

8.2 DIAMOND

Badanie DIAMOND opisane w publikacji Cherney 2020 [12] było badaniem randomizowanym, podwójnie zaślepionym kontrolowanym placebo typu *crossover*, w ramach którego włączano pacjentów dorosłych z przewlekłą chorobą nerek oraz białkomoczem (od 500 do 3 500 mg/24h) oraz eGFR na poziomie co najmniej 25 ml/min/1,73 m². Wykluczano pacjentów ze stwierdzoną cukrzycą typu 1/2. W ramach badania stratyfikowano pacjentów ze względu na podział eGFR >/< 60 ml/min/1,73 m². Poniżej przedstawiono wyniki dla populacji eGFR >60 ml/min/1,73 m². Ze względu na metodologię badania (*crossover*) zrezygnowano z jego uwzględniania w porównaniu pośrednim z empagliflozyną.

Tabela 32. Procentowa zmiana stężenia białkomoczu w populacji pacjentów >60 ml/min/1,73 m² z badania DIAMOND [12]

Populacja	DAPA	PLC	Różnica średnich (95%CI)	Źródło
-----------	------	-----	--------------------------	--------

% zmiana stężenia białkomoczu (95% CI) [n = 20]	-26,6% (-39,5%; -10,9%)	0,8% (-17,0%; 22,4%)	-27,2% (-44,6%; -4,2%)	Cherney 2020
---	----------------------------	-------------------------	---------------------------	--------------

Wykaz skrótów: CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*), DAPA – dapagliflozyna (ang. *dapagliflozin*), PLC – placebo

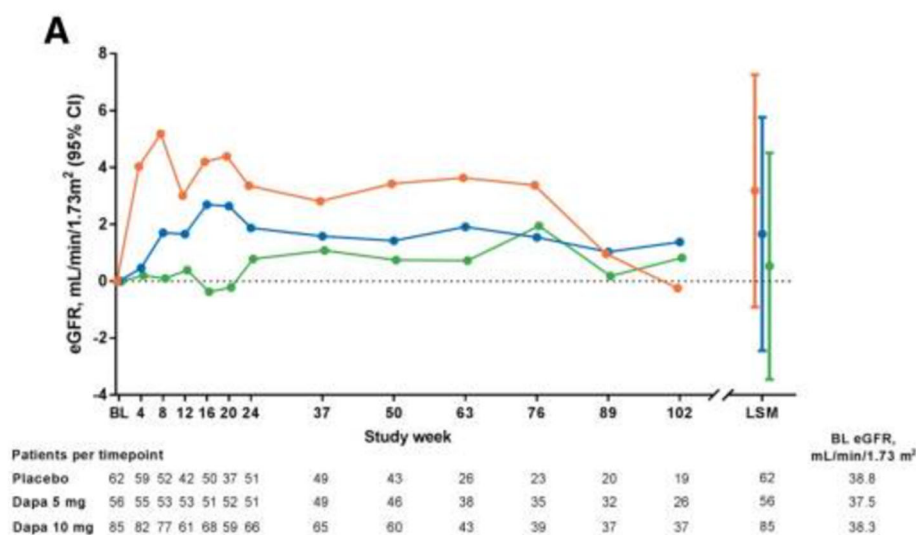
Zgodnie z wynikami raportowanymi w publikacji Cherney 2020, stosowanie dapagliflozyny wiąże się z istotną statystycznie redukcją białkomoczu w populacji eGFR >60 ml/min/1,73 m².

8.3 Dekkers 2018

Badanie Dekkers 2018 [18] stanowiło metaanalizę zbiorczych wyników pochodzących z 11 badań RCT trzeciej fazy, w ramach których pacjenci chorzy na cukrzycę typu 2 stosowali dapagliflozynę. Do analizy włączano wyniki uwzględniające zmianę HbA1c, poziomów markerów PChN (m.in. UACR i eGFR) oraz parametrów sercowo-naczyniowych (hematokryt, ciśnienie tętnicze, masa ciała) dotyczące pacjentów z eGFR od 12 do 45 ml/min/1,73 m². Okres obserwacji wynosił do 104 tygodni. Poniżej przedstawiono wyniki dla punktów końcowych zorientowanych na funkcjonalność nerek.

Do analizy włączono dane dotyczące 220 pacjentów (69 stosujących placebo, 58 stosujących DAPA 5 mg oraz 93 stosujących DAPA 10 mg). Większość pacjentów było przedstawicielami rasy kaukaskiej o średnim wyjściowym eGFR równym 38,4 i 38,0 w odpowiednio grupach placebo i DAPA 10 mg. 84 pacjentów charakteryzowało się UACR <30 mg/g, 12 pacjentów (w tym 5 w grupie PLC oraz 3 w grupie DAPA 10 mg) w momencie rozpoczęcia leczenia miało eGFR na poziomie <30 ml/min/1,73 m².

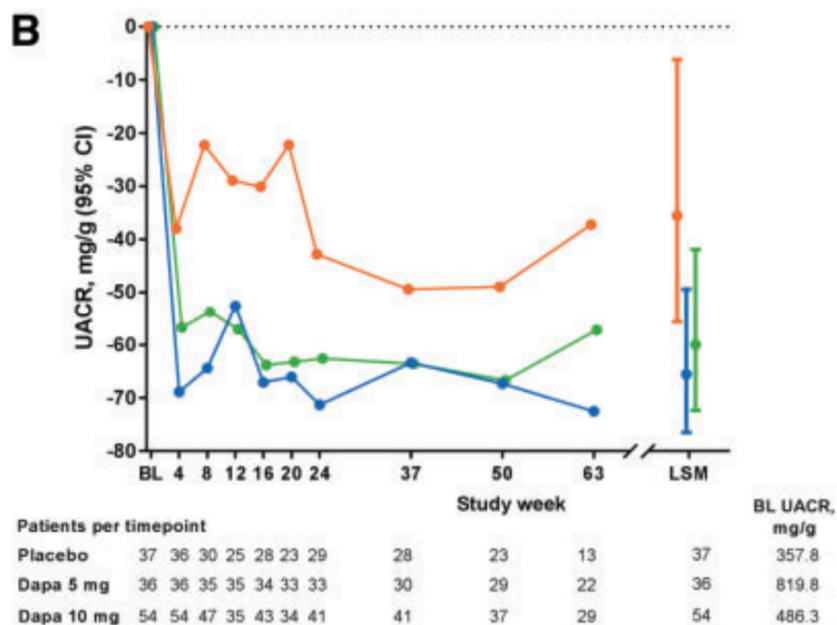
Od wartości wyjściowej do 4. tygodnia średni poziom eGFR wzrósł w grupie placebo, natomiast w grupie otrzymującej dapagliflozynę w dawce 10 mg średnie eGFR pozostawało w przybliżeniu stabilne. W porównaniu z placebo, średnia zmiana eGFR względem wartości wyjściowej po 4 tygodniach terapii wyniosła -3,8 ml/min/1,73 m² (95% CI: -5,9; -1,7) w grupie 10 mg dapagliflozyny. W trakcie kolejnych 72 tygodni obserwacji eGFR pozostawało niższe w grupie stosującej DAPA niż w grupie placebo. Następnie poziomy eGFR były na zbliżonym poziomie we wszystkich grupach leczenia.



Rysunek 29. Zmiana poziomu eGFR w grupach placebo (pomarańcz), DAPA 5mg (niebieski), DAPA 10mg (zieleń)

Różnica między skutecznością stosowania dapagliflozyny a placebo w zakresie UACR wyniosła -30,2% (95% CI: -52,3; -2,2) w grupie 10 mg po 4 tygodniach. Efekt utrzymywał się dla pozostałego okresu obserwacji. Różnice średnich najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *Least Squares Mean*) między placebo a dapagliflozyną 10 mg w całym okresie wyniosła -38,4% (95% CI: -57,6; -10,3). Wpływ dapagliflozyny na UACR 24 tygodnie

po zakończeniu terapii był spójny w subpopulacjach albuminurii stratyfikowanych według mediany wartości wyjściowej albuminurii, a także w podgrupach zdefiniowanych przez mikro- i makroalbuminurię na początku badania.



Rysunek 30. Zmiana poziomu UACR w grupach placebo (pomarańcz), DAPA 5mg (niebieski), DAPA 10mg (zieleń)

W ramach badania Dekkers 2018 analizowano pacjentów włączanych do badań RCT, w ramach których stosowano dapagliflozynę, którzy charakteryzowali się eGFR od 12 do 45 ml/min/1,73 m², tj. w populacji wykraczającej poza zarejestrowaną do stosowania dapagliflozyny [1]. Do analizy włączono niewielką liczbę pacjentów (dwunastu spośród 220), którzy reprezentowali populację <30 ml/min/1,73 m². Wnioskowanie o skuteczności stosowania dapagliflozyny w populacji w tej populacji jest obciążone dużą niepewnością.

9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa – URPL, WHO, FDA

W celu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Diaflicx® (*dapagliflozyna*) w leczeniu pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach danych trzech agencji regulacyjnych, odpowiedzialnych za wydawanie zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu:

- + polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- + Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*),
- + oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*).

Przeprowadzono również wyszukiwanie w bazach danych zawierających zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, ang. *Suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance), prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS), prowadzonej przez FDA oraz *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO *Uppsala Monitoring System*. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.10.2025.

Ze względu na brak komunikatów/ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa dla leku Diaflicx, wyszukiwanie rozszerzono o wyniki dla produktu leczniczego Forxiga (także jako Farxiga według nazwy produktu leczniczego obowiązującej według rejestracji na terenie Stanów Zjednoczonych), zawierających tą samą substancję leczniczą co produkt wnioskowany (*dapagliflozyna*).

9.1 URPLWMIpB

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie znaleziono żadnych informacji ani komunikatów dotyczących bezpieczeństwa/ostrzeżeń stosowania leku Diaflicx. Po rozszerzeniu wyszukiwania o substancję leczniczą *dapagliflozyna* odnaleziono 1 komunikat dotyczący leku Forxiga 5 mg - usunięcie wskazania do stosowania w cukrzycy typu 1, ze względu na zwiększone ryzyko występowania kwasicy ketonowej w tej grupie pacjentów [34].

9.2 EMA

Nie odnaleziono dodatkowej oceny bezpieczeństwa dla produktu leczniczego Diaflicx na stronach EMA. W 2017 roku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) wydał dokument dotyczący podstawy zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla substancji czynnej *dapagliflozyna*. W dokumencie wskazano, że na podstawie raportu Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Farmakowigilancji (PRAC, ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) dotyczącego okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*) i danych z EudraVigilance, zgłoszono łącznie 17 przypadków śmiertelnej kwasicy ketonowej w związku ze stosowaniem *dapagliflozyny*. Wskazano również na konieczność wprowadzenia zmian w informacji o produkcie dla produktów leczniczych zawierających *dapagliflozynę*. Ostrzeżenia dotyczące tego ryzyka zostały zaktualizowane. Zmiany w dokumentacji produktu zostały zalecone i zatwierdzone przez CHMP, zaznaczając jednocześnie, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających *dapagliflozynę* pozostaje niezmienny [35]. 25 października 2021 r. wskazanie do stosowania produktu Forxiga (*dapagliflozyna*) 5 mg w leczeniu cukrzycy typu 1 zostało wycofane. Decyzja została podjęta przez firmę AstraZeneca i zatwierdzona przez Europejską Agencję Leków. Stosowanie *dapagliflozyny* w tej populacji pacjentów zostało zakończone ze względu na ryzyko kwasicy ketonowej, która w badaniach u osób z cukrzycą typu 1 była zgłaszana z częstością $\geq 1\%$. Dodatkowe działania minimalizujące ryzyko kwasicy ketonowej zostały zniesione. W dokumentacji opublikowanej przez EMA

ustalono, iż odstawienie leku powinno być przeprowadzone przez lekarza diabetologa, z odpowiednim monitorowaniem glikemii i dostosowaniem dawek insuliny [36].

W wyniku przeglądu okresowych raportów bezpieczeństwa dla dapagliflozyny na okres 10.2022-10.2023 r., Komitet PRAC i CHMP zidentyfikował polycytemię (czerwienicę) jako nowe możliwe działanie niepożądane leku. Na podstawie danych literaturowych, zgłoszeń spontanicznych oraz prawdopodobnego mechanizmu działania, stwierdzono związek przyczynowy między dapagliflozyną a polycytemią. Zalecono aktualizację Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz ulotki pacjenta o tę informację. Pomimo tego nowego ryzyka, stosunek korzyści do ryzyka oceniono jako korzystny, pod warunkiem wprowadzenia zmian w dokumentacji. Zalecono także monitorowanie pacjentów pod kątem zaburzeń hematologicznych w trakcie terapii [37]. W Planie Zarządzania Ryzykiem z 2024 roku (RMP, ang. *Risk Management Plan*) wskazano na potrzebę uwzględnienia w analizie bezpieczeństwa istotnych ryzyk tj. kwasica ketonowa (także z nietypową manifestacją kliniczną), istotnych ryzyk potencjalnych – w tym ryzyka wystąpienia raka piersi, raka pęcherza oraz prostaty, a także o uzupełnienie informacji o ryzykach zidentyfikowanych u pacjentów z chorobą serca poziomu IV w skali NYHA (Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne, ang. *New York Heart Association*) [38].

9.3 FDA

W ramach analizy dokumentu stanowiącego charakterystykę produktu leczniczego Farxiga, wymieniono w ostrzeżeniach i środkach ostrożności następujące działania niepożądane [39]:

- + Cukrzycowa kwasica ketonowa u pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz inne kwasice ketonowe: rozważyć monitorowanie stężenia ketonów u pacjentów z cukrzycą typu 1, a także u innych pacjentów zagrożonych kwasicą ketonową – stosownie do wskazań. Należy ocenić możliwość wystąpienia kwasicy ketonowej niezależnie od aktualnego stężenia glukozy we krwi i przerwać stosowanie preparatu FARXIGA, jeśli podejrzewa się kwasicę ketonową. Przed ponownym włączeniem terapii monitorować pacjentów pod kątem ustąpienia kwasicy ketonowej.
- + Zmniejszenie objętości płynów (hipowolemia): przed rozpoczęciem leczenia preparatem FARXIGA ocenić stan nawodnienia i czynność nerek u osób w podeszłym wieku, pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub niskim ciśnieniem skurczowym oraz u pacjentów przyjmujących leki moczopędne. Monitorować objawy i symptomy podczas terapii.
- + Urosepsa i odmiedniczkowe zapalenie nerek: ocenić pod kątem objawów zakażeń układu moczowego i – jeśli wskazane – niezwłocznie wdrożyć leczenie.
- + Hipoglikemia: w przypadku jednoczesnego stosowania z insuliną lub lekami pobudzającymi wydzielanie insuliny rozważyć zmniejszenie ich dawki, aby ograniczyć ryzyko hipoglikemii.
- + Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera): odnotowano ciężkie, zagrażające życiu przypadki u pacjentów z cukrzycą – zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Ocenić pacjentów zgłaszających ból lub tkliwość, rumień lub obrzęk w okolicach narządów płciowych lub krocza, często z gorączką lub złym samopoczuciem. W razie podejrzenia, niezwłocznie wdrożyć leczenie.
- + Grzybicze zakażenia narządów płciowych: monitorować i leczyć w razie wskazań.

9.4 ChPL Diaflicx®

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Diaflicx® [1] dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

Dapagliflozyny nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1.

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR <25 ml/min.

Skuteczność dapagliflozyny w odniesieniu do zmniejszania stężenia glukozy zależna jest od czynności nerek, dlatego u pacjentów z GFR <45 ml/min jest ona zmniejszona, a u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek skuteczność produktu leczniczego jest znikoma.

W jednym badaniu u pacjentów z cukrzycą typu 2 i umiarkowaną niewydolnością nerek (GFR <60 ml/min) u większej liczby pacjentów leczonych dapagliflozyną stwierdzono wystąpienie działań niepożądanych jak zwiększenie stężenia kreatyniny, fosforu, parathormonu (PTH, ang. *Parathyroid Hormone*) i hipotensję w porównaniu z placebo.

Zaburzenia czynności wątroby

Istnieje ograniczone doświadczenie w stosowaniu dapagliflozyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby podczas badań klinicznych. Ekspozycja na działanie dapagliflozyny jest zwiększona u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Pacjenci, u których występuje ryzyko niedoboru płynów i (lub) hipotensji

W związku z mechanizmem działania dapagliflozyna zwiększa diurezę, co może skutkować nieznacznym zmniejszeniem ciśnienia tętniczego obserwowanym w badaniach klinicznych. Wyraźniej obserwuje się to u pacjentów z bardzo dużym stężeniem glukozy w osoczu.

Należy zachować ostrożność u pacjentów u których obniżenie ciśnienia tętniczego indukowane dapagliflozyną mogłoby stanowić ryzyko, takich jak pacjentów leczonych na nadciśnienie tętnicze, pacjentów z hipotensją w wywiadzie oraz pacjentów w podeszłym wieku.

W przypadku wystąpienia współistniejących schorzeń mogących prowadzić do niedoboru płynów (takich jak choroby przewodu pokarmowego), zaleca się dokładne kontrolowanie poziomu płynów (np. badanie fizykalne, pomiar ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne z uwzględnieniem wskaźnika hematokrytowego i stężenia elektrolitów). U pacjentów, u których wystąpi niedobór płynów, należy przerwać stosowanie dapagliflozyny do czasu przywrócenia właściwej zawartości płynów w organizmie.

Cukrzycowa kwasica ketonowa

U pacjentów leczonych inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), w tym dapagliflozyną, zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (DKA, ang. *diabetes ketoacidosis*), 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).

Należy uwzględnić ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficznych 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 cukrzycowa kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi.

Należy natychmiast przerwać leczenie dapagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA.

Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu dużych zabiegów chirurgicznych lub ostrych ciężkich chorób. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych.

Lepiej jest oznaczać stężenie ciał ketonowych we krwi niż w moczu. Leczenie dapagliflozyną można wznowić, gdy stężenie ciał ketonowych będzie prawidłowe, a stan pacjenta ustabilizuje się.

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

Zwiększone ryzyko kwasicy ketonowej (DKA) może istnieć u pacjentów z niską rezerwą czynnościową komórek beta (np. u pacjentów z cukrzycą typu 2 z małym stężeniem peptydu C lub utajoną, autoimmunologiczną cukrzycą dorosłych (LADA, ang. *latent autoimmune diabetes in adults*) lub u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie), u pacjentów ze stanami, które prowadzą do ograniczenia spożywania pokarmów lub ciężkiego odwodnienia, u pacjentów, u których zredukowano dawki insuliny, i u pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, operacji chirurgicznej lub nadużywania alkoholu. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania inhibitorów SGLT2 u tych pacjentów.

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

W badaniach dotyczących cukrzycy typu 1 z użyciem dapagliflozyny, DKA zgłaszano z częstością występowania „Często”. Dapagliflozyny nie należy stosować w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza (znanego także jako zgorzel Fourniera) u pacjentów płci żeńskiej i męskiej 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 Diafrix i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym antybiotykoterapię oraz chirurgiczne opracowanie zmian chorobowych).

Zakażenia układu moczowego

Wydalanie glukozy z moczem może być związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń układu moczowego, dlatego też należy rozważyć przerwanie stosowania dapagliflozyny w trakcie leczenia odmiedniczkowego zapalenia nerek lub ogólnego zakażenia wywodzącego się z dróg moczowych.

Osoby w podeszłym wieku (≥65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe ryzyko wystąpienia niedoboru płynów i może ono być większe u osób leczonych diuretykami.

U pacjentów w podeszłym wieku jest bardziej prawdopodobne występowanie zaburzeń czynności nerek. Ta grupa pacjentów może też przyjmować leki takie jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) czy antagoniści receptora angiotensyny II (ARB), które mogą wpływać na funkcjonowanie nerek. Zalecenia dotyczące czynności nerek są takie same dla pacjentów w podeszłym wieku jak i dla pozostałych pacjentów.

Niewydolność serca

Doświadczenia z dapagliflozyną u pacjentów z grupy IV według NYHA są ograniczone.

Kardiomiopatia w przebiegu chorób naciekowych

Pacjenci z kardiomiopatią w przebiegu chorób naciekowych nie byli badani.

Przewlekła choroba nerek

Brak doświadczenia ze stosowaniem dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek u pacjentów bez cukrzycy, u których nie występuje albuminuria. Pacjenci z albuminurią mogą odnieść większe korzyści z leczenia dapagliflozyną.

Zwiększony hematokryt

Podczas stosowania dapagliflozyny obserwowano zwiększenie wartości hematokrytu. Pacjentów ze zwiększoną wartością hematokrytu należy obserwować i badać czy nie występuje u nich choroba hematologiczna.

Amputacje w obrębie kończyn dolnych

W długoterminowych badaniach klinicznych z cukrzycą typu 2 z zastosowaniem inhibitorów SGLT2 zaobserwowano zwiększoną częstość amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha). Nie wiadomo, czy jest to „efekt klasy leków”. Istotna jest edukacja pacjentów dotycząca profilaktycznej pielęgnacji stóp.

Badanie moczu

Wynik testu na obecność glukozy w moczu jest dodatni dla pacjentów przyjmujących dapagliflozynę, ze względu na mechanizm działania tego produktu leczniczego.

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I INNE RODZAJE INTERAKCJI

Leki moczopędne

Dapagliflozyna może zwiększyć działanie moczopędne tiazydów i diuretyków pętlowych i może zwiększyć ryzyko odwodnienia i hipotensji.

Insulina i substancje zwiększające wydzielanie insuliny

Insulina i substancje zwiększające jej wydzielanie, takie jak pochodne sulfonilomocznika, powodują hipoglikemię. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania dapagliflozyny z insuliną i substancjami zwiększającymi wydzielanie insuliny u pacjentów z cukrzycą typu 2 może być konieczne zmniejszenie dawki tych leków, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.

Interakcje farmakokinetyczne

Metabolizm dapagliflozyny zachodzi głównie poprzez sprzęganie z kwasem glukuronowym z udziałem UDP-glukuronosyltransferazy 1A9 (UGT1A9, ang. *Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase 1A9*).

Badania *in vitro* wykazały, iż dapagliflozyna ani nie hamuje działania cytochromu P450(CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ani nie pobudza działania CYP1A2, CYP2B6 lub CYP3A4. Dlatego też nie oczekuje się, aby dapagliflozyna zmieniała klirens metaboliczny stosowanych jednocześnie leków metabolizowanych przez powyższe enzymy.

Wpływ innych produktów leczniczych na dapagliflozynę

Badania interakcji przeprowadzone wśród zdrowych ochotników, z zastosowaniem schematu jednodawkowego sugerują, że farmakokinetyka dapagliflozyny nie jest zmieniona przez metforminę, pioglitazon, sytagliptynę, glimepiryd, woglibozę, hydrochlotiazyd, bumetanid, walsartan lub symwastatynę.

Po jednoczesnym zastosowaniu dapagliflozyny z ryfampicyną (induktor wielu transporterów i enzymów metabolizujących leki) obserwowano 22% zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC, ang. *Area Under the Curve*) dapagliflozyny, ale bez klinicznie znaczącego wpływu na wydalanie glukozy z moczem w ciągu 24 godzin. Nie zaleca się zmiany dawkowania. Nie przewiduje się, aby stosowanie dapagliflozyny z innymi induktorami (np. karbamazepiną, fenytoiną czy fenobarbitem) miało znaczenie kliniczne.

Po jednoczesnym zastosowaniu dapagliflozyny z kwasem mefenamowym (inhibitorem UGT1A9) obserwowano 55% zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej dapagliflozyny, ale bez klinicznie znaczącego wpływu na dobowe wydalanie glukozy z moczem. Nie zaleca się zmiany dawkowania.

Wpływ dapagliflozyny na inne produkty lecznicze

Dapagliflozyna może zwiększać wydalanie litu przez nerki i stężenie litu we krwi może ulec zmniejszeniu. Po rozpoczęciu stosowania dapagliflozyny i po zmianach dawki należy częściej sprawdzać stężenie litu w surowicy. Należy skierować pacjenta do lekarza przepisującego lit, aby monitorować stężenie litu w surowicy.

Badania interakcji przeprowadzone wśród zdrowych ochotników z zastosowaniem schematu jednodawkowego sugerują, że dapagliflozyna nie zmienia farmakokinetyki metforminy, pioglitazonu, sytagliptyny, glimepirydu, hydrochlotiazidu, bumetanidu, walsartanu, digoksyny (substrat P-gp) lub warfaryny (S-warfaryna, substrat CYP2C9) ani działania przeciwzakrzepowego warfaryny, co zbadano za pomocą INR. Jednoczesne zastosowanie dapagliflozyny w dawce 20 mg i symwastatyny (substrat CYP3A4) powodowało 19% zwiększenie AUC symwastatyny i 31% zwiększenie AUC aktywnej postaci symwastatyny (kwasu). Zwiększenie ekspozycji symwastatyny i aktywnej postaci symwastatyny (kwasu) nie jest rozpatrywane jako znaczące klinicznie.

Wpływ na oznaczenie 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG, ang. 1,5-Anhydroglucitol)

Monitorowanie kontroli glikemii z wykorzystaniem oznaczenia 1,5-AG nie jest zalecane, ponieważ wyniki oznaczenia 1,5-AG nie są wiarygodne w ocenie kontroli glikemii pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2. Należy stosować alternatywne metody monitorowania kontroli glikemii.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono jedynie wśród dorosłych pacjentów.

WPŁYW NA PŁODNOŚĆ, CIĄŻĘ I LAKTACJĘ

Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania dapagliflozyny u kobiet w ciąży. Badania na szczurach wykazały toksyczny wpływ na rozwijające się nerki w okresie odpowiadającym drugiemu i trzeciemu trymestrowi ciąży u ludzi. Dlatego też, nie należy stosować dapagliflozyny w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia, należy przerwać stosowanie dapagliflozyny.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dapagliflozyna i (lub) jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Dostępne dane z badań farmakodynamicznych i toksykologicznych na zwierzętach wykazały, że dapagliflozyna i jej metabolity przenikają do mleka, jak również, że wywiera wpływ na karmione potomstwo, związany z właściwościami farmakologicznymi substancji. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodka/dziecka karmionego piersią. Nie należy stosować dapagliflozyny w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie badano wpływu dapagliflozyny na płodność u ludzi. Nie wykazano wpływu na płodność u samic i samców szczurów z zastosowaniem różnych badanych dawek.

WPŁYW NA ZDOLNOŚĆ PROWADZENIA POJAZDÓW I OBSŁUGIWANIA MASZYN

Diafrix nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Należy ostrzec pacjenta o ryzyku wystąpienia hipoglikemii podczas jednoczesnego stosowania dapagliflozyny z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Cukrzyca typu 2

W badaniach klinicznych w cukrzycy typu 2 ponad 15 000 pacjentów otrzymywało leczenie dapagliflozyną.

Pierwszą ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji przeprowadzono we wstępnie zdefiniowanej sumarycznej analizie 13 krótkotrwałych (maksymalnie 24 tygodniowych) badań klinicznych kontrolowanych placebo, z udziałem 2360 ochotników leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg oraz 2295 otrzymujących placebo.

W badaniu sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną w cukrzycy typu 2 (badanie DECLARE) 8 574 pacjentów otrzymywało dapagliflozynę w dawce 10 mg, a 8 569 pacjentów otrzymywało placebo; mediana czasu ekspozycji wyniosła 48 miesięcy. Łącznie ekspozycja na dapagliflozynę wyniosła 30 623 pacjento-lat.

Działaniami niepożądanymi zgłaszanymi najczęściej w badaniach klinicznych były zakażenia narządów płciowych.

Niewydolność serca

W badaniu sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną u pacjentów z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową (badanie DAPA-HF) 2 368 pacjentów było leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 2 368 pacjentów otrzymywało placebo z medianą ekspozycji wynoszącą 18 miesięcy. Populacja pacjentów obejmowała osoby z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy oraz pacjentów z eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m². W badaniu sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną u pacjentów z niewydolnością serca i frakcją wyrzutową lewej komory $>40\%$ (badanie DELIVER) 3 126 pacjentów leczono dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 3 127 pacjentów otrzymywało placebo z medianą czasu ekspozycji wynoszącą 27 miesięcy. Populacja pacjentów obejmowała pacjentów z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy oraz pacjentów z eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m².

Ogólny profil bezpieczeństwa dapagliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca był spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa dapagliflozyny.

Przewlekła choroba nerek

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania i systematyką układową (SOC, ang. *System Organ Class*). Częstość występowania została zdefiniowana zgodnie z poniższym schematem: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 33. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo^a i z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często*	Niezbyt często**	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i jelit i powiązane zakażenia narządów płciowych ^{*b,c} zakażenia układu moczowego ^{*b,d}	zakażenia grzybicze**		martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera) ^{b,i}
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania z SU (pochodną sulfonilomocznika) lub insuliną) ^b		niedobór płynów ^{b,e} wzmożone pragnienie**	cukrzycowa kwasica ketonowa (gdy lek jest stosowany w cukrzycy typu 2) ^{b,j}	
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy			
Zaburzenia żołądka i jelit			zaparcia** suchota w jamie ustnej**		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka ⁱ			obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców*			

Zaburzenia nerek i dróg moczowych		dysuria wielomocz ^{*,f}	nykturia ^{**}		cewkowo- śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			świąd sromu i pochwy ^{**} świąd narządów płciowych ^{**}		
Badania diagnostyczne		zwiększony hematokryt ^g obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny podczas leczenia początkowego ^b dyslipidemia ^h	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi podczas leczenia początkowego ^{**b} zwiększenie stężenia mocznika we krwi ^{**} zmniejszenie masy ciała ^{**}		

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

* Zgłaszano u ≥2% pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i co najmniej 3 ochotników więcej niż w grupie placebo.

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych

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

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

W badaniu DAPA-HF żaden pacjent nie zgłaszał ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących zakażeń narządów płciowych w grupie leczonej dapagliflozyną i jeden pacjent zgłaszał takie zdarzenia w grupie otrzymującej placebo. W grupie leczonej dapagliflozyną było 7 (0,3%) pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia z powodu zakażeń narządów płciowych, a w grupie otrzymującej placebo nie było żadnego takiego pacjenta. W badaniu DELIVER po jednym (<0,1%) pacjencie z każdej grupy terapeutycznej zgłosiło ciężkie zdarzenie niepożądane w postaci zakażenia narządów płciowych. U 3 pacjentów (0,1%) wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia z powodu zakażenia narządów płciowych w grupie leczonej dapagliflozyną, a w grupie otrzymującej placebo nie było takich pacjentów.

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

Jednocześnie z zakażeniami narządów płciowych notowano przypadki stulejki lub stulejki nabytej, przy czym w niektórych przypadkach konieczne było obrezanie.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

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

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

Hipoglikemia

Częstość występowania hipoglikemii zależy od rodzaju terapii podstawowej stosowanej w badaniach klinicznych z cukrzycą.

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

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

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

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

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

W badaniu DAPA-HF zdarzenia poważnej hipoglikemii zgłaszano u 4 (0,2%) pacjentów zarówno w grupie leczonej dapagliflozyną, jak i w grupie otrzymującej placebo. W badaniu DELIVER, zdarzenia poważnej hipoglikemii zgłoszono u 6 (0,2%) pacjentów z grupy leczonej dapagliflozyną i u 7 (0,2%) pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Zdarzenia poważnej hipoglikemii były obserwowane wyłącznie u pacjentów z cukrzycą typu 2.

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

Niedobór płynów

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

W badaniu DECLARE liczba pacjentów ze zdarzeniami sugerującymi niedobór płynów była wyważona pomiędzy grupami terapeutycznymi: 213 (2,5%) oraz 207 (2,4%) odpowiednio w grupie otrzymującej dapagliflozynę i w grupie placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane były zgłaszane u 81 (0,9%) i 70 (0,8%) pacjentów odpowiednio z grupy leczonej dapagliflozyną i placebo. Zdarzenia były na ogół wyważone pomiędzy grupami terapeutycznymi w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, stosowanie leków moczopędnych, ciśnienie krwi oraz stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I)/antagonistów receptora angiotensyny II typu 1 (ARB). U pacjentów z wyjściową wartością eGFR <60 ml/min/1,73 m² odnotowano 19 ciężkich zdarzeń niepożądanych sugerujących niedobór płynów w grupie leczonej dapagliflozyną oraz 13 zdarzeń w grupie placebo.

W badaniu DAPA-HF liczba pacjentów ze zdarzeniami sugerującymi niedobór płynów wyniosła 170 (7,2%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 153 (6,5%) w grupie otrzymującej placebo. Mniej pacjentów z ciężkimi objawami sugerującymi niedobór płynów było w grupie leczonej dapagliflozyną (23 [1,0%]) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (38 [1,6%]). Wyniki były podobne niezależnie od obecności cukrzycy przed rozpoczęciem badania i wyjściowej wartości eGFR. W badaniu DELIVER liczba pacjentów z ciężkimi objawami sugerującymi niedobór płynów wyniosła 35 (1,1%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 31 (1,0%) w grupie otrzymującej placebo.

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

Cukrzycowa kwasica ketonowa w cukrzycy typu 2

W badaniu DECLARE, przy medianie czasu ekspozycji wynoszącej 48 miesięcy zdarzenia DKA były zgłaszane u 27 pacjentów z grupy otrzymującej dapagliflozynę w dawce 10 mg oraz u 12 pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Występowanie zdarzeń było rozłożone równomiernie w całym okresie badania. Spośród 27 pacjentów ze zdarzeniami DKA w grupie leczonej dapagliflozyną 22 jednocześnie otrzymywało leczenie insuliną w chwili

wystąpienia zdarzenia. Czynniki wywołujące DKA były zgodne z przewidywaniami dla populacji pacjentów z cukrzycą typu 2.

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

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

Zakażenia układu moczowego

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

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

W badaniu DAPA-HF liczba pacjentów z ciężkimi zdarzeniami zakażeń układu moczowego wyniosła 14 (0,6%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 17 (0,7%) w grupie otrzymującej placebo. W każdej z grup – grupie leczonej dapagliflozyną i otrzymującej placebo - było 5 (0,2%) pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia z powodu zakażenia układu moczowego. W badaniu DELIVER liczba pacjentów z ciężkimi zdarzeniami zakażeń układu moczowego wyniosła 41 (1,3%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 37 (1,2%) w grupie otrzymującej placebo. W grupie leczonej dapagliflozyną było 13 (0,4%) pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia z powodu zakażenia układu moczowego, a w grupie otrzymującej placebo było 9 (0,3%) takich pacjentów.

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

Wzrost wartości kreatyniny

Działania niepożądane mające związek ze wzrostem kreatyniny były pogrupowane (tj. obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny, niewydolność nerek, wzrost kreatyniny we krwi i obniżone tempo przesączania kłębuszkowego). W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań ta grupa działań niepożądanych była raportowana odpowiednio u 3,2% i 1,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub niewydolnością nerek o słabym nasileniu (początkowe eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²) ta grupa działań niepożądanych była raportowana odpowiednio u 1,3% i 0,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo. Te działania

niepożądane były częstsze u pacjentów z początkowym eGFR ≥ 30 i < 60 ml/min/1,73 m² (18,5% dla dapagliflozyny 10 mg vs. 9,3% dla placebo).

Dalsza ocena pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z nerkami wykazała, że u większości doszło do zmiany wartości kreatyniny w surowicy ≤ 44 mikromole/l ($\leq 0,5$ mg/dl) w stosunku do wartości początkowych. W trakcie kontynuowania terapii obserwowany wzrost kreatyniny był generalnie przemijający bądź odwracalny w przypadku zaprzestania leczenia.

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

W badaniach DAPA-HF i DELIVER wartość eGFR zmniejszyła się z czasem zarówno w grupie leczonej dapagliflozyną, jak i w grupie otrzymującej placebo. W badaniu DAPA-HF początkowe zmniejszenie średniej wartości eGFR wyniosło -4,3 ml/min/1,73 m² w grupie leczonej dapagliflozyną i -1,1 ml/min/1,73 m² w grupie otrzymującej placebo. Po 20 miesiącach zmiana eGFR względem wartości wyjściowych była podobna w grupach terapeutycznych: -5,3 ml/min/1,73 m² w grupie leczonej dapagliflozyną i -4,5 ml/min/1,73 m² w grupie otrzymującej placebo. W badaniu DELIVER zmniejszenie średniej eGFR po jednym miesiącu wyniosło -3,7 ml/min/1,73 m² w grupie leczonej dapagliflozyną i -0,4 ml/min/1,73 m² w grupie otrzymującej placebo. Po 24 miesiącach zmiana eGFR względem wartości początkowych była podobna w obu grupach terapeutycznych: -4,2 ml/min/1,73 m² w grupie leczonej dapagliflozyną i -3,2 ml/min/1,73 m² w grupie otrzymującej placebo.

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

DZIECI I MŁODZIEŻ

Profil bezpieczeństwa dapagliflozyny obserwowany w badaniu klinicznym u dzieci w wieku 10 lat i starszych z cukrzycą typu 2 był podobny do profilu obserwowanego w badaniach z udziałem dorosłych.

ZGŁASZANIE PODEJRZEWANYCH DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181C; 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301 Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

PRZEDAWKOWANIE

Dapagliflozyna nie wywiera toksycznego wpływu po zastosowaniu pojedynczych doustnych dawek do 500 mg (50 krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) u zdrowych ochotników. U tych ochotników, przez okres zależny od dawki (co najmniej 5 dni dla dawki wynoszącej 500 mg), w moczu występowała glukoza, ale nie odnotowano przypadków odwodnienia, hipotensji lub nierównowagi elektrolitowej, jak również klinicznie znaczącego wpływu na odstęp QT. Częstość występowania hipoglikemii była taka sama, jak w grupie placebo. W badaniach klinicznych, w których stosowano dawki do 100 mg (10-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) raz na dobę przez okres 2 tygodni u zdrowych ochotników i ochotników z cukrzycą typu 2, częstość występowania hipoglikemii była nieznacznie większa niż w grupie placebo i nie była zależna od dawki. Odsetek działań niepożądanych, w tym odwodnienie lub hipotensja, był taki sam jak w grupie stosującej placebo. Nie obserwowano również klinicznie znaczących, zależnych od dawki zmian w wynikach badań laboratoryjnych, w tym stężenie elektrolitów i biomarkerów czynności nerek.

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

9.5 Bazy danych raportowanych zdarzeń niepożądanych

W przypadku bazy VigiAccess (WHO) dane dotyczące profilu bezpieczeństwa uzyskano w formie zagregowanej dla substancji leczniczej dapagliflozyna, dla lat 2009-2025. W tym okresie odnotowano 47 236 przypadki działań niepożądanych związanych ze stosowaniem substancji aktywnej, w tym ok. 4 769 zgonów. 19 786 przypadków stanowiły zagregowane zgłoszenia z Ameryki Północnej oraz Południowej (42%), 16 264 – przypadki z Europy (n=34%), 8 308 z Azji (n=18%), 2 183 – z Afryki (5%) i jedynie 695 przypadków – z Oceanii (1%). Dystrybucja działań niepożądanych w podziale na płeć pacjentów nie wykazała istotnych różnic – dotyczyły one 45% mężczyzn (n=21 348) oraz 41% kobiet (n=19 556). Dla 6 332 (13%) badanych nie uzyskano danych dotyczących płci. Największy odsetek działań niepożądanych odnotowano w kategoriach: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (14%, n=11 014), zakażenia i zarażenia (13%, n=9 679) oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania (10%, n=7 324). Szczegóły dotyczące wszystkich kategorii działań niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 34):

Tabela 34 Zestawienie działań niepożądanych dla substancji leczniczej dapagliflozyna (według grup klinicznych) - VigiAccess 2009-2025

Grupa (wg MedDRA)	Baza VigiAccess	
	Liczba przypadków [n]	%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	11 014	14
Badania diagnostyczne	7 022	9
Zakażenia i zarażenia	9 679	13
Zaburzenia układu nerwowego	5 035	7
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	5 745	8
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	7 324	10
Zaburzenia żołądka i jelit	5 413	7
Urazy, zatrucia i powikłania procedur medycznych	3 410	4
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	4 226	6
Zaburzenia serca	2 482	3
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 739	2
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2 144	3

Zaburzenia psychiczne	1 474	2
Zaburzenia naczyniowe	1 521	2
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2 976	4
Zaburzenia oka	1014	1
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	863	1
Zaburzenia układu immunologicznego	429	1
Problemy związane z produktem	326	0
Procedury chirurgiczne i medyczne	485	1
Uwarunkowania społeczne	259	0
Zaburzenia ucha i błędnika	477	1
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	392	1
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	392	1
Zaburzenia endokrynologiczne	113	0
Wrodzone, rodzinne i genetyczne zaburzenia	173	0
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	15	0

W ramach przeszukania amerykańskiej bazy FAERS nie odnaleziono dokumentu dotyczącego produktu leczniczego Diafrix ani substancji leczniczej dapagliflozyny. Wyszukiwanie w bazie FAERS rozszerzono o produkt leczniczy Farxiga (nazwa obowiązująca na terenie Stanów Zjednoczonych), zawierający substancję czynną dapagliflozyna.

Na podstawie danych FAERS (USA) dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu leku Farxiga w latach 2014-2025 zidentyfikowano łącznie 16 102 zdarzeń niepożądanych, w tym 8 728 ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym także zgon) oraz 3 509 przypadków zgonów spowodowanych zastosowaniem interwencji. Najwięcej działań niepożądanych odnotowano w kategoriach: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n=6220), badania diagnostyczne (n=3303) oraz zakażenia i zarażenia (n=2837). Szczegółowy podział zdarzeń niepożądanych według grup klinicznych wraz z ich liczebnością całkowitą przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 35):

Tabela 35 Zestawienie zdarzeń niepożądanych dla produktu leczniczego Farxiga (według grup klinicznych) - baza FAERS 2014-2025

Grupa (wg MedDRA)	Baza FAERS – liczba przypadków			
	Ogółem	USA	Inne kraje	Brak danych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	6 220	6 210	7	3
Badania diagnostyczne	3 303	3 293	7	3
Zakażenia i zarażenia	2 837	2 822	13	2
Zaburzenia układu nerwowego	2 001	1 995	3	3
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1 878	1 869	9	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 863	1 840	19	4
Zaburzenia żołądka i jelit	1 822	1 812	8	2
Urazy, zatrucia i powikłania procedur medycznych	1 667	1 659	6	2
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 183	1 179	4	-
Zaburzenia serca	971	962	9	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	858	851	6	1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	852	849	1	2

Zaburzenia psychiczne	736	729	6	1
Zaburzenia naczyniowe	597	594	2	1
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	594	592	2	-
Zaburzenia oka	492	488	3	1
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	409	407	2	-
Zaburzenia układu immunologicznego	290	288	2	-
Problemy związane z produktem	278	278	-	-
Procedury chirurgiczne i medyczne	242	241	1	-
Uwarunkowania społeczne	199	198	-	1
Zaburzenia ucha i błędnika	193	193	-	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	103	101	1	1
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	87	87	-	-
Zaburzenia endokrynologiczne	59	59	-	--
Wrodzone, rodzinne i genetyczne zaburzenia	21	21	-	-

Wśród szczegółowych zdarzeń niepożądanych raportowanych przez FAERS najczęściej wskazywano kolejno: zgony -20,67% (n=3 329), zakażenia grzybicze – 7,51% (n=1 210), spadek masy ciała – 4,79% (n=771), wzrost stężenia glukozy we krwi – 4,75% (n=765), infekcje dróg moczowych – 3,61% (n=582), zawroty głowy = 3,58% (n=576), kwasicę ketonową – 3,31% (n=533), nudności – 2,77% (n=446), problemy z ominięciem dawki -2,77% (n=446), zmęczenie – 2,65% (n=427), pollakiuria – 2,42% (n=390). brak skuteczności leku – 2,15% (n=346), biegunka – 2,11% (n=340), wysypka – 2,06% (n=331), odwodnienie -2,05% (n=330), bezdech – 1,96% (n=315), podwyższony poziom hemoglobiny glikowanej – 1,96% (n=315), incydent mózgowo-naczyniowy – 1,94% (n=312), świąd skóry – 1,88% (n=302), asthenia – 1,81% (n=292), nietypowe odczucia – 1,63% (n=263), ból głowy – 1,60% (n=257), ból – 1,55% (n=249), zawał serca – 1,48% (n=238), choroba – 1,47% (n=237), wymioty – 1,47% (n=236), ostre uszkodzenie nerek – 1,41% (n=227), problemy ze stosowaniem leku -1,32% (n=213), niewydolność nerek – 1,31% (n=211), spadek poziomu glukozy – 1,27% (n=2-4), zgorzel Fournier’a – 1,24% (n=199), złe samopoczucie – 1,23% (n=198), zmniejszenie współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR) – 1,19% (n=192), zaburzenia czynności nerek – 1,14% (n=184), celowe niewłaściwe użycie produktu leczniczego – 1,13% (n=182), niedociśnienie (hipotonia) – 1,07% (n=173), niewydolność serca – 1,07% (n=172), przyrost masy ciała – 1,05% (n=169), ból pleców – 1,05% (n=169), nadciśnienie tętnicze – 1,04% (n=167). Pozostałe zdarzenia niepożądane występowały rzadziej niż 1 na 100 przypadków.

Ostatnią z analizowanych baz danych w ramach niniejszego przeglądu była europejska baza zgłoszeń działań niepożądanych EudraVigilance, prowadzona przez Europejską Agencję Leków (EMA). Przeszukano ją pod kątem zgłoszeń podejrzeń działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna). Zidentyfikowano 16 699 przypadków odnotowanych działań niepożądanych związanych z wyżej wymienioną interwencją (stan na 19.10.2025). W grupie pacjentów, u których odnotowano wystąpienie działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Forxiga 53,7% (n=8 960) stanowili mężczyźni, 43,7% (n=7 302) kobiety, a 2,6% (n=437) przypadków nie zawierało informacji o płci pacjenta. Największy odsetek zgłoszeń stanowiły przypadki pacjentów w wieku 65-85 lat (32,8%; n=5 482), 18-64 lat (30,5%; n=5 088). W populacji osób powyżej 85 roku życia odnotowano 873 przypadki działań niepożądanych (5,2%). Odnotowano także 0,1% (n=18) przypadków w grupie wiekowej 12-17 lat i pojedyncze przypadki w populacji pediatrycznej (<0,1%). Dla 31,3% nie odnotowano wieku (n=5 220).

W analizie zgłoszeń działań niepożądanych, najczęściej raportowaną grupą były zaburzenia metabolizmu i odżywiania (ang. *Metabolism and Nutrition Disorders*), które stanowiły największy odsetek wszystkich ciężkich działań niepożądanych – 3 543 przypadki, co odpowiada 25,2% wszystkich zgłoszonych ciężkich działań niepożądanych (łącznie 14 057 przypadków). Wśród nieciężkich działań, najwięcej przypadków odnotowano w

grupie zaburzeń układu rozrodczego i piersi (ang. *Reproductive System and Breast Disorders*) – 1 041 przypadków, co stanowi 8,7% wszystkich zgłoszonych nieciężkich działań niepożądanych (łącznie 11 707 przypadków).

Inne często raportowane grupy to:

- + Zakażenia i zarażenia– 2 456 ciężkich (17,5%) i 1 752 nieciężkich przypadków (15,0%).
- + Zaburzenia nerek i dróg moczowych– 1 628 ciężkich (11,6%) i 863 nieciężkich (7,4%).

Pozostałe grupy zdarzeń występowały rzadziej, zarówno pod względem liczby zgłoszeń, jak i ich udziału procentowego. Szczegółowy rozkład SAE i AE według grup klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 36 Zestawienie działań niepożądanych dla produktu leczniczego Forxiga (według grup klinicznych) - baza EudraVigilance 10.2024-11.2025

Grupa (wg MedDRA)	Ciężkie działania niepożądane (<i>serious ADRs</i>) [n]	Nieciężkie działania niepożądane (<i>non-serious ADRs</i>) [n]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 333	848
Badania diagnostyczne	1 671	1 260
Zakażenia i zarażenia	2 456	1 752
Zaburzenia układu nerwowego	1 053	576
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1 628	863
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3 543	356
Zaburzenia żołądka i jelit	1 072	996
Urazy, zatrucia i powikłania procedur medycznych	885	471
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	672	836
Zaburzenia serca	747	72
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	398	148
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	400	391
Zaburzenia psychiczne	240	182
Zaburzenia naczyniowe	475	154
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	457	1 041
Zaburzenia oka	147	106
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	292	3
Zaburzenia układu immunologicznego	78	29
Problemy związane z produktem	30	19
Procedury chirurgiczne i medyczne	137	40
Uwarunkowania społeczne	17	12
Zaburzenia ucha i błędnika	44	61
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	159	65
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	237	23
Zaburzenia endokrynologiczne	47	6
Wrodzone, rodzinne i genetyczne zaburzenia	89	36
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	6	3

Wykaz skrótów: MedDRA – Medyczny Słownik Działań Regulacyjnych (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*)

Analiza dostępnych danych pochodzących z międzynarodowych baz zgłoszeń spontanicznych działań niepożądanych, takich jak EudraVigilance (EMA), VigiBase (WHO) oraz FAERS (FDA), wskazuje na utrwalony i

zgodny z wcześniejszymi obserwacjami profil bezpieczeństwa dapagliflozyny. Najczęściej raportowane działania niepożądane obejmują zakażenia układu moczowo-płciowego, w tym grzybicze zakażenia narządów płciowych oraz zakażenia dróg moczowych, jak również zdarzenia związane z zaburzeniem gospodarki wodno-elektrolitowej, w szczególności hipowolemię, hipotonię oraz omdlenia. Ponadto, w zgłoszeniach odnotowano przypadki kwasicy ketonowej. W analizach rejestracyjnych EMA oraz publikacjach wtórnych zwrócono również uwagę na sygnał dotyczący możliwej nierównowagi w częstości występowania nowotworu pęcherza moczowego, jednak aktualnie nie potwierdzono związku przyczynowego. Należy podkreślić, że dane pochodzące z baz zgłoszeń spontanicznych mają charakter obserwacyjny i obarczone są ograniczeniami metodologicznymi, w tym brakiem standaryzowanego mianownika oraz możliwym niedoszacowaniem. Niemniej jednak, spójność sygnałów bezpieczeństwa z obserwacjami klinicznymi i informacjami zawartymi w ChPL potwierdza konieczność zachowania szczególnej ostrożności w populacjach pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka (np. pacjenci w podeszłym wieku, z niewydolnością nerek, stosujący diuretyki pętłowe lub z cukrzycą typu 2) oraz wdrażania odpowiednich działań minimalizujących ryzyko.

10. Podsumowanie i Dyskusja

Analiza kliniczna Diaflox w populacji ze stwierdzoną przewlekłą chorobą nerek została przeprowadzona dla populacji:

- + eGFR 60-90 ml/min/1,73 m² oraz stwierdzoną albuminurią lub białkomoczem i
- + eGFR 20-45 ml/min/1,73 m² bez potwierdzonej albuminurii (UACR <30 mg/g) lub białkomoczu.

Ze względu na zidentyfikowaną w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego ograniczoną dostępność badań spełniających powyższą stratyfikację, przedstawiono wyniki zgodnie z podziałem:

- + eGFR 60-90 ml/min/1,73 m² – populacja z PChN 2. stopnia lub
- + UACR <30 mg/g – populacja z normalnym poziomem albuminurii.

Powyższy podział przyjęto uznając te subpopulacje za najbardziej odpowiadające populacji wnioskowanej. Dobór populacji względem poziomu albuminurii przyjęto mając na uwadze, że wniosek skupia się na ocenie skuteczności stosowania dapagliflozyny w populacji obecnie nierefundowanej. Populacja z eGFR 20-45 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią jest objęta refundacją w ramach zapisu refundacyjnego leku Forxiga: „Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR <60 ml/min/1,73 m², albuminurią lub białkomoczem (...)”. Na podstawie powyższego uznano, że przyjęcie podziału względem albuminurii (prawidłowy poziom UACR) w większym stopniu odzwierciedla populację wnioskowaną, tj. nieobjętą refundacją.

Badanie DECLARE-TIMI 58 [6] było jedynym badaniem randomizowanym, które spełniało kryteria włączenia do analizy, tj. analizy przedstawiały wyniki dotyczące skuteczności stosowania dapagliflozyny dla populacji określonej powyżej. W celu przedstawienia porównania skuteczności stosowania dapagliflozyny względem empagliflozyny wykorzystano dane z badania EMPA-REG OUTCOME [28], odpowiadającego kryteriami włączenia, charakterystyką populacji oraz oceną efektów zdrowotnych zorientowanych na funkcjonowanie nerek badaniu DECLARE-TIMI 58. Pojedyncza publikacja Zelner 2021 [9] przedstawiała analizę opartą na subpopulacji pacjentów zgodną z wnioskiem, tj. eGFR >60 ml/min/1,73 m² przy jednoczesnej obecności albuminurii (UACR >30 mg/g) oraz w populacji UACR <30 mg/g przy jednoczesnym eGFR <60 ml/min/1,73 m². Wyniki skuteczności dapagliflozyny w tych subpopulacjach należy traktować uzupełniająco, ponieważ przedstawione one zostały względem efektywności placebo. Ze względu na brak odnalezionych analiz pochodzących z badania EMPA-REG OUTCOME uwzględniających analogiczną stratyfikację populacji, nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego z empagliflozyną w przedmiotowym podziale.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak różnicy w efektywności klinicznej stosowania dapagliflozyny i empagliflozyny. Porównanie przeprowadzono w podziale na subpopulacje eGFR >60 ml/min/1,73 m² i UACR <30 mg/g, względem złożonego nerkowego punktu końcowego, zdarzeń sercowo-naczyniowych (ryzyko zgonu CV, HHF), zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz średniorocznej zmiany eGFR. Istotnie statystycznie różnice stwierdzono w przypadku ryzyka zgonu CV, ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz średniorocznej zmiany eGFR, przy czym należy zwrócić uwagę, że bezwzględna różnica odsetków zgonów między ramionami badań była znikoma, a różnica średniorocznego nachylenia eGFR nie była istotna klinicznie. Dodatkowo, zgodnie z wynikami metaanalizy Kani 2024 [40] w ramach której włączono 21 badań RCT dla flozyn, stwierdzono, że ryzyko zgonu lub hospitalizacji związanych z niewydolnością serca nie różni się pomiędzy poszczególnymi terapiami, zarówno w populacji generalnej, jak i we wszystkich analizowanych subpopulacjach (PChN/brak PChN, cukrzyca/brak cukrzycy). W związku z tym uzyskane różnice o istotności statystycznej można interpretować jako wynik działania czynników losowych, które mogły wpłynąć na rezultat porównania pośredniego. Zasadność przeprowadzonego porównania pośredniego potwierdzono opisem badania Neuen 2019 [17] – metaanalizy przeprowadzonej na badaniach DECLARE-TIMI 58 i EMPA-REG OUTCOME dla złożonego nerkowego punktu

końcowego. Z perspektywy treści wniosku oraz charakterystyki populacji wnioskowanej należy mieć na uwadze ograniczenie wnioskowania o porównywalnej skuteczności dapagliflozyny i empagliflozyny, polegające na ekstrapolacji wyników dotyczących populacji chorych na cukrzycę typu 2 oraz eGFR >60 ml/min/1,73 m² i UACR <30 mg/g na populację bez postawionej diagnozy cukrzycy.

Wnioskowanie o braku różnic w efektywności klinicznej stosowania dapagliflozyny względem empagliflozyny uzupełniono o wyniki 6 odnalezionych badań RWE – 4 w ramach których oceniano skuteczność stosowania dapagliflozyny oraz 3 empagliflozyny (badanie Lin 2019 zawiera porównanie obydwu substancji). Wiarygodne zestawienie wyników badań RWE było możliwe wyłącznie dla subpopulacji z potwierdzoną cukrzycą typu 2, ze względu na brak odnalezionych badań RWE dotyczących skuteczności stosowania empagliflozyny w analizowanych subpopulacjach z zastrzeżeniem braku diagnozy cukrzycy. Oddzielnie zaprezentowano 3 badania RWE oceniające rzeczywistą skuteczność praktyczną stosowania dapagliflozyny w populacji bez cukrzycy typu 2, które stanowią podstawę dowodową pozytywnej rekomendacji klinicznej NICE dotyczącej stosowania dapagliflozyny w populacji PChN z eGFR 20-89 ml/min/1,73 m².

Zestawienie skuteczności praktycznej dapagliflozyny względem skuteczności stosowania empagliflozyny było możliwe w aspekcie średniorocznej zmiany eGFR w populacji z albuminurią <200 lub <30 mg/g UACR oraz w aspekcie złożonego nerkowego punktu końcowego i redukcji eGFR o co najmniej 40% względem wartości wejściowych w populacji eGFR >60 ml/min/1,73 m². Analiza średniorocznych nachyleń eGFR w populacji UACR <200 lub 30 mg/g wykazała, że zarówno stosowanie dapagliflozyny, jak i empagliflozyny przyczynia się do utrzymania lub niewielkiego wzrostu parametru eGFR. W populacji eGFR 60-89 ml/min/1,73 m² w aspekcie złożonego nerkowego punktu końcowego stwierdzono, że w porównaniu do braku stosowania flozyn, zarówno stosowanie DAPA, jak i EMPA, nie wiąże się z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia pogorszenia funkcjonowania nerek.

Trzy badania RWE skupiające się na ocenie skuteczności stosowania dapagliflozyny w populacji bez cukrzycy typu 2, które służyły wystawieniu pozytywnej rekomendacji klinicznej NICE, obejmowały dwie analizy badania rejestrowego OPTIMISE-CKD (Svensson 2024 [13] i Tangri 2024 [14]) oraz jedno badanie populacyjne przeprowadzone w Izraelu (Nakhleh 2024 [15]). Wyniki badania Svensson 2024 wskazują, że dapagliflozyna wykazuje porównywalną skuteczność niezależnie od poziomu UACR u pacjentów z PChN bez cukrzycy typu 2, zarówno w aspekcie ryzyka hospitalizacji CV, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz średniorocznej zmiany parametru eGFR, potwierdzając jej skuteczność w szerokiej populacji chorych z PChN. W badaniu Tangri 2024 w populacji bez cukrzycy typu 2 stwierdzono nominalny wpływ dapagliflozyny na spowolnienie średniorocznego spadku eGFR, nie wykazano jednak istotnej statystycznie różnicy. W ramach badania Nakhleh 2024 w każdej z analizowanych subpopulacji - eGFR 25–45 ml/min/1,73m², eGFR 45-60 ml/min/1,73 m² i UACR <30 mg/g – stwierdzono istotne statystycznie i klinicznie spowolnienie średniorocznego spadku eGFR.

Uzupełniając przedstawiono wyniki dwóch odnalezionych badań RCT – DELIGHT i DIAMOND – w ramach którego również przedstawiano wyniki skuteczności dapagliflozyny z placebo z wyróżnieniem populacji eGFR <45 ml/min/1,73 m² niezależnie od współwystępowania albuminurii lub białkomoczu oraz populacji bez stwierdzonej cukrzycy typu 2. Wyniki tych badań wskazują na istotną statystycznie redukcję stężenia białkomoczu (DIAMOND) oraz brak stwierdzonej istotności statystycznej w aspekcie redukcji UACR (DELIGHT). Dodatkowo opisano badanie Dekkers 2018 [18], które stanowiło metaanalizę 11 badań RCT, w ramach których pacjenci chorzy na cukrzycę typu 2 stosowali dapagliflozynę. Do analizy włączano pacjentów z eGFR od 12 do 45 ml/min/1,73 m². Wykazano, że w tej subpopulacji długoterminowa redukcja eGFR po stosowaniu dapagliflozyny nie jest różna od poziomu osiąganego przy zastosowaniu placebo, natomiast zauważalna jest różnica dotycząca redukcji poziomu albuminurii. W ramach badania Dekkers 2018 [18] analizowano pacjentów włączanych do badań RCT, w ramach których stosowano dapagliflozynę, którzy charakteryzowali się eGFR od 12 do 45 ml/min/1,73 m², tj. w populacji wykraczającej poza zarejestrowaną do stosowania dapagliflozyny [1]. Do analizy włączono niewielką liczbę pacjentów (dwunastu spośród 220), którzy reprezentowali populację

<30 ml/min/1,73 m². Wnioskowanie o skuteczności stosowania dapagliflozyny w populacji w tej populacji jest obarczone dużą niepewnością.

Dodatkowo w rozdziale 7. przedstawiono dowody kliniczne – przegląd systematyczny z metaanalizą i badanie rzeczywistej praktyki klinicznej – przedstawiające porównanie skuteczności stosowania dapagliflozyny i empagliflozyny w populacji ogólnej z PChN. Obydwie analizy, przeprowadzone na licznych badaniach kontrolowanych i licznej populacji leczonej w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, wykazały brak istotnych statystycznie różnic między terapiami. Stanowi to dodatkowe utwierdzenie wnioskowania o równej skuteczności klinicznej stosowania dapagliflozyny i empagliflozyny.

Dapagliflozyna jest powszechnie stosowaną substancją w Polsce i refundowaną w przewlekłej chorobie nerek od 2022 roku. Niniejsze analizy dla leku Diafrix skupiają się na populacji nieobjętej obecnie refundacją leku Forxiga® a rekomendowaną przez wytyczne kliniczne i NICE [31]. Analiza źródeł dowodów klinicznych na skuteczność stosowania dapagliflozyny w populacji eGFR 60-90 ml/min/1,73 m² oraz stwierdzoną albuminurią lub białkomoczem i w populacji eGFR 20-45 ml/min/1,73 m² bez potwierdzonej albuminurii (UACR <30 mg/g) lub białkomoczu wykazała wymóg ekstrapolacji wyników stratyfikowanych na obecność albuminurii lub eGFR >60 ml/min/1,73 m² na wnioskowaną populację. Należy mieć przy tym na uwadze, że skuteczność kliniczna dapagliflozyny w populacjach ogólnych, w ramach których ta wnioskowana się zawiera, została już udowodniona i była przedmiotem analizy Agencji w przeszłości. Protokoły dostępnych badań, mimo przeprowadzanej rekrutacji ze stratyfikacją na populacje zgodne z wnioskowaną, nie przewidywały osobnych analiz dla krzyżowej stratyfikacji, co jest zrozumiałe ze względu na przewidywaną niską liczebność pacjentów spełniających kombinację dwóch złożonych rzadziej występujących cech, co przekłada się na spadającą moc statystyczną analizy. Dodatkowym argumentem dla wnioskowania o braku różnic w skuteczności stosowania dapagliflozyny i empagliflozyny są liczne metaanalizy przedstawiające zbiorczą efektywność stosowania inhibitorów SGLT2 względem innych grup terapeutycznych lub placebo.

W świetle sytuacji refundacyjnej, faktu udowodnienia skuteczności stosowania dapagliflozyny w populacji generalnej oraz wyników przeprowadzonego porównania pośredniego skuteczności klinicznej dapagliflozyny względem empagliflozyny, uzupełnionych wynikami odnalezionych badań RWE wnioskuje się o zasadności rozszerzenia populacji objętej refundacją dapagliflozyną o populację zawartą w rekomendacjach klinicznych.

11. Ograniczenia

- + Analiza porównawcza DAPA vs. EMPA opierała się na ekstrapolacji wyników dotyczących populacji $eGFR > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ i $UACR < 30 \text{ mg/g}$ na populację wnioskowaną. Wymóg ekstrapolacji tłumaczy się brakiem dostępnych danych dla populacji stratyfikowanej krzyżowo $eGFR$ oraz $UACR$ dla przyjętego komparatora, jednak uznano, że wymienione subpopulacje najbardziej odpowiadają populacji wnioskowanej. Dobór populacji względem poziomu albuminurii przyjęto mając na uwadze, iż wniosek skupia się na ocenie skuteczności stosowania dapagliflozyny w populacji obecnie nierefundowanej. Populacja z $eGFR 20\text{--}45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oraz albuminurią jest objęta refundacją w ramach zapisu refundacyjnego leku Forxiga: „Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, albuminurią lub białkomoczem (...)”. Na podstawie powyższego uznano, iż przyjęcie podziału względem albuminurii (prawidłowy poziom $UACR$) w większym stopniu odzwierciedla populację wnioskowaną, tj. nieobjętą refundacją.
- + Jedynym badaniem randomizowanym, do którego rekrutowano pacjentów z $eGFR > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ lub z brakiem albuminurii ($UACR < 30 \text{ mg/g}$) jest badanie DECLARE-TIMI 58, w ramach którego stosowano dapagliflozynę u pacjentów ze stwierdzoną cukrzycą typu 2. Charakterystyka populacji włączanej do tego badania stanowi ograniczenie we wnioskowaniu dla populacji ze stwierdzoną przewlekłą chorobą nerek (PChN), jednak należy mieć na uwadze częstość współwystępowania PChN oraz DMT2, która wynosi około 68% (Heerspink 2020 – DAPA-CKD [27]).
- + Dokładna definicja złożonego nerkowego punktu końcowego między badaniami DECLARE-TIMI 58 i EMPA-REG OUTCOME nieznacznie się różniła, a w badaniu dotyczącym empagliflozyny przedstawiono wyniki dla dwóch różnych definicji. Zdecydowano się przedstawić dwa osobne porównania pośrednie względem obydwu definicji.
- + W ramach analizy Zelniker 2021 [9] przedstawiono wyniki dla populacji odpowiadającej wnioskowanej, tj. $eGFR \geq 60$ oraz $UACR \geq 30$ i $eGFR < 60$ oraz $UACR < 30$, jednak ze względu na brak odnalezionych analiz skuteczności dla empagliflozyny w powyższej stratyfikacji, nie było możliwe wykonanie porównania pośredniego z użyciem tych wyników. Wyniki analizy Zelniker 2021 należy więc traktować jako uzupełnienie informacji o skuteczności stosowania dapagliflozyny w populacji wnioskowanej.
- + Porównanie pośrednie DAPA vs. EMPA wykonano uwzględniając zbiorcze wyniki efektywności stosowania empagliflozyny 10 i 25 mg. W przewlekłej chorobie nerek, zgodnie z ChPL Jardiance [41] stosuje się empagliflozynę w dawce 10 mg, dawkowanie które, zgodnie z wynikami włączonych badań, wykazuje niższą efektywność niż dawkowanie 25 mg. Nie izolowano efektów dla obydwu dawkowań, ze względu na ograniczony dostęp do wyników w analizowanych subpopulacjach oraz mając na uwadze charakterystykę pacjentów – współwystępującą cukrzycę typu 2, w ramach której stosuje się dawkowanie do 25 mg. Po dogłębnej analizie uznano, iż porównanie DAPA vs. EMPA 10 mg stanowiłoby źródło ograniczeń wnioskowania. Przyjęte założenie stanowi podejście konserwatywne.
- + Porównanie skuteczności w rzeczywistej praktyce klinicznej DAPA vs. EMPA było możliwe wyłącznie w postaci zestawienia wyników w populacji chorych na cukrzycę typu 2, ze względu na brak odnalezionych badań RWE dotyczącym skuteczności stosowania empagliflozyny w populacji zbliżonej do wnioskowanej z zastrzeżeniem braku postawionej diagnozy cukrzycy typu 2.
- + Uzupełniając przedstawiono wyniki 3 badań RWE oceniających praktyczną skuteczność stosowania dapagliflozyny w populacji o niskiej albuminurii (Svensson 2024 [13], Tangri 2024 [14], Nahkleh 2024 [15]) oraz w populacji o niskim $eGFR$ niezależnie od poziomu albuminurii (Nahkleh 2024), które służyły jako dowody skuteczności stosowania dapagliflozyny przy publikacji pozytywnej rekomendacji klinicznej NICE dla stosowania DAPA w populacji $eGFR 20\text{--}89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. W badaniach Svensson 2024 i Tangri 2024 analizowano skuteczność w populacji z mikroalbuminurią ($UACR 30\text{--}300$) z

uwzględnieniem pacjentów z normoalbuminurią ($\text{UACR} < 30$) i na podstawie porównania wnioskowano o równej efektywności płynącej z leczenia dapagliflozyną co w populacji z makroalbuminurią. Na podstawie tego porównania wnioskuje się również o wykazanej skuteczności w populacji z $\text{UACR} < 30 \text{ mg/g}$, co stanowi ograniczenie o ekstrapolacji wyników na populację zbliżoną do wnioskowanej.

- + W ramach dodatkowej analizy skuteczności, informacje uzupełniono również o metaanalizę Dekkers 2018 [18], w ramach której analizowano skuteczność stosowania dapagliflozyny u pacjentów z $\text{eGFR} 12\text{--}45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Wnioskowanie o wykazanej skuteczności również w populacji z $\text{eGFR} < 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ na podstawie tego badania jest obciążone dużą niepewnością, ze względu na niski odsetek analizowanych pacjentów charakteryzujących się $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

12. Zgodność analiz z wymaganiami Rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań

Element / definicja	Podstawa	Komentarz (rozdział)
Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: + charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; + charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, med. wnioskowaną technologią; + parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; + metodyki badań	§ 4 ust. 1 pkt 3 i 4	3 i 4
Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	§ 4 ust. 1 pkt 5	4.2, 5
Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	§ 4 ust. 3 pkt 1	5 i 6
Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	§ 4 ust. 3 pkt 2	4.1
Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	§ 4 ust. 3 pkt 3	12.1
Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	§ 4 ust. 3 pkt 4	3, 4, 12.6
Charakterystykę każdego z badań pierwotnych włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	§ 4 ust. 3 pkt 5	5, 6, 12.4, 12.5
Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	§ 4 ust. 3 pkt 5	12.4 i 12.5
Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	§ 4 ust. 3 pkt 5	12.4 i 12.5
Charakterystyki grupy osób badanych	§ 4 ust. 3 pkt 5	12.4 i 12.5
Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	§ 4 ust. 3 pkt 5	12.4 i 12.5
Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	§ 4 ust. 3 pkt 5	12.4 i 12.5
Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	§ 4 ust. 3 pkt 5	12.4 i 12.5
Wskazania źródeł finansowania badania	§ 4 ust. 3 pkt 5	12.4 i 12.5
Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	§ 4 ust. 3 pkt 6	5 i 6
Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLWMIpB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. Food and Drug Administration – Amerykańska Agencja med. Żywności i Leków)	§ 4 ust. 3 pkt 7	8
W przypadku gdy nie istnieje technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	§ 4 ust. 4	n.d
Opis problemu zdrowotnego	§ 4 ust. 1 pkt 1	3 APD
Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	§ 4 ust. 1 pkt 1	3 APD, BIA 3 APD, BIA 3 APD, BIA
Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	§ 4 ust. 1 pkt 2	6 APD

13. Załączniki

13.1 Strategia wyszukiwania badań oceniających stosowanie dapagliflozyny

Tabela 37. Strategia wyszukiwania w bazie Embase z dnia 01.10.2025

Nr	Kwerenda	Wynik
#1	randomized AND controlled AND trial:pt	213 971
#2	controlled AND clinical AND trial:pt	352 727
#3	pragmatic AND clinical AND trial:pt	3 642
#4	clinical AND study:pt	-
#5	adaptive AND clinical AND trial:pt	5 604
#6	equivalence AND trial:pt	1 371
#7	clinical AND trial:pt	533 362
#8	clinical AND trial AND protocol:pt	-
#9	multicenter AND study:pt	-
#10	clinical AND studies:kw	50 338
#11	'clinical trial'/exp	2 607 115
#12	'multicenter study'/exp	515 582
#13	'randomization'	189 233
#14	random AND allocation	10 492
#15	'double-blind method'	1 019
#16	'double blind procedure'	309 547
#17	'double-blind studies'	2 771
#18	'single-blind method'	187
#19	'single blind procedure'	82 375
#20	'single-blind studies'	47
#21	'placebos'	5 065
#22	'placebo'	651 084
#23	'control groups'	158 220
#24	'control group'	904 870
#25	'cross-over studies' OR 'crossover procedure'	105 412
#26	random*:ab,ti,kw OR sham:ab,ti,kw OR placebo*:ab,ti,kw	2 762 002
#27	(singl*:ab,ti,kw OR doubl*:ab,ti,kw) AND (blind*:ab,ti,kw OR dumm*:ab,ti,kw OR mask*:ab,ti,kw)	433 931
#28	(tripl*:ab,ti,kw OR trebl:ab,ti,kw) AND (blind*:ab,ti,kw OR dumm*:ab,ti,kw OR mask*:ab,ti,kw)	8 800
#29	control* AND (study:ab,ti,kw OR studies:ab,ti,kw OR trial*:ab,ti,kw OR group*:ab,ti,kw)	11 241 671
#30	clinical* AND (study:ab,ti,kw OR studies:ab,ti,kw OR trial*:ab,ti,kw OR group*:ab,ti,kw)	11 651 475
#31	(nonrandom*:ab,ti,kw OR non:ab,ti,kw) AND random*:ab,ti,kw OR 'non random*':ab,ti,kw OR 'quasi random*':ab,ti,kw OR quasirandom*:ab,ti,kw	446 800
#32	(crossover:ab,ti,kw OR 'cross over':ab,ti,kw) AND (study:ab,ti,kw OR studies:ab,ti,kw OR trial*:ab,ti,kw)	136 809
#33	(multicent*:ab,ti,kw OR 'multi cent*':ab,ti,kw) AND (study:ab,ti,kw OR studies:ab,ti,kw OR trial*:ab,ti,kw)	527 517
#34	allocated:ab,ti,kw	137 329
#35	(open:ab,ti,kw AND label:ab,ti,kw OR 'open label':ab,ti,kw) AND (study:ab,ti,kw OR studies:ab,ti,kw OR trial*:ab,ti,kw)	187 919

#36	(equivalence:ab,ti,kw OR superiority:ab,ti,kw OR 'non inferiority':ab,ti,kw OR noninferiority:ab,ti,kw) AND (study:ab,ti,kw OR studies:ab,ti,kw OR trial*:ab,ti,kw)	104 726
#37	(pragmatic:ab,ti,kw AND study:ab,ti,kw OR pragmatic:ab,ti,kw) AND studies:ab,ti,kw	8 662
#38	(pragmatic:ab,ti,kw OR practical:ab,ti,kw) AND trial*:ab,ti,kw	48 087
#39	(quasiexperimental:ab,ti,kw OR 'quasi experimental':ab,ti,kw) AND (study:ab,ti,kw OR studies:ab,ti,kw OR trial*:ab,ti,kw)	31 284
#40	trial:ti,kw	616 194
#41	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	17 129 279
#42	'animal'/exp	36 640 293
#43	'animal experimentation'/exp	3 432 685
#44	'models animal'/exp	2 028 286
#45	'animal experiment'/exp	3 432 685
#46	'nonhuman'	8 340 273
#47	'vertebrate'/exp	35 927 377
#48	#42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47	38 683 062
#49	'humans'/exp	30 266 925
#50	'human experiment'/exp	730 510
#51	#49 OR #50	30 270 682
#52	#48 NOT #51	8 414 590
#53	#41 NOT #52	14 388 785
#54	'chronic kidney failure'/exp	258 936
#55	'chronic':ab,ti,kw	2 378 937
#56	'kidney':ab,ti,kw	884 840
#57	'renal':ab,ti,kw	1 109 561
#58	#56 OR #57	1 613 548
#59	'disease':ab,ti,kw	6 605 545
#60	#55 AND #58 AND #59	229 229
#61	#54 OR #60	342 712
#62	'dapagliflozin'/exp	12 640
#63	'dapagliflozin':ab,ti,kw	7 404
#64	'2-3-4-ethoxybenzyl-4-chlorophenyl-6-hydroxymethyltetrahydro-2h-pyran-3,4,5-triol':ab,ti,kw	2
#65	'bms512148':ab,ti,kw	20
#66	'bms-512148':ab,ti,kw	19
#67	#62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66	13 056
#68	#61 AND #67	2 244
#69	#53 AND #68	1 628
#70	#53 AND #68 AND [clinical study]/lim AND [embase]/lim	731

Tabela 38. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed) z dnia 01.10.2025

Nr	Kwerenda	Wynik
#1	"Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh]	146346
#2	chronic[Title/Abstract]	1588744
#3	kidney[Title/Abstract]	595014
#4	rena[Title/Abstract]	72882

#5	disease[Title/Abstract]	4461556
#6	(renal[Title/Abstract]) OR (kidney[Title/Abstract])	1085552
#7	((renal[Title/Abstract]) OR (kidney[Title/Abstract])) AND (disease[Title/Abstract]) AND (chronic[Title/Abstract])	131885
#8	((renal[Title/Abstract]) OR (kidney[Title/Abstract])) AND (disease[Title/Abstract]) AND (chronic[Title/Abstract]) OR ("Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh])	222785
#9	"dapagliflozin" [Supplemental Concept]	2102
#10	dapagliflozin[Title/Abstract]	3797
#11	2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol[Title/Abstract]	2
#12	BMS 512148[Title/Abstract]	6
#13	BMS512148[Title/Abstract]	6
#14	((BMS512148[Title/Abstract]) OR (BMS 512148[Title/Abstract])) OR (2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol[Title/Abstract]) OR (dapagliflozin[Title/Abstract]) OR ("dapagliflozin" [Supplemental Concept])	3948
#15	((renal[Title/Abstract]) OR (kidney[Title/Abstract])) AND (disease[Title/Abstract]) AND (chronic[Title/Abstract]) OR ("Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh]) AND ((BMS512148[Title/Abstract]) OR (BMS 512148[Title/Abstract])) OR (2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol[Title/Abstract]) OR (dapagliflozin[Title/Abstract]) OR ("dapagliflozin" [Supplemental Concept])	516
#16	((renal[Title/Abstract]) OR (kidney[Title/Abstract])) AND (disease[Title/Abstract]) AND (chronic[Title/Abstract]) OR ("Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh]) AND ((BMS512148[Title/Abstract]) OR (BMS 512148[Title/Abstract])) OR (2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol[Title/Abstract]) OR (dapagliflozin[Title/Abstract]) OR ("dapagliflozin" [Supplemental Concept]) filter: Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, Multicenter Study, Network Meta-Analysis, Observational Study, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	132

Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library z dnia 01.10.2025

Nr	Kwerenda	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] explode all trees	10089
#2	(chronic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	205193
#3	(kidney):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	74015
#4	(renal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	76073
#5	(disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	591965
#6	#3 OR #4	108768
#7	#2 AND #6 AND #5	21905
#8	#1 OR #7	24795
#9	(dapagliflozin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2591
#10	("2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10
#11	("BMS 512148"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	42
#12	("BMS-512148"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	42
#13	("BMS512148"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#14	#11 OR #12 OR #13	43
#15	#9 OR #10 OR #14	2597
#16	#8 AND #15	349

13.3 Narzędzia oceny wiarygodności badań

13.3.1 Kwestionariusz ROB-2

Tabela 40. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB-2

Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu:		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.2 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		NA / T / PT / PN / N / BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		NA / T / PT / PN / N / BI
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		NA / T / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał zaznaczonego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		NA / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu:		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt wynikający z przestrzegania zaleceń dot. interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby przeprowadzające interwencje były świadome interwencji przydzielonych uczestnikom w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.3. Jeśli odpowiedź na 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy ważne interwencje nieobjęte protokołem były zrównoważone w grupach interwencyjnych?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.4. [Jeśli dotyczy:] Czy wystąpiły uchybienia w realizacji interwencji, które mogły mieć wpływ na jej wynik?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.5. [Jeśli dotyczy:] Czy doszło do nieprzestrzegania wyznaczonego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki uczestników?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.6. Jeśli odpowiedź na 2.3 była N/PN albo odpowiedź na 2.4 lub 2.5 była T/TP/BI: Czy zastosowano odpowiednią analizę w celu oszacowania wpływu stosowania się do interwencji?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu:		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane do analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		T / PT / PN / N / BI
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1 była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND / T / PT / PN / N
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2 była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości??		ND / T / PT / PN / N / BI

3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była T/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu:		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?		T / PT / PN / N / BI
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić pomiędzy grupami?		T / PT / PN / N / BI
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była N/PN/BI : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była T/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była T/PT/BI : czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymanej interwencji?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu:		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane?		<u>T</u> / <u>PT</u> / PN / N / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z ...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		T / PT / PN / N / BI
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu:		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu:		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Poziomy ryzyko błędu systematycznego		
	Kryteria	
Niskie ryzyko błędu	Ocena się, że badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich domenach w odniesieniu do tego wyniku.	
Pewne zastrzeżenia	Ocena się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku, ale nie wiąże się z wysokim ryzykiem stronniczości w żadnej z domen.	
Wysokie ryzyko błędu	Ocena się, że badanie jest obciążone wysokim ryzykiem błędu w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku. Lub Ocena się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w odniesieniu do wielu domen w sposób, który znacznie obniża zaufanie do wyniku.	

Ocena ryzyka błędu systematycznego: odpowiedzi podkreślone na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości.

W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów innych pytań, nie stosuje się formatowania.

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

13.3.3 Kwestionariusz AMSTAR

Tabela 41. Ocena wiarygodności badań wtórnych (AMSTAR-2)

Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR-2)	
Szczegóły przeglądu systematycznego	
Referencja	
Tytuł	
Pytania	
Pytanie	Odpowiedź
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO? (Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?)	☐ Tak ☐ Nie
„Tak” jeśli zawiera opis WSZYSTKICH poniższych: ☐ populacja ☐ interwencja ☐ komparator ☐ punkty końcowe Opcjonalne (zalecane): ☐ ramy czasowe okresu obserwacji	
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem oraz czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? (Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?)	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
„Częściowo tak” jeśli: Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, ang. guide), który zawiera wszystkie poniższe: ☐ pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć ☐ strategia wyszukiwania ☐ kryteria włączenia i wykluczenia ☐ ocena ryzyka błędu systematycznego „Tak” jeśli: Protokół zawiera wszystkie powyższe oraz jest zarejestrowany i zawiera wszystkie poniższe: ☐ plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana ☐ plan badania heterogeniczności ☐ uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu	
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu? (Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?)	☐ Tak ☐ Nie
„Tak” jeśli: W przeglądzie uwzględniono jedno z poniższych: ☐ uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT ☐ uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT ☐ uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT	
4. Czy zastosowano kompleksową strategię wyszukiwania literatury? (Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?)	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
„Częściowo tak” jeśli spełniono WSZYSTKIE z poniższych: ☐ przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) ☐ podano użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania ☐ w przypadku zastosowania ograniczeń odnośnie publikacji (np. język publikacji) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania „Tak” jeśli dodatkowo spełniono WSZYSTKIE z poniższych: ☐ przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań ☐ przeszukano rejestry badań klinicznych ☐ konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny ☐ gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę	

☐ wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu	
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? (Did the review authors perform study selection in duplicate?)	
„Tak” jeśli spełniono JEDNO z poniższych: ☐ ≥ 2 analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu ☐ 2 analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (≥ 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków	☐ Tak ☐ Nie
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? (Did the review authors perform data extraction in duplicate?)	
„Tak” jeśli spełniono JEDNO z poniższych: ☐ ≥ 2 analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować ☐ 2 analityków wykonało ekstrakcję danych próbki badań i osiągnęło wysoką zgodność (≥ 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków	☐ Tak ☐ Nie
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? (Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?)	
„Częściowo tak” jeśli: ☐ przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu „Tak” jeśli dodatkowo: ☐ podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu? (Did the review authors describe the included studies in adequate detail?)	
„Częściowo tak” jeśli spełniono WSZYSTKIE poniższe: ☐ opisano populację ☐ opisano interwencję ☐ opisano komparator ☐ opisano punkty końcowe ☐ opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie „Tak”, jeśli dodatkowo spełniono WSZYSTKIE poniższe: ☐ szczegółowo opisano populację ☐ szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ opisano warunki/lokalizację danego badania ☐ określono ramy czasowe okresu obserwacji (ang. follow-up)	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. risk of bias) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? (Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?)	
Dla RCT: Dla „częściowo tak” ocena ryzyka błędu systematycznego uwzględniała: ☐ brak ukrycia kodu alokacji oraz ☐ brak zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (niekonieczne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) Dla „tak” ocena ryzyka błędu systematycznego uwzględniała, czy: ☐ sekwencja alokacji nie była w pełni losowa ☐ selektywnie raportowano wyniki dla określonego punktu końcowego spośród wielu pomiarów lub analiz	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie ☐ Tylko nie-RCT
Dla nie-RCT (ang. non-randomised studies of interventions): Dla „częściowo tak” ocena ryzyka uwzględniała obecność: ☐ czynników zakłócających oraz ☐ błędu systematycznego doboru próby (ang. selection bias) Dla „tak” ocena ryzyka uwzględniała: ☐ metody stosowane do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz ☐ selektywne raportowanie wyników i/lub analiz dla określonego punktu końcowego	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie ☐ Tylko RCT

10. Czy przedstawiono informacje na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? (Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?)	
„Tak” jeśli: ☐ w przeglądzie zamieszczono informacje o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu Komentarz: jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania poszczególnych badań, ale nie zostały zaraportowane, można zaznaczyć „tak”.	☐ Tak ☐ Nie
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? (If meta-analysis was performed, did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?)	
Dla RCT: „Tak” jeśli: ☐ przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie ☐ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje ☐ ORAZ zbadano przyczyny heterogeniczności	☐ Tak ☐ Nie ☐ Brak MA
Dla nie-RCT: „Tak” jeśli WSZYSTKIE poniższe: ☐ przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie ☐ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje ☐ ORAZ syntezy wyników dokonano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie syntezy wyników na podstawie danych surowych ☐ ORAZ przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań	☐ Tak ☐ Nie ☐ Brak MA
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (ang. risk of bias) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników? (If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?)	☐ Tak ☐ Nie ☐ Brak MA
„Tak” jeśli: ☐ przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku błędu ☐ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub nie-RCT o różnicowanym ryzyku błędu w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu	☐ Tak ☐ Nie ☐ Brak MA
13. Czy wzięto pod uwagę ryzyko błędu dla poszczególnych badań w ramach interpretacji/omówienia wyników przeglądu? (Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?)	☐ Tak ☐ Nie
„Tak” jeśli: ☐ do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim ryzyku błędu ☐ LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu	☐ Tak ☐ Nie
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i omówiono zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników? (Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?)	☐ Tak ☐ Nie
„Tak” jeśli: ☐ brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub ☐ w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu	☐ Tak ☐ Nie
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu systematycznego publikacji (ang. publication bias) i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? (If they performed quantitative synthesis, did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small-study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?)	☐ Tak ☐ Nie ☐ Brak MA
„Tak” jeśli:	

☐ wynik oceny ryzyka błędu publikacji (ang. publication bias) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu		
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu? (Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?)		☐ Tak ☐ Nie
„Tak” jeśli: ☐ autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub ☐ autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku potencjalnego konfliktu interesów		
Podsumowanie		
Liczba odpowiedzi negatywnych		/ 18
Liczba odpowiedzi negatywnych w domenach kluczowych		/ 9
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego		
Kryteria końcowej oceny jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego		
WYSOKA	Przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań. Brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową	
UMIARKOWANA	Przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań. Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową. Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej.	
NISKA	Przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań. Jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych.	
KRYTYCZNIE NISKA	Nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań. Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie kluczowej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych.	
Szarym tłem oznaczono odpowiedzi dotyczące kluczowych domen oceny oraz oceny końcowej.		

13.3.5 Kwestionariusz skali NOS

Tabela 42. Kwestionariusz oceny jakości badań kohortowych w skali NOS

Raport z oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Referencja		
Akronim badania w analizie		
Pytania	Komentarz	
CZĘŚĆ 1: DOBÓR PACJENTÓW		
1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik	☐ w sposób właściwy reprezentuje populację * ☐ w pewnym stopniu reprezentuje populację * ☐ wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy ☐ brak opisu	
2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik	☐ dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji * ☐ dobrani w inny sposób ☐ brak opisu	
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	☐ wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) * ☐ ustrukturyzowany wywiad * ☐ spontaniczne raportowanie ☐ brak opisu	
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania	☐ tak * ☐ nie	
Ocena	Wybierz element. / 4	
CZĘŚĆ 2: CZYNNIKI ZAKŁÓCAJĄCE		
1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	☐ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) * ☐ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)	
Ocena	Wybierz element. / 2	
CZĘŚĆ 3: OCENA EFEKTÓW ZDROWOTNYCH		
1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	☐ tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby * ☐ łączenie rekordów (ang. rekord linkage) * ☐ spontaniczne zgłoszenia pacjentów ☐ brak opisu	
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	☐ tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) * ☐ nie	
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	☐ tak ☐ niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania * ☐ odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania ☐ nie podano	
Ocena	Wybierz element. / 3	
Końcowa ocena badania		
Ocena	Wybierz element. / 9	
Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające.		

13.5 Ocena jakości badań włączonych do analizy

13.5.1 Ocena jakości badań randomizowanych włączonych do analizy

Tabela 43. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Cherney 2020

Raport z oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Szczegóły badania		
0.1.1. Referencja	10.1016/S2213-8587(20)30162-5	
0.1.2 Akronim badania w ramach analizy	DIAMOND - Cherney-2020	
Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen	Ocena	Komentarz
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie	
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji		
ITT	Niskie	
PP	NA	
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	Niskie	
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie	
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie	
Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu		
Wynik oceny	Niskie	
Opcjonalnie: Jakie jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?	ND	
Kryteria ogólnej oceny ryzyka błędu systematycznego		
Niskie ryzyko błędu	Ocena się, że badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich domenach w odniesieniu do tego wyniku.	
Pewne zastrzeżenia	Ocena się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku, ale nie wiąże się z wysokim ryzykiem stronniczości w żadnej z domen.	
Wysokie ryzyko błędu	Ocena się, że badanie jest obarczone wysokim ryzykiem błędu w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku.	
	lub Ocena się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w odniesieniu do wielu domen w sposób, który znacznie obniża zaufanie do wyniku.	
Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB-2)		
0.2. Projekt badania		
0.2.1 Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	FAŁSZ	
0.2.2 Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	FAŁSZ	

0.2.3 Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grup) z indywidualną randomizacją	PRAWDA	
0.3. Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
0.3.1 Interwencja	Dapagliflozyna 10 mg	
0.3.2 Komparator	Placebo	
0.4. Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
0.4.1. Odpowiedź	Zmiana procentowa w zakresie 24-godzinnej białkomoczu podczas leczenia dapagliflozyną w porównaniu z placebo.	
0.5. Określ oceniany wynik liczbowy:		
W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 (95%CI: 0,83; 2,77) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
0.5.1. Odpowiedź	MD = 0.9% (95% CI -16.6 do 22.1; p=0.93)	
0.6. Jeśli celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku ...?		
0.6.1. do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia, ang. the 'intention-to-treat' effect, ITT effect)	PRAWDA	
0.6.2. do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem, ang. the 'per-protocol' effect, PP effect)	FAŁSZ	
0.7. Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przynajmniej jedno musi być sprawdzone):		
0.7.1. stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	FAŁSZ	
0.7.2. niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	FAŁSZ	
0.7.3. nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	FAŁSZ	
0.8. Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
0.8.1. Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania	PRAWDA	
0.8.2. Protokół badania	PRAWDA	
0.8.3. Plan analizy statystycznej (ang. statistical analysis plan, SAP)	PRAWDA	
0.8.4. Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis ClinicalTrials.gov)	PRAWDA	
0.8.5. Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, ang. GSK Clinical Study Register record)	FAŁSZ	
0.8.6. „Szara literatura” (np. niepublikowane prace)	FAŁSZ	
0.8.7. Abstrakty konferencyjne dot. badania	FAŁSZ	
0.8.8. Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, rakiet zatwierdzenia leku)	FAŁSZ	
0.8.9. Wniosek do komisji etyki badań	FAŁSZ	
0.8.10. Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	FAŁSZ	
0.8.11. Osobista komunikacja z badaczem	FAŁSZ	
0.8.12. Osobista komunikacja ze sponsorem	FAŁSZ	

DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Y	
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Y	
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	N	
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?	ND	
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji		
Efekt przypisania do interwencji (ang. <i>Intention-to-treat</i>)		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej interwencji w trakcie badania?	N	
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	N	
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Y	
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał zaznaczonego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka Part.1	Niskie	
Ocena ryzyka Part.2	Niskie	
Ocena ryzyka	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?	ND	
Efekt wynikający z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (ang. <i>Per-protocol</i>)		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		
2.2. Czy opiekunowie i osoby przeprowadzające interwencje były świadome interwencji przydzielonych uczestnikom w trakcie badania?		

2.3. <u>Jeśli odpowiedź na 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy ważne interwencje nieobjęte protokołem były zrównoważone w grupach interwencyjnych?		
2.4. [Jeśli dotyczy:] Czy wystąpiły uchybienia w realizacji interwencji, które mogły mieć wpływ na jej wynik?		
2.5. [Jeśli dotyczy:] Czy doszło do nieprzestrzegania wyznaczonego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki uczestników?		
2.6. Jeśli odpowiedź na 2.3 była N/PN albo odpowiedź na 2.4 lub 2.5 była T/TP/BI: Czy zastosowano odpowiednią analizę w celu oszacowania wpływu stosowania się do interwencji?		
Ocena ryzyka błędu	NA	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek błędu wynikającego z odstępstw od zamierzonych interwencji?		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
3.1. Czy dane do analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Y	
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1 była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2 była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości??		
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?	ND	
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	N	
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić pomiędzy grupami?	N	
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	N	
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była T/PT/BI</u> : czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?	N	

DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	Y	
5.2 Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	N	
5.3 Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z wielu możliwych analiz danych?	N	
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?	ND	
Y – tak; PY – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; NI – brak informacji; NA – nie dotyczy.		
Ocena ryzyka błędu systematycznego: odpowiedzi na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, natomiast odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów innych pytań, nie stosuje się formatowania.		

Tabela 44. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Pollock 2019

Raport z oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Szczegóły badania		
0.1.1. Referencja	10.1016/S2213-8587(19)30086-5	
0.1.2 Akronim badania w ramach analizy	DELIGHT - Pollock-2019	
Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen	Ocena	Komentarz
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie	
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji		
ITT	Niskie	
PP	NA	
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	Niskie	
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie	
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie	
Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu		
Wynik oceny	Niskie	
Opcjonalnie: Jakie jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?	ND	
Kryteria ogólnej oceny ryzyka błędu systematycznego		
Niskie ryzyko błędu	Ocena się, że badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich domenach w odniesieniu do tego wyniku.	
Pewne zastrzeżenia	Ocena się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku, ale nie wiąże się z wysokim ryzykiem stroniczości w żadnej z domen.	
Wysokie ryzyko błędu	Ocena się, że badanie jest obarczone wysokim ryzykiem błędu w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku.	
	lub	
	Ocena się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w odniesieniu do wielu domen w sposób, który znacznie obniża zaufanie do wyniku.	
Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB-2)		
0.2. Projekt badania		
0.2.1 Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	PRAWDA	
0.2.2 Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	FAŁSZ	
0.2.3 Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grup) z indywidualną randomizacją	FAŁSZ	
0.3. Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
0.3.1 Interwencja	Dapagliflozyna (10 mg) w monoterapii lub w połączeniu z saksagliptyną (2,5 mg)	
0.3.2 Komparator	Placebo	

0.4. Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
0.4.1. Odpowiedź	Zmiana stosunku albuminy do kreatyniny w moczu (UACR)	
0.5. Określ oceniany wynik liczbowy:		
W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 (95%CI: 0,83; 2,77) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
0.5.1. Odpowiedź	Dapagliflozyna -21.0% (95% CI -34.1 do -5.2), p=0.011 Dapagliflozyna-saksagliptyna -38.0% (95% CI -48.2 do -25.8), p<0.0001	
0.6. Jeśli celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku ...?		
0.6.1. do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia, ang. <i>the 'intention-to-treat' effect, ITT effect</i>)	PRAWDA	
0.6.2. do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem, ang. <i>the 'per-protocol' effect, PP effect</i>)	FAŁSZ	
0.7. Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przynajmniej jedno musi być sprawdzone):		
0.7.1. stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	FAŁSZ	
0.7.2. niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	FAŁSZ	
0.7.3. nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	FAŁSZ	
0.8. Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
0.8.1. Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania	PRAWDA	
0.8.2. Protokół badania	PRAWDA	
0.8.3. Plan analizy statystycznej (ang. <i>statistical analysis plan, SAP</i>)	PRAWDA	
0.8.4. Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis ClinicalTrials.gov)	PRAWDA	
0.8.5. Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, ang. <i>GSK Clinical Study Register record</i>)	FAŁSZ	
0.8.6. „Szara literatura” (np. niepublikowane prace)	FAŁSZ	
0.8.7. Abstrakty konferencyjne dot. badania	FAŁSZ	
0.8.8. Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, rakiet zatwierdzenia leku)	FAŁSZ	
0.8.9. Wniosek do komisji etyki badań	FAŁSZ	
0.8.10. Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	FAŁSZ	
0.8.11. Osobista komunikacja z badaczem	FAŁSZ	
0.8.12. Osobista komunikacja ze sponsorem	FAŁSZ	
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Y	

1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Y	
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	N	
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?	ND	
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji		
Efekt przypisania do interwencji (ang. <i>Intention-to-treat</i>)		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej interwencji w trakcie badania?	N	
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	N	
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Y	
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał zaznaczonego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka Part.1	Niskie	
Ocena ryzyka Part.2	Niskie	
Ocena ryzyka	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?	ND	
Efekt wynikający z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (ang. <i>Per-protocol</i>)		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		
2.2. Czy opiekunowie i osoby przeprowadzające interwencje były świadome interwencji przydzielonych uczestnikom w trakcie badania?		
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy ważne interwencje nieobjęte protokołem były zrównoważone w grupach interwencyjnych?		
2.4. [Jeśli dotyczy:] Czy wystąpiły uchybienia w realizacji interwencji, które mogły mieć wpływ na jej wynik?		

2.5. [Jeśli dotyczy:] Czy doszło do nieprzestrzegania wyznaczonego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki uczestników?		
2.6. Jeśli odpowiedź na 2.3 była N/PN albo odpowiedź na 2.4 lub 2.5 była T/TP/BI: Czy zastosowano odpowiednią analizę w celu oszacowania wpływu stosowania się do interwencji?		
Ocena ryzyka błędu	NA	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek błędu wynikającego z odstępstw od zamierzonych interwencji?		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
3.1. Czy dane do analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Y	
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1 była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2 była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości??		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?	ND	
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	N	
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić pomiędzy grupami?	N	
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	N	
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była T/PT/BI: czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?	N	
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz

5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Y	
5.2 Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	N	
5.3 Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z wielu możliwych analiz danych?	N	
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?	ND	
Y – tak; PY – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; NI – brak informacji; NA – nie dotyczy.		
Ocena ryzyka błędu systematycznego: odpowiedzi na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stroniczości, natomiast odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stroniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów innych pytań, nie stosuje się formatowania.		

Tabela 45. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Wiviott 2019

Raport z oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Szczegóły badania		
0.1.1. Referencja	10.1056/NEJMoa1812389	
0.1.2 Akronim badania w ramach analizy	DECLARE-TIMI 58 - Wiviott-2019	
Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen	Ocena	Komentarz
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie	
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji		
ITT	Zastrzeżenia	
PP	NA	
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	Niskie	
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie	
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie	
Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu		
Wynik oceny	Zastrzeżenia	
Opcjonalnie: Jakiek jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?	ND	
Kryteria ogólnej oceny ryzyka błędu systematycznego		
Niskie ryzyko błędu	Ocena się, że badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich domenach w odniesieniu do tego wyniku.	
Pewne zastrzeżenia	Ocena się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku, ale nie wiąże się z wysokim ryzykiem stronniczości w żadnej z domen.	
Wysokie ryzyko błędu	Ocena się, że badanie jest obarczone wysokim ryzykiem błędu w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku.	
	lub	
	Ocena się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w odniesieniu do wielu domen w sposób, który znacznie obniża zaufanie do wyniku.	
Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB-2)		
0.2. Projekt badania		
0.2.1 Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	PRAWDA	
0.2.2 Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	FAŁSZ	
0.2.3 Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grup) z indywidualną randomizacją	FAŁSZ	
0.3. Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
0.3.1 Interwencja	Dapagliflozyna 10 mg	

0.3.2 Komparator		Placebo
0.4. Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
0.4.1. Odpowiedź	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE) oraz złożone zdarzenie obejmujące zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizację z powodu niewydolności serca	
0.5. Określ oceniany wynik liczbowy:		
W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 (95%CI: 0,83; 2,77) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
0.5.1. Odpowiedź	HR MACE = 0.93 (95% CI, 0.84-1.03) P=0.17 HR dla zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca = 0.83; 95% CI, 0.73-0.95; P=0.005	
0.6. Jeśli celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku ...?		
0.6.1. do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia, ang. <i>the 'intention-to-treat' effect, ITT effect</i>)	PRAWDA	
0.6.2. do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem, ang. <i>the 'per-protocol' effect, PP effect</i>)	FAŁSZ	
0.7. Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przynajmniej jedno musi być sprawdzone):		
0.7.1. stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	FAŁSZ	
0.7.2. niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	FAŁSZ	
0.7.3. nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	FAŁSZ	
0.8. Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
0.8.1. Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania	PRAWDA	
0.8.2. Protokół badania	PRAWDA	
0.8.3. Plan analizy statystycznej (ang. <i>statistical analysis plan, SAP</i>)	PRAWDA	
0.8.4. Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis ClinicalTrials.gov)	PRAWDA	
0.8.5. Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, ang. <i>GSK Clinical Study Register record</i>)	FAŁSZ	
0.8.6. „Szara literatura” (np. niepublikowane prace)	FAŁSZ	
0.8.7. Abstrakty konferencyjne dot. badania	FAŁSZ	
0.8.8. Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, rakiet zatwierdzenia leku)	FAŁSZ	
0.8.9. Wniosek do komisji etyki badań	FAŁSZ	
0.8.10. Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	FAŁSZ	
0.8.11. Osobista komunikacja z badaczem	FAŁSZ	
0.8.12. Osobista komunikacja ze sponsorem	FAŁSZ	
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz

1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Y	
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Y	
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	N	
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?	ND	
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji		
Efekt przypisania do interwencji (ang. <i>Intention-to-treat</i>)		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej interwencji w trakcie badania?	pY	Kwasica ketonowa u chorych na cukrzycę występowała częściej w grupie przyjmującej dapagliflozynę niż placebo (0,3% vs. 0,1%, $p = 0,02$). Ponadto infekcje narządów płciowych prowadzące do przerwania leczenia lub uznane za poważne zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie przyjmującej dapagliflozynę (0,9% vs. 0,1%, $p < 0,001$). Mogło to potencjalnie skłonić uczestników do wywnioskowania, jaką interwencję im przypisano.
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	pY	Podobnie jak w przypadku pacjentów, obserwacje działań niepożądanych mogły umożliwić opiekunom i osobom dostarczającym interwencje wywnioskowanie, jakie leczenie otrzymywali pacjenci.
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.2 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	NI	
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Y	
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał zaznaczonego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka Part.1	Zastrzeżenia	
Ocena ryzyka Part.2	Niskie	
Ocena ryzyka	Zastrzeżenia	

Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?	ND	
Efekt wynikający z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (ang. <i>Per-protocol</i>)		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		
2.2. Czy opiekunowie i osoby przeprowadzające interwencje były świadome interwencji przydzielonych uczestnikom w trakcie badania?		
2.3. Jeśli odpowiedź na 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy ważne interwencje nieobjęte protokołem były zrównoważone w grupach interwencyjnych?		
2.4. [Jeśli dotyczy:] Czy wystąpiły uchybienia w realizacji interwencji, które mogły mieć wpływ na jej wynik?		
2.5. [Jeśli dotyczy:] Czy doszło do nieprzestrzegania wyznaczonego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki uczestników?		
2.6. Jeśli odpowiedź na 2.3 była N/PN albo odpowiedź na 2.4 lub 2.5 była T/TP/BI: Czy zastosowano odpowiednią analizę w celu oszacowania wpływu stosowania się do interwencji?		
Ocena ryzyka błędu	NA	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek błędu wynikającego z odstępstw od zamierzonych interwencji?		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
3.1. Czy dane do analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	pY	Pomimo tego, że niektórzy pacjenci przerwali leczenie, niski odsetek wycofania zgody i utraty kontaktu sugeruje, że wyniki zostały prawdopodobnie zebrane dla znacznej większości zrandomizowanych pacjentów.
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1 była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2 była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości??		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?	ND	
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	pN	
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić pomiędzy grupami?	pN	

4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	N	
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była T/PT/BI</u> : czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?	pN	
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	Y	
5.2 Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	N	
5.3 Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z wielu możliwych analiz danych?	N	
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?	ND	
Y – tak; PY – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; NI – brak informacji; NA – nie dotyczy.		
Ocena ryzyka błędu systematycznego: odpowiedzi na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, natomiast odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów innych pytań, nie stosuje się formatowania.		

Tabela 46. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Zinman 2015

Raport z oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Szczegóły badania		
0.1.1. Referencja	10.1056/NEJMoa1504720	
0.1.2 Akronim badania w ramach analizy	EMPA-REG-OUTCOME - Zinman-2015	
Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen	Ocena	Komentarz
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie	
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji		
ITT	Niskie	
PP	NA	
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	Niskie	
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie	
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie	
Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu		
Wynik oceny	Niskie	
Opcjonalnie: Jakie jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?	ND	
Kryteria ogólnej oceny ryzyka błędu systematycznego		
Niskie ryzyko błędu	Ocena się, że badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich domenach w odniesieniu do tego wyniku.	
Pewne zastrzeżenia	Ocena się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku, ale nie wiąże się z wysokim ryzykiem stronniczości w żadnej z domen.	
Wysokie ryzyko błędu	Ocena się, że badanie jest obarczone wysokim ryzykiem błędu w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku.	
	lub	
	Ocena się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w odniesieniu do wielu domen w sposób, który znacznie obniża zaufanie do wyniku.	
Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB-2)		
0.2. Projekt badania		
0.2.1 Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	PRAWDA	
0.2.2 Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	FAŁSZ	
0.2.3 Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grup) z indywidualną randomizacją	FAŁSZ	
0.3. Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
0.3.1 Interwencja	Empagliflozyna (10 lub 25 mg)	
0.3.2 Komparator	Placebo	

0.4. Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
0.4.1. Odpowiedź	Czas do wystąpienia któregośkolwiek z następujących: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niepowodujący zgonu zawał mięśnia sercowego lub niepowodujący zgonu udar	
0.5. Określ oceniany wynik liczbowy:		
W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 (95%CI: 0,83; 2,77) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
0.5.1. Odpowiedź	HR = 0.86 (95.02% CI, 0.74–0.99) P=0.04	
0.6. Jeśli celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku ...?		
0.6.1. do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia, ang. <i>the 'intention-to-treat' effect, ITT effect</i>)	PRAWDA	
0.6.2. do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem, ang. <i>the 'per-protocol' effect, PP effect</i>)	FAŁSZ	
0.7. Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przynajmniej jedno musi być sprawdzone):		
0.7.1. stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	FAŁSZ	
0.7.2. niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	FAŁSZ	
0.7.3. nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	FAŁSZ	
0.8. Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
0.8.1. Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania	PRAWDA	
0.8.2. Protokół badania	PRAWDA	
0.8.3. Plan analizy statystycznej (ang. <i>statistical analysis plan, SAP</i>)	PRAWDA	
0.8.4. Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis ClinicalTrials.gov)	PRAWDA	
0.8.5. Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, ang. <i>GSK Clinical Study Register record</i>)	FAŁSZ	
0.8.6. „Szara literatura” (np. niepublikowane prace)	FAŁSZ	
0.8.7. Abstrakty konferencyjne dot. badania	FAŁSZ	
0.8.8. Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, rakiet zatwierdzenia leku)	FAŁSZ	
0.8.9. Wniosek do komisji etyki badań	FAŁSZ	
0.8.10. Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	FAŁSZ	
0.8.11. Osobista komunikacja z badaczem	FAŁSZ	
0.8.12. Osobista komunikacja ze sponsorem	FAŁSZ	
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Y	

1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Y	
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	N	
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?	ND	
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji		
Efekt przypisania do interwencji (ang. <i>Intention-to-treat</i>)		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej interwencji w trakcie badania?	N	
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	N	
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Y	
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał zaznaczonego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka Part.1	Niskie	
Ocena ryzyka Part.2	Niskie	
Ocena ryzyka	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?	ND	
Efekt wynikający z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (ang. <i>Per-protocol</i>)		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		
2.2. Czy opiekunowie i osoby przeprowadzające interwencje były świadome interwencji przydzielonych uczestnikom w trakcie badania?		
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy ważne interwencje nieobjęte protokołem były zrównoważone w grupach interwencyjnych?		
2.4. [Jeśli dotyczy:] Czy wystąpiły uchybienia w realizacji interwencji, które mogły mieć wpływ na jej wynik?		

2.5. [Jeśli dotyczy:] Czy doszło do nieprzestrzegania wyznaczonego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki uczestników?		
2.6. Jeśli odpowiedź na 2.3 była N/PN albo odpowiedź na 2.4 lub 2.5 była T/TP/BI: Czy zastosowano odpowiednią analizę w celu oszacowania wpływu stosowania się do interwencji?		
Ocena ryzyka błędu	NA	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek błędu wynikającego z odstępstw od zamierzonych interwencji?		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
3.1. Czy dane do analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Y	
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1 była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2 była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości??		
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?	ND	
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	N	
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić pomiędzy grupami?	N	
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	N	
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była T/PT/BI:</u> czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?	N	
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz

5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Y	
5.2 Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	N	
5.3 Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z wielu możliwych analiz danych?	N	
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?	ND	
Y – tak; PY – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; NI – brak informacji; NA – nie dotyczy.		
Ocena ryzyka błędu systematycznego: odpowiedzi na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stroniczości, natomiast odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stroniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów innych pytań, nie stosuje się formatowania.		

Diaflox® (dapagliflozyna) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi
w przewlekłej chorobie nerek u pacjentów dorosłych

13.5.2 Ocena jakości przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 47. Zestawienie ocen w skali AMSTAR-2 dla przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Przeglądu systematycznego Tytuł przeglądu systematycznego	1	2	3	4	5	6	7	8	9 RCT	9 nie-RCT	10	11 RCT	11 nie-RCT	12	13	14	15	16	Końcowa ocena
[Neuen-2019] [SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis.]	T	T	N	CT	T	T	N	T	T	ND	N	T	ND	T	T	T	N	T	Umiarkowana
<i>Komentarz:</i> <i>Krytyczne słabe strony:</i> brak <i>Nie-krytyczne słabe strony:</i> Ze względu na małą liczbę badań włączonych do przeglądu, autorzy nie ocenili prawdopodobieństwa błędu systematycznego publikacji (publication bias). Jednocześnie nie podano listy wykluczonych badań z przyczynami wykluczenia.																			
[Dekkers-2018] [Effects of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and Stages 3b-4 chronic kidney disease.]	T	N	N	N	N	N	N	CT	N	ND	N	T	ND	N	N	T	N	T	Krytycznie niska
<i>Komentarz:</i> <i>Krytyczne słabe strony:</i> Brak protokołu badania, a tym samym wszystkich kluczowych elementów przeglądu systematycznego, w tym kompleksowej strategii wyszukiwania literatury, kryteriów włączenia/wyłączenia itp. Brak oceny ryzyka błędu systematycznego zarówno badań włączonych, jak i całej publikacji. <i>Nie-krytyczne słabe strony:</i>																			
[Lin 2025]	T	T	T	T	T	T	N	T	T	ND	N	T	ND	T	T	T	T	T	Umiarkowana
<i>Komentarz:</i>																			

Comparison of the renal outcomes of novel antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes with chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials]	<i>Krytycznie słabe strony: brak przedstawionej listy badań wykluczonych w drodze przeglądu systematycznego</i> <i>Nie-krytyczne słabe strony: Nie przedstawiono źródeł finansowania poszczególnych włączonych badań</i>	
Pytania*: Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO? Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem oraz czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu? Czy zastosowano kompleksową strategię wyszukiwania literatury? Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu? Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? Czy przedstawiono informacje na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników? Czy wzięto pod uwagę ryzyko błędu dla poszczególnych badań w ramach interpretacji/omówienia wyników przeglądu? Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i omówiono zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników? Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu systematycznego publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu? <i>* Pytania pogrubione odnoszą się do siedmiu obszarów uznawanych za „krytyczne” ze względu na ich wpływ na ważność przeglądu.</i>		

Diafrix® (*dapagliflozyna*) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi
w przewlekłej chorobie nerek u pacjentów dorosłych

Kryteria końcowej oceny jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	
WYSOKA	Przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań. <i>Brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową.</i>
UMIARKOWANA	Przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań. <i>Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową. Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej.</i>
NISKA	Przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań. <i>Jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych.</i>
KRYTYCZNIE NISKA	Nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań. <i>Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie kluczowej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych.</i>

13.5.3 Ocena jakości badań obserwacyjnych włączonych do analizy

Tabela 48. Ocena jakości badań obserwacyjnych włączonych do analizy według kwestionariusza NOS

Pytanie	Crabtree 2021	Edmonston 2024	Lin 2019	Nakhleh 2024	Svensson 2024	Tangri 2024	Bonnesen 2025
CZĘŚĆ 1: DOBÓR PACJENTÓW							
1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik	w pewnym stopniu reprezentuje przeciętnego chorego w populacji generalnej*	w sposób właściwy reprezentuje przeciętnego chorego w populacji generalnej*	wyselekcjonowana grupa użytkowników, np. pielęgniarzy, wolontariusze	w sposób właściwy reprezentuje przeciętnego chorego w populacji generalnej*	w sposób właściwy reprezentuje przeciętnego chorego w populacji generalnej*	brak opisu pochodzenia kohorty	w sposób właściwy reprezentuje przeciętnego chorego w populacji generalnej*
2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik	brak opisu	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*	brak opisu	brak opisu	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*

3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*	wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*	wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*	wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*	wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*	wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*	wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania	tak*	tak*	tak*	tak*	nie	tak*	tak*
Ocena	3 / 4	4 / 4	3 / 4	3 / 4	3 / 4	3 / 4	4 / 4
CZĘŚĆ 2: CZYNNIKI ZAKŁÓCAJĄCE							
1. Czy grupa kontrolna była porównywalna pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	-	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem najważniejszych czynników zakłócających*	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem najważniejszych czynników zakłócających*	-	-	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem najważniejszych czynników zakłócających*	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem najważniejszych czynników zakłócających*
	-	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających*	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających*	-	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających*	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających*	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających*
Ocena	0 / 2	2 / 2	2 / 2	0 / 2	1 / 2	2 / 2	2 / 2

CZĘŚĆ 3: OCENA EFEKTÓW ZDROWOTNYCH							
1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	łączenie rekordów (ang. record linkage)*	tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*	łączenie rekordów (ang. record linkage)*	tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*	łączenie rekordów (ang. record linkage)*	tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*	łączenie rekordów (ang. record linkage)*
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	tak*	tak*	tak*	tak*	tak*	tak*	tak*
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie <80% lub brak opisu pacjentów utraconych z badania	brak informacji	odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie <80% lub brak opisu pacjentów utraconych z badania	odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie <80% lub brak opisu pacjentów utraconych z badania	odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie <80% lub brak opisu pacjentów utraconych z badania	odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie <80% lub brak opisu pacjentów utraconych z badania	odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie <80% lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
Ocena	2 / 3	2 / 3	2 / 3	2 / 3	2 / 3	2 / 3	2 / 3
Końcowa ocena badania	5 / 9	8 / 9	7 / 9	5 / 9	6 / 9	7 / 9	8 / 9

Diaflox® (dapagliflozyna) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi w przewlekłej chorobie nerek u pacjentów dorosłych

13.6 Charakterystyka badań RCT włączonych do analizy

Tabela 49 Charakterystyka badania DECLARE-TIMI 58 [Wiviott 2019]

DECLARE-TIMI 58 Wiviott, 2019 [6] Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes
METODYKA
Randomizowane, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe badanie kliniczne kontrolowane placebo (faza 3) Cel badania: Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego dapagliflozyny w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 Opis metody randomizacji: Zastosowano randomizację w stosunku 1:1 do grupy dapagliflozyny 10 mg lub placebo, z użyciem centralnego, komputerowo generowanego systemu przydziału. Zaślepienie: tak Opis metody zaślepienia: podwójne zaślepienie, brak szczegółowego opisu metody Opis utraty chorych z badania: Z 17 160 początkowo zrandomizowanych uczestników, 3962 pacjentów po randomizacji nie kontynuowało uczestnictwa w badaniu. Odsetek rezygnacji był analogiczny w obu grupach (21,1% w grupie z dapagliflozyną, 25,1% w grupie placebo) Jakość badania: RoB-2 - niskie ryzyko błędu Wyniki dla populacji: ITT Klasyfikacja AOTMiT: IIA Źródło finansowania: AstraZeneca Liczba ośrodków: 882 (33 kraje) Okres badania: 4,2 lata (2013-2017 rok) Okres obserwacji: 4,2 lata Analiza statystyczna: W badaniu zastosowano analizę przeżycia metodą Kaplana-Meiera oraz model regresji Coxa. Do oceny różnic między grupami użyto testów non-inferiority i superiority z poziomem istotności 0,05. Podejście do testowania hipotezy: superiority (non-inferiority dla MACE)
POPULACJA
Kryteria włączenia: + Uzyskanie świadomej zgody pacjenta przed wykonaniem jakichkolwiek procedur badania (w tym okresu wstępnego). + Rozpoznanie cukrzycy typu 2. + Wiek ≥ 40 lat. + Wysokie ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego (CV), zdefiniowane jako: + potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa (szczegóły w Załączniku E), lub + brak rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej, ale obecność co najmniej dwóch czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oprócz T2DM, tj.: + wiek >55 lat u mężczyzn lub >60 lat u kobiet oraz + co najmniej jeden z poniższych czynników dodatkowych: + dyslipidemia, + nadciśnienie tętnicze, + palenie tytoniu. + Kobiety w wieku rozrodczym (WOCBP, ang. <i>Women of Childbearing Potential</i>) muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji przez cały okres trwania badania i przez 4 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki. + WOCBP muszą mieć negatywny wynik testu ciążowego w moczu. Do grupy tej zalicza się wszystkie kobiety po rozpoczęciu miesiączkowania, które nie przeszły skutecznej sterylizacji chirurgicznej. + WOCBP muszą być gotowe do stosowania medycznie akceptowanej metody antykoncepcji, uznanej przez badacza za wiarygodną. + Do grupy tej nie zalicza się kobiet po menopauzie ani tych, które przeszły trwałą sterylizację chirurgiczną (np. histerektomia, obustronna podwiązanie jajowodów, obustronna ooforektomia). + Poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c) co najmniej 6,5%, ale poniżej 12,0%. + Klirens kreatyniny wynoszący ≥ 60 ml/min. Kryteria wyłączenia: Stosowanie poniższych leków: + aktualne lub niedawne (w ciągu ostatnich 24 miesięcy) leczenie pioglitazonem i/lub stosowanie pioglitazonu przez ≥ 2 lata w dowolnym momencie,

- + aktualne lub niedawne (w ciągu ostatnich 12 miesięcy) leczenie rozyglitazonem,
 - + wcześniejsze leczenie jakimkolwiek inhibitorem SGLT2,
 - + aktualne przewlekłe leczenie (≥ 30 kolejnych dni) steroidami w dawce równoważnej prednizolonowi ≥ 10 mg/dobę (np. betametazon $\geq 1,2$ mg, deksametazon $\geq 1,5$ mg, hydrokortyzon ≥ 40 mg).
- Ostry incydent sercowo-naczyniowy (np. ostry zespół wieńcowy, przemijający atak niedokrwienny [TIA], udar mózgu, rewaskularyzacja, zdekompensovana niewydolność serca, utrwalona tachykardia) w okresie < 8 tygodni przed randomizacją. Pacjenci z przebyłym ostrym incydem sercowo-naczyniowym mogą być włączeni do okresu wstępnego, o ile randomizacja nie nastąpi wcześniej niż 8 tygodni po zdarzeniu.
- Ciężenie tętnicze skurczowe > 180 mmHg lub rozkurczowe > 100 mmHg w momencie randomizacji.
- Rozpoznanie cukrzycy typu 1, cukrzycy monogenowej (MODY) lub wtórnej cukrzycy.
- Wywiad w kierunku raka pęcherza moczowego lub radioterapii w obrębie podbrzusza lub miednicy w dowolnym momencie życia.
- Wywiad w kierunku innych nowotworów złośliwych w okresie ostatnich 5 lat (z wyjątkiem skutecznie leczonych raków skóry niebędących czerniakiem).
- Przewlekłe zapalenie pęcherza moczowego i/lub nawracające zakażenia dróg moczowych (≥ 3 epizody w ciągu ostatniego roku).
- Jakikolwiek stan kliniczny, który według oceny badacza może uniemożliwić uczestnictwo pacjenta w badaniu, w tym m.in. ciężka niewydolność serca (klasa IV wg NYHA) lub inne istotne choroby układu sercowo-naczyniowego, choroby pozasercowe, takie jak aktywny nowotwór (z wyjątkiem raka podstawokomórkowego skóry), marskość wątroby, przewlekła choroba płuc czy ciężka choroba autoimmunologiczna oraz/lub stan kliniczny z prawdopodobnym zgonem w ciągu 5 lat.
- + Ciąża lub karmienie piersią.
 - + Udział w planowaniu lub prowadzeniu badania (dotyczy pracowników lub przedstawicieli sponsora – AstraZeneca [AZ], Bristol-Myers Squibb [BMS], ośrodka Hadassah, organizacji Thrombolysis in Myocardial Infarction [TIMI] – lub personelu ośrodka badawczego).
 - + Uczestnictwo w poprzedniej randomizacji w ramach tego samego badania.
 - + Aktywny udział w innym badaniu klinicznym, obejmującym produkt badany (IP) lub urządzenie badawcze.
 - + Pacjenci z ryzykiem niskiej zgodności z protokołem badania lub leczeniem w okresie wstępnym („run-in”), tj. osoby z przewidywaną niską zgodnością terapeutyczną (zdefiniowaną jako 80–120%, chyba że badacz uzna inną wartość za dopuszczalną).
 - + W przypadku gdy badacz uzna, że pacjent nie będzie w stanie przestrzegać protokołu lub tolerować badanego leczenia, pacjent nie powinien zostać zrandomizowany i może być rozważony jako niekwalifikujący się po okresie „run-in”.
 - + Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR) < 60 ml/min/1,73 m².
 - + Pacjenci będą wykluczani z udziału w badaniu w trakcie okresu wstępnego („run-in”) i nie powinni być randomizowani, jeżeli w wynikach badań laboratoryjnych lub obserwacji podczas rekrutacji i oceny wstępnej stwierdzono:
 - + Stężenie HbA1c $\geq 12\%$ lub $< 6,5\%$.
 - + Aktywność aminotransferaz (AST lub ALT) > 3 -krotność górnej granicy normy (ULN) lub stężenie bilirubiny całkowitej $> 2,5 \times$ ULN.
 - + Klirens kreatyniny (CrCl) < 60 ml/min, obliczony według wzoru Cockcrofta-Gaulta.
 - + Obecność krwi w moczu (hematuria) potwierdzona badaniem mikroskopowym podczas wizyty kwalifikacyjnej (Wizyta 1), bez możliwości do ustalenia wytłumaczenia według oceny badacza.
 - + W przypadku rozpoznania raka pęcherza moczowego pacjent nie kwalifikuje się do udziału w badaniu.
 - + Jakikolwiek powód, dla którego badacz uzna, że pacjent prawdopodobnie nie będzie przestrzegać zaleceń dotyczących leczenia badanym produktem lub protokołu badania.

Charakterystyka populacji:

Charakterystyka	Dapagliflozyna (N = 8582)	Placebo (N = 8578)
Wiek	63,9 $\pm$ 6,8	64,0 $\pm$ 6,8
Płeć: kobiety, n (%)	3171 (36,9)	3251 (37,9)
Rasa		
Kaukaska	6843 (79,7)	6810 (79,4)
Czarna	295 (3,4)	308 (3,6)
Azjatycka	1148 (13,4)	1155 (13,5)
Inna	296 (3,4)	305 (3,6)
Region, n. (%)		
Ameryka Północna	2737 (31,9)	2731 (31,8)
Europa	3806 (44,3)	3823 (44,6)
Ameryka Łacińska	946 (11,0)	931 (10,9)
Azja-Pacyfik	1093 (12,7)	1093 (12,7)

BMI	32,1±6,0	32,0±6,1
Średni czas trwania T2DM, mediana (IGR) [lata]	11,0 (6,0–16,0)	10,0 (6,0–16,0)
Hemoglobina glikowana, %	8,3±1,2	8,3±1,2
SBP [mm Hg]	135,1±15,3	134,8±15,5
eGFR [ml/min/1.73 m ²]	85.4±15.8	85.1±16.0
Ustalona miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa, n. (%)	3474 (40.5)	3500 (40.8)
Historia choroby niedokrwiennej serca, n (%)	2824 (32,9)	2834 (33,0)
Historia choroby tętnic obwodowych, n (%)	522 (6,1)	503 (5,9)
Historia chorób naczyniowo-mózgowych, n (%)	653 (7,6)	648 (7,6)
Historia niewydolności serca — n. (%)	852 (9,9)	872 (10,2)
Leczenie obniżające poziom glukozy, n (%)		
Insulina	3567 (41,6)	3446 (40,2)
Metformina	7020 (81,8)	7048 (82,2)
Sulfonylomocznik	3615 (42,1)	3707 (43,2)
DPP-4	1418 (16,5)	1470 (17,1)
GLP-1	397 (4,6)	353 (4,1)
Leczenie kardiologiczne, n (%)		
leki przeciwplatekcyjne	5245 (61,1)	5242 (61,1)
ACEi lub ARB	6977 (81,3)	6973 (81,3)
Beta-blokery	4498 (52,4)	4532 (52,8)
Statyny lub ezetymib	6432 (74,9)	6436 (75,0)
Diuretyki	3488 (40,6)	3479 (40,6)
Wartości typu „plus-minus” to średnie ± odchylenie standardowe (SD). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w cechach wyjściowych. Procenty mogą nie sumować się do 100 z powodu zaokrągleń. ACE oznacza konwertazę angiotensyny; ARB – bloker receptora angiotensyny, DPP-4 – dipeptydylopeptydazę 4; GLP-1 – glukagonopodobny peptyd 1; IQR – rozstęp międzykwartylowy. †Rasa została zgłoszona przez pacjenta. ‡Wskaźnik masy ciała (BMI) - masa ciała w kilogramach podzielona przez kwadrat wzrostu w metrach.		
INTERWENCJA		
Interwencja: Dapagliflozyna (10mg)		
Komparator: Placebo		
PUNKTY KOŃCOWE		
Pierwszorzędowe: Złożony punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa: wystąpienie MACE (zgon sercowo-naczyniowy, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienno mózgu; czas do pierwszego zdarzenia). Złożony punkt końcowy dotyczący skuteczności: wystąpienie MACE (zgon sercowo-naczyniowy, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienno mózgu), zgon sercowo-naczyniowy lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca. Drugorzędowe: + Złożony nerkowy punkt końcowy (spadek eGFR o ≥40% względem wartości wyjściowej do poziomu <60 ml/min/1,73 m², rozwój schyłkowej niewydolności nerek (ESKD), zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych). + Zgon z jakiegokolwiek przyczyny. + Hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF). + Złożony punkt końcowy obejmujący: zgon sercowo-naczyniowy, zawał mięśnia sercowego (MI), udar niedokrwienno mózgu, hospitalizację z powodu niewydolności serca, niestabilnej dławicy piersiowej lub hospitalizację związaną z rewaskularyzacją. + Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej.		

Tabela 50. Charakterystyka badania DIAMOND [Cherney 2020]

DIAMOND – na podstawie publikacji Cherney 2020 [42] Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial	
METODYKA	
Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie kliniczne typu crossover Cel badania: Ocena wpływu inhibitora SGLT2 – dapagliflozyny – na białkomocz u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) bez cukrzycy. Opis metody randomizacji: 1:1, z użyciem systemu interaktywnej odpowiedzi internetowej (IBM Clinical Development Merge), blokowa (rozmiar bloku: 4). Zaślepianie: podwójne – pacjenci, badacze i personel badania byli zaślepieni; placebo i dapagliflozyna były identyczne wizualnie. Opis metody zaślepienia: Wszystkie osoby zaangażowane w badanie (pacjenci, badacze, personel) były zaślepiene. Leki (placebo i dapagliflozyna) były identyczne pod względem wyglądu i opakowania. Nie było sytuacji wymagających odślepienia. Opis utraty chorych z badania: jeden uczestnik przerwał udział w trakcie pierwszego okresu leczenia (w którym stosowanym leczeniem była dapagliflozyna) i nie przeszedł do drugiego okresu leczenia. Jakość badania: niskie ryzyko błędów Wyniki dla populacji: ITT Klasyfikacja AOTMIT: IIA. Źródło finansowania: AstraZeneca Liczba ośrodków: 6 ośrodków w Kanadzie, Malezji i Holandii. Okres badania: 22 listopada 2017 – 5 kwietnia 2019. Czas obserwacji: 6 tygodni leczenia + 6 tygodni wash-out + 6 tygodni drugiego leczenia + follow-up. Analiza statystyczna: + Model: mieszany model regresji liniowej z efektami losowymi (pacjent) i stałymi (leczenie, okres). + Moc statystyczna: 80% przy $\alpha=0,05$ do wykrycia 25% redukcji białkomoczu. + Oprogramowanie: SAS 9.4. + Dodatkowe analizy: podgrupy, analizy wrażliwości, brak korekty na wielokrotne porównania Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>	
POPULACJA	
Kryteria włączenia: + Wiek ≥ 18 i ≤ 75 lat + Rozpoznanie nefropatii IgA, ogniskowego segmentalnego stwardnienia kłębuszków nerkowych (focal segmental glomerulosclerosis, FSGS) lub nefropatii błoniastej (membranous nephropathy). Potwierdzenie rozpoznania biopsją nie jest warunkiem koniecznym udziału w tym badaniu. + Wydalanie białka z moczem >300 mg/g i ≤ 3500 mg/g w dobowej zbiórce moczu. + eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m². + Stabilna dawka inhibitora ACE (ACEi) lub ARB przez co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją. + Chęć podpisania świadomej zgody. + Kobiety w wieku rozrodczym: + Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować akceptowalną metodę antykoncepcji, aby zapobiec ciąży przez cały okres badania oraz do 4 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki leku badanego, w taki sposób, aby zminimalizować ryzyko zajścia w ciążę. + Kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego z surowicy lub moczu (minimalna czułość 25 IU/L lub równoważne jednostki hCG) w przedziale od 0 do 72 godzin przed pierwszą dawką leku badanego. + Kobiety nie mogą karmić piersią. Kryteria wyłączenia: + Rozpoznanie cukrzycy typu 1 lub typu 2. + Wydalanie białka z moczem >3500 mg/dobę. + Autosomalnie dominująca wielotorbielowatość nerek. + Wskazanie do leczenia immunosupresyjnego według oceny lekarza prowadzącego. + Leczenie kortykosteroidami lub lekiem immunosupresyjnym w ciągu ostatnich 6 miesięcy. + Aktywny nowotwór, z wyjątkiem leczonego raka kolczystokomórkowego (squamous cell carcinoma) lub podstawniokomórkowego (basal cell carcinoma) skóry. + Jakikolwiek lek, stan po zabiegu chirurgicznym lub stan chorobowy, który może w istotny sposób zmieniać wchłanianie, dystrybucję, metabolizm lub wydalanie leków, w tym między innymi: Czynna nieswoista choroba zapalna jelit w ciągu ostatnich 6 miesięcy	

Rozległy zabieg chirurgiczny w obrębie przewodu pokarmowego, taki jak gastrektomia, gastroenterostomia lub resekcja jelita
Owrzodzenia przewodu pokarmowego i/lub krwawienie z przewodu pokarmowego lub odbytnicy w ciągu ostatnich 6 miesięcy
Uszkodzenie trzustki lub zapalenie trzustki w ciągu ostatnich 6 miesięcy
Dowody choroby wątroby, określone przez którekolwiek z poniższych:
wartości ALT lub AST przekraczające 3× górną granicę normy (ULN) w trakcie wizyty włączającej,
wywiad encefalopatii wątrobowej,
wywiad żylaków przełyku,
wywiad zespolenia wrotno-czczonego (portocaval shunt);
Dowody na przeszkodę w odpływie moczu lub utrudnione oddawanie moczu podczas wizyty przesiewowej.

- + Wywiad ciężkiej nadwrażliwości na dapagliflozynę lub przeciwwskazania do jej stosowania.
- + Uczestnik, który zdaniem badacza może być zagrożony odwodnieniem lub zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej w stopniu mogącym wpłynąć na interpretację danych dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa.
- + Udział w jakimkolwiek badaniu klinicznym w ciągu 3 miesięcy przed pierwszym podaniem dawki leku badanego.
- + Oddanie lub utrata 400 ml lub więcej krwi w okresie 8 tygodni przed pierwszym podaniem dawki.
- + Wywiad nadużywania narkotyków lub alkoholu w ciągu 12 miesięcy przed podaniem dawki lub dowody takiego nadużywania w badaniach laboratoryjnych wykonanych podczas wizyty przesiewowej.
- + Wywiad nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych lub niechęć do przestrzegania protokołu badania.
- + Jakikolwiek stan pooperacyjny lub chorobowy, który zdaniem badacza może narazić pacjenta na zwiększone ryzyko związane z udziałem w badaniu lub prawdopodobnie uniemożliwić przestrzeganie wymagań badania albo ukończenie badania.
- + Ciąża lub karmienie piersią.
- + Kobiety w wieku rozrodczym, które nie chcą lub nie są w stanie stosować akceptowalnej metody zapobiegania ciąży przez cały okres trwania badania oraz przez 4 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki leku badanego.

Charakterystyka populacji:

Charakterystyka	Placebo → dapagliflozyna (n=26)	Dapagliflozyna → placebo (n=27)
Wiek — lata	51 (16)	52 (10)
Płeć żeńska — liczba pacjentów (%)	8 (31%)	9 (33%)
Płeć męska — liczba pacjentów (%)	18 (69%)	18 (67%)
Pochodzenie etniczne, n (%)		
Azjatyckie	6 (23%)	11 (41%)
Latynoskie	0	2 (7%)
Białe	17 (65%)	12 (44%)
Inne	3 (12%)	2 (7%)
Rozpoznanie PChN, n (%)		
Nefropatia IgA	14 (54%)	11 (41%)
FSGS	3 (12%)	8 (30%)
Nefropatia nadciśnieniowa	4 (15%)	3 (11%)
Inne*	5 (19%)	5 (19%)
Masa ciała (kg), średnia (SD)	79,6 (15,5)	86,2 (24,0)
BMI (kg/m ²)	27,6 (4,1)	28,8 (5,8)
Częstość akcji serca (uderzeń/min)	69,0 (15,6)	68,0 (12,0)
Ciepłota skurczowa (mmHg)	124,6 (13,1)	127,4 (16,4)
Ciepłota rozkurczowa (mmHg)	75,2 (7,8)	77,2 (8,7)
HbA1c (%)	5,6 (0,4)	5,6 (0,5)
HbA1c (mmol/mol)	37,7 (4,3)	37,4 (5,1)
Cholesterol HDL (mmol/L)	1,6 (0,4)	1,4 (0,7)
Cholesterol LDL (mmol/L)	2,7 (1,0)	2,8 (0,8)
Hemoglobina (g/L)	134,4 (20,8)	134,8 (20,4)
mGFR		

mGFR, mL/min per 1.73 m²	57,8 (25,5)	58,9 (20,7)
≤60	17 (65%)	16 (59%)
>60	9 (35%)	11 (41%);
Proteinuria		
Proteinuria (mg/24h)	1105,0 (720–1530,0)	1170,0 (730–1690,0)
<1000	11 (42%)	9 (33%)
≥1000	15 (58%)	18 (67%)
Albuminuria, mg per 24 h	844,0 (538,0–1142,0)	891,0 (599,0–1338,0)
Stosowanie leków, n (%)		
ACEI	16 (62%)	15 (56%)
ARB	10 (38%)	12 (44%)
Diuretyki	8 (31%)	6 (22%)
NSAID	1 (4%)	2 (7%)
Analogi witaminy D	9 (35%)	1 (4%)
Kortykosteroidy	2 (8%)	2 (7%)

Dane przedstawiono jako n (%), średnią (SD) lub medianę (IQR).

* Inne rozpoznania obejmowały: zespół Alporta (n=2), zespół VATER (n=1), nefropatię błoniastą (n=1), mutację kolagenu typu IV (n=1) oraz przyczynę nieznaną (n=6).

INTERWENCJA

Interwencja: Dapagliflozyna stosowana w dawce 10 mg/dobę

Komparator: Placebo

PUNKTY KOŃCOWE

Pierwszorzędowy:

- + Ocena zmiany (względem wartości wyjściowej) 24-godzinnej białkomoczu po sześciu tygodniach leczenia dapagliflozyną w porównaniu z placebo u pacjentów z niediabetyczną chorobą nerek i białkomoczem >500 mg/dobę, otrzymujących stabilne leczenie inhibitorem ACE lub ARB.

Drugorzędowe:

- + Ocena wpływu dapagliflozyny w dawce 10 mg/dobę w porównaniu z placebo na współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR), mierzony klirensem jopromidu (iohexolu).
- + Ocena wpływu dapagliflozyny 10 mg/dobę w porównaniu z placebo na ciśnienie tętnicze skurczowe i rozkurczowe.
- + Ocena wpływu dapagliflozyny 10 mg/dobę w porównaniu z placebo na masę ciała.
- + Ocena wpływu dapagliflozyny 10 mg/dobę na wybrane neurohormony/biomarkery:
- + hormony układu RAA (w osoczu i w moczu),
- + peptydy natriuretyczne,
- + adenozyne w moczu,
- + kopeptynę,
- + immunoglobulinę G (w osoczu i w moczu).
- + Bezpieczeństwo dapagliflozyny w porównaniu z placebo poprzez określenie liczby epizodów hipoglikemii w obu grupach oraz liczby ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Tabela 51. Charakterystyka badania DELIGHT [Pollock 2019]

DELIGHT – na podstawie publikacji Pollock 2019 [11]
Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin alone and in combination with saxagliptin and effect of dapagliflozin and saxagliptin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (DELIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial
METODYKA
Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wielośrodkowe badanie kliniczne

Cel badania: ocena wpływu dapagliflozyny samodzielnie i w połączeniu z saksagliptyną (DPP-4 inhibitor) na: obniżenie albuminurii oraz kontrolę glikemii (HbA1c) u pacjentów z cukrzycą typu 2 i umiarkowaną lub ciężką PChN, przy jednoczesnym stosowaniu ACEI/ARB. Opis metody randomizacji: Po 4-tygodniowym okresie wstępnym z placebo pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1:1) do jednej z trzech grup: dapagliflozyna, dapagliflozyna+saksagliptyna lub placebo. Randomizację przeprowadzono centralnie z użyciem systemu IVRS/IWRS (ang. <i>interactive voice/web response system</i>), z warstwowaniem według stosowanej terapii przeciwcukrzycowej. Zaślepienie: podwójne – pacjenci, badacze i personel badania byli zaślepieni. Opis metody zaślepienia: Pacjenci, badacze i personel ośrodków nie znali przydziału leczenia. Każdy uczestnik otrzymywał dwie tabletki dziennie w schemacie double-dummy, tak aby wygląd i liczba tabletek były identyczne między ramionami. Leki aktywne i placebo miały dopasowany wygląd/opakowanie. Odślepienie nie następowało rutynowo; wyjątek stanowiły sytuacje bezpieczeństwa. Opis utraty chorych z badania: wykluczono łącznie 13 pacjentów (pięciu z grupy placebo, sześciu z grupy dapagliflozyny oraz dwóch z grupy dapagliflozyny z saksagliptyną) z jednego ośrodka klinicznego z powodu problemów z integralnością danych w tym ośrodku. Jakość badania: RoB2 - niskie ryzyko błędu Wyniki dla populacji: ITT Klasyfikacja AOTMiT: IIA. Źródło finansowania: AstraZeneca Liczba ośrodków: 116 ośrodków: w Australii, Kanadzie, Japonii, Korei Południowej, Meksyku, RPA, Hiszpanii, Tajwanie i USA. Okres badania: 4 lipca 2015 r. – 18 maja 2018 r. Czas obserwacji: 24 tygodnie leczenia + 3 tygodnie follow-up bezpieczeństwa. Analiza statystyczna: + Model: Mieszany model dla danych powtarzanych (MMRM) z bezpośrednią maksymalną wiarygodnością, nienarzuconą strukturą kowariancji wewnątrzosobniczej oraz korektą stopni swobody metodą Kenward–Roger; w modelu uwzględniono efekt leczenia, wizytę, interakcję leczenia×wizyta, wartość wyjściową oraz interakcję wartości wyjściowej z wizytą, a także warstwę randomizacji. + Moc statystyczna: Wielkość próby (~142 pacjentów na ramię) zapewniała >90% mocy do wykrycia: różnicy 35% w UACR (SD = 80%) oraz różnicy 0,42 punktu procentowego w HbA1c (SD = 1,0%), przy dwustronnym α skorygowanym na wielokrotność. + Oprogramowanie: SAS 9.4. + Dodatkowe analizy: Analiza skuteczności prowadzona w populacji Full Analysis Set (odpowiednik ITT: wszyscy, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę badanego leczenia i mieli dane po randomizacji). Analizy bezpieczeństwa w zbiorze Safety Set. Zastosowano hierarchiczne testowanie hipotez z kontrolą błędów I rodzaju (alfa nominalna 0,025 dla każdej kluczowej hipotezy współpierzwej). Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>	POPULACJA Kryteria włączenia: + Uzyskanie świadomej zgody pacjenta przed wykonaniem jakichkolwiek procedur specyficznych dla badania. + Kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18 lat. + Rozpoznana cukrzyca typu 2 od co najmniej 12 miesięcy. + Poziom HbA1c $\geq 7,0\%$ i $\leq 11,0\%$. + Stabilne leczenie przeciwcukrzycowe w ciągu ostatnich 12 tygodni przed randomizacją. + Wartość eGFR w zakresie 25–75 ml/min/1,73 m² (włącznie). + Obecność mikro- lub makroalbuminurii (UACR 30–3500 mg/g). + Leczenie inhibitorem ACE lub ARB przez co najmniej 3 miesiące przed wizytą kwalifikacyjną. + Wskaźnik masy ciała (BMI) w zakresie 20–45 kg/m². Kryteria wyłączenia: + Jakiegolwiek z poniższych incydentów sercowo-naczyniowych lub chorób naczyniowych występujący w ciągu 3 miesięcy przed podpisaniem zgody na udział w badaniu (Wizyta 1): + Zawał mięśnia sercowego + Przebyty zabieg kardiochirurgiczny lub rewaskularyzacja (CABG/PTCA) + Niestabilna dławica piersiowa + Niestabilna niewydolność serca + Klasa III–IV według klasyfikacji NYHA + Przemijający incydent niedokrwienności mózgu (TIA) lub istotna choroba naczyniowo-mózgowa + Niestabilna lub wcześniej niezdiagnozowana arytmia + Znaczna choroba wątroby, w tym m.in. przewlekłe aktywne zapalenie wątroby lub ciężka niewydolność wątroby. + Aktywność aminotransferaz (AST lub ALT) $>3\times$ górna granica normy (ULN). + Stężenie bilirubiny całkowitej (TB) >2 mg/dl (34,2 μmol/l).
--	--

- + Wywiad ostrego uszkodzenia nerek wymagającego leczenia nerkozastępczego (dializy lub ultrafiltracji) lub jakiegokolwiek badania obrazowe/biopsja potwierdzające chorobę nerek inną niż nefropatia cukrzycowa lub nefropatia cukrzycowa z nefrosklerozą.
- + Aktualne leczenie inhibitorem SGLT2, agonistą GLP-1 lub inhibitorem DPP-4.
- + Jakiegokolwiek stan kliniczny, który według oceny badacza może uniemożliwić ukończenie badania lub stanowić istotne ryzyko dla pacjenta, bądź podejrzenie/brak przestrzegania protokołu lub nieregularne przyjmowanie leków.

Charakterystyka populacji:

Charakterystyka	Placebo (n=148)	Dapagliflozyna (n=145)	Dapagliflozyna + saxagliptyna (n=155)
Wiek, lata	64,7 (8,5)	64,7 (8,6)	64,0 (9,2)
Mężczyźni	105 (71%)	102 (70%)	110 (71%)
Kobiety	43 (29%)	43 (30%)	45 (29%)
Rasa			
Biała	64 (43%)	55 (38%)	77 (50%)
Czarna	11 (7%)	7 (5%)	8 (5%)
Azjatycka	53 (36%)	67 (46%)	57 (37%)
Inna	20 (14%)	16 (11%)	13 (8%)
BMI, kg/m²	30,3 (4,6)	30,19 (5,3)	30,81 (5,4)
HbA_{1c}, %	8,57 (1,2)	8,44 (1,0)	8,20 (1,0)
HbA_{1c}, mmol/mol	70 (13,2)	68 (10,9)	66 (12,0)
eGFR, ml/min/1,73 m²			
Mean (SD)	47,7 (13,5)	50,2 (13,0)	49,0 (13,0)
≤45, n (%)	70 (47%)	53 (37%)	65 (42%)
>45, n (%)	78 (53%)	92 (63%)	90 (58%)
Czas trwania cukrzycy, lata	17,1 (9,5)	17,55 (7,7)	18,43 (8,1)
Ciśnienie tętnicze skurczowe, mm Hg	140,2 (18,6)	138,0 (16,5)	139,6 (18,1)
Ciśnienie tętnicze rozkurczowe, mm Hg	75,7 (11,5)	76,9 (9,5)	77,3 (10,7)
Kreatynina w surowicy, mg/dl	1,4 (0,4)	1,4 (0,3)	1,4 (0,4)
Hemoglobina, g/l	129,2 (17,7)	133,8 (16,4)	132,8 (17,6)
Cholesterol całkowity, mmol/l	4,5 (1,1)	4,6 (1,2)	4,5 (1,1)
Cholesterol LDL, mmol/l	2,3 (0,9)	2,4 (1,0)	2,3 (0,9)
Cholesterol HDL, mmol/l	1,2 (0,4)	1,2 (0,3)	1,2 (0,4)
Potas w surowicy, mmol/l	4,5 (0,5)	4,4 (0,5)	4,5 (0,5)
Mediana UACR, mg/g kreatyniny	257,5 (80–949)	270,0 (69–751)	218,4 (74–936)
Normoalbuminuria†	11 (7%)	10 (7%)	12 (8%)
Mikroalbuminuria‡	65 (44%)	64 (44%)	73 (47%)
Makroalbuminuria§	72 (49%)	71 (49%)	70 (45%)
Retinopatia cukrzycowa	62 (42%)	56 (39%)	64 (41%)
Wywiad chorób sercowo-naczyniowych			
Choroby serca	41 (28%)	58 (40%)	53 (34%)
Choroby naczyń	23 (16%)	20 (14%)	26 (17%)
Leki stosowane jednocześnie			
Insulina	107 (72%)	104 (72%)	107 (70%)
Metformina	79 (53%)	86 (59%)	92 (61%)
Pochodne sulfonilomocznika	58 (39%)	39 (27%)	48 (32%)

Inhibitory układu renina–angiotensyna*	147 (99%)	143 (99%)	152 (100%)
Diuretyki pętlowe	46 (31%)	26 (18%)	36 (24%)
Tiazydy	30 (20%)	38 (26%)	40 (26%)
Statyny*	111 (75%)	105 (72%)	106 (70%)

Dane przedstawiono jako n (%), średnią (SD) lub medianę (IQR).
 *Dane dotyczą uczestników populacji ITT (placebon=148; dapagliflozyna n=145; dapagliflozyna + saxagliptyna n=152).
 † UACR < 30 mg/g.
 ‡ UACR 30–300 mg/g.
 § UACR > 300–3500 mg/g.

INTERWENCJA
Interwencja: Dapagliflozyna w dawce 10 mg/dobę lub dapagliflozyna 10 mg/dobę + saxagliptyna 2,5 mg/dobę Komparator: Placebo
PUNKTY KOŃCOWE

Pierwszorzędowy:

- + Skorygowana średnia zmiana względem wartości wyjściowej hemoglobiny glikowanej (HbA1c): wartość wyjściowa i 24. tydzień.
- + Skorygowana średnia procentowa zmiana UACR : wartość wyjściowa i 24. tydzień.

Drugorzędowe:

- + Skorygowana średnia procentowa zmiana względem wartości wyjściowej w masie ciała po 24 tygodniach [okres: wartość wyjściowa i 24. tydzień].
- + Skorygowana średnia zmiana względem wartości wyjściowej stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG) po 24 tygodniach [okres: wartość wyjściowa i 24. tydzień].
- + Odsetek pacjentów, u których uzyskano co najmniej 30% redukcję UACR po 24 tygodniach [okres: od wartości wyjściowej do 24. tygodnia].
- + Odsetek pacjentów, u których uzyskano obniżenie HbA1c poniżej 7,0% po 24 tygodniach [okres: od wartości wyjściowej do 24. tygodnia].
- + Skorygowana średnia zmiana względem wartości wyjściowej ciśnienia skurczowego (SBP) w pozycji siedzącej po 24 tygodniach [okres: wartość wyjściowa i 24. tydzień].
- + Skorygowana średnia zmiana względem wartości wyjściowej HbA1c: porównanie dapagliflozyny 10 mg i placebo po 24 tygodniach [okres: wartość wyjściowa i 24. tydzień].

Tabela 52. Charakterystyka badania EMPA-REG OUTCOME [Zinman 2015]

EMPA-REG OUTCOME – na podstawie publikacji Zinman 2015 [28] Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes
METODYKA
Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie kliniczne Cel badania: Ocena wpływu empagliflozyny (10 mg lub 25 mg raz na dobę) dodanej do standardowego leczenia w porównaniu z placebo na częstość poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelność całkowitą u chorych na cukrzycę typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Opis metody randomizacji: Pacjentów po 2-tygodniowym okresie wstępnym z placebo losowo przydzielano w stosunku 1:1:1 do empagliflozyny 10 mg, empagliflozyny 25 mg lub placebo. Randomizacja była komputerowa, realizowana przez system IVRS/IWRS. Zaślepienie: podwójne – pacjenci, badacze i personel badania byli zaślepieni. Opis metody zaślepienia: Wszystkie osoby zaangażowane w badanie (pacjenci, badacze, personel) były zaślepienie. Empagliflozyna oraz placebo były podawane raz na dobę jako preparaty nieodróżnialne wizualnie; wszyscy uczestnicy otrzymywali tabletki w identycznej formie. Zdarzenia sercowo-naczyniowe były oceniane przez niezależne komitety orzecznicze (oddzielnie dla zdarzeń kardiologicznych i neurologicznych), które pracowały zaślepienie względem leczenia. Opis utraty chorych z badania: Zrandomizowano 7028 pacjentów, 7020 otrzymało co najmniej jedną dawkę badanego leku i zostali włączeni do analizy głównej (populacja ITT). Ogółem 97,0% pacjentów ukończyło badanie, przy czym 25,4% pacjentów przedwcześnie przerwało przyjmowanie leku badanego. Ostateczny status życiowy był dostępny dla 99,2% pacjentów. Jakość badania: RoB2 - niskie ryzyko błędu Wyniki dla populacji: ITT Klasyfikacja AOTMIT: IIA. Źródło finansowania: Boehringer Ingelheim; Eli Lilly

Liczba ośrodków: 590 ośrodków w 42 krajach.

Okres badania: Rekrutacja od września 2010 r. do kwietnia 2013 r.

Czas obserwacji: Mediana czasu leczenia 2,6 roku, a całkowitej obserwacji 3,1 roku

Analiza statystyczna:

- + Model: Do analizy głównego punktu końcowego zastosowano model regresji Coxa z uwzględnieniem zmiennych stratyfikacyjnych: *region geograficzny, eGFR w momencie randomizacji (≥ 60 vs < 60 mL/min/1,73 m²) oraz status cukrzycy (HbA1c $\leq 8,5\%$ vs $> 8,5\%$). Dla analiz czas-do-zdarzenia (time-to-event) obliczano względne ryzyko (hazard ratio, HR) oraz 95% przedziały ufności (CI).*
- + Krzywe przeżycia oszacowano metodą Kaplana-Meiera.
- + Moc statystyczna: Badanie zostało zaprojektowane z mocą statystyczną 90% do wykazania nie gorszej skuteczności (non-inferiority) empagliflozyny wobec placebo w zakresie 3-punktowego MACE (zgon sercowo-naczyniowy, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, niezakończony zgonem udar mózgu). Margines nie gorszej skuteczności (non-inferiority margin) wynosił 1,3 dla górnego limitu 95% CI. Po osiągnięciu kryterium non-inferiority analizowano superiority (przewagę) w hierarchicznej analizie punktów końcowych.
- + Oprogramowanie: SAS 9.2
- + Dodatkowe analizy:
- + Przeprowadzono analizy w podgrupach (m.in. według wieku, płci, wyjściowego eGFR, BMI, ciśnienia tętniczego, HbA1c).
- + Dodatkowo wykonano analizy wrażliwości (sensitivity analyses) w celu potwierdzenia stabilności wyników.
- + Analizy przeprowadzono w populacji intention-to-treat (ITT), uwzględniając wszystkie losowo przydzielone osoby.
- + Przeprowadzono również analizę hierarchiczną drugorzędowych punktów końcowych (4-punktowy MACE, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, śmiertelność całkowita).

Podejście do testowania hipotezy: *non-inferiority i superiority*

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- + Rozpoznanie cukrzycy typu 2 przed wyrażeniem świadomej zgody.
- + Pacjenci (kobiety lub mężczyźni) stosujący dietę i aktywność fizyczną, którzy są leczeni po raz pierwszy (dotychczas bez farmakoterapii) lub wcześniej leczeni dowolną terapią przeciwcukrzycową. Leczenie przeciwcukrzycowe musiało pozostawać niezmienione przez co najmniej 12 tygodni przed randomizacją.
- + Poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w zakresie: 7,0% i $\leq$ 10,0% u pacjentów stosujących terapię przeciwcukrzycową, 7,0% i $\leq$ 9,0% u pacjentów wcześniej nieleczonych (tzw. *drug naïve*).
- + Wiek $\geq$ 18 lat.
- + Wskaźnik masy ciała (BMI) $\leq$ 45 kg/m² w momencie wizyty 1.
- + Podpisana i datowana świadoma zgoda na udział w badaniu.
- + Wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe.

Kryteria wyłączenia:

- + Niekontrolowana hiperglikemia, definiowana jako stężenie glukozy > 240 mg/dl ($> 13,3$ mmol/l) na czczo po nocy w okresie wstępnym (placebo run-in), potwierdzona drugim pomiarem (nie tego samego dnia).
- + Wskazania do choroby wątroby, definiowane jako aktywność enzymów alaninowej aminotransferazy (ALT), asparaginianowej aminotransferazy (AST) lub fosfatazy alkalicznej przekraczająca trzykrotnie górną granicę normy (ULN) w badaniu przesiewowym i/lub w okresie wstępnym.
- + Planowana operacja kardiologiczna lub angioplastyka w ciągu 3 miesięcy.
- + Zaburzenie czynności nerek, definiowane jako współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) < 30 ml/min (ciężkie upośledzenie czynności nerek, wzór MDRD) podczas badania przesiewowego lub okresu wstępnego.
- + Przebyty zabieg bariatryczny w ciągu ostatnich dwóch lat lub inne operacje przewodu pokarmowego powodujące przewlekłe zaburzenia wchłaniania.
- + Dyscrasja krwi lub inne zaburzenia powodujące hemolizę lub niestabilność erytrocytów (np. malaria, babeszjoza, niedokrwistość hemolityczna).
- + Wywiad choroby nowotworowej (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry) i/lub leczenie przeciwnowotworowe w ciągu ostatnich 5 lat.
- + Przeciwwskazania do terapii podstawowej zgodnie z lokalną charakterystyką produktu leczniczego.
- + Stosowanie leków przeciw otyłości (np. sibutramina, orlistat) w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu lub jakiejkolwiek inne leczenie (np. zabieg chirurgiczny, intensywna dieta itp.) prowadzące do niestabilnej masy ciała w momencie kwalifikacji.
- + Aktualne leczenie steroidami ogólnoustrojowymi w chwili wyrażenia zgody na udział w badaniu lub zmiana dawki hormonów tarczycy w ciągu 6 tygodni przed wyrażeniem zgody; jakiejkolwiek inne niekontrolowane zaburzenia endokrynologiczne poza cukrzycą typu 2.

- + Kobiety przed menopauzą (ostatnia miesiączka <1 rok przed wyrażeniem zgody), które:
- + karmią piersią lub są w ciąży, lub
- + są w wieku rozrodczym i nie stosują akceptowalnej metody antykoncepcji, albo nie planują jej kontynuować przez cały okres trwania badania, oraz nie wyrażają zgody na okresowe testy ciążowe w trakcie udziału w badaniu.
- + Do akceptowalnych metod antykoncepcji zalicza się: podwiązanie jajowodów, plastry transdermalne, wkładki lub systemy wewnątrzmaciczne, doustne, implantowane lub iniekcyjne środki antykoncepcyjne, abstynencję seksualną, metodę podwójnej bariery (np. prezerwatywa + środek plemnikobójczy) oraz współżycie z partnerem po wazektomii.
- + Nadużywanie alkoholu lub substancji psychoaktywnych w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody, które mogłyby zakłócić udział w badaniu, lub jakiegokolwiek trwający stan prowadzący do obniżonej zgodności z procedurami badania lub przyjmowaniem leku.
- + Udział w innym badaniu klinicznym z zastosowaniem leku eksperymentalnego w ciągu 30 dni przed wyrażeniem zgody.
- + Jakiegokolwiek inny stan kliniczny, który mógłby zagrozić bezpieczeństwu pacjenta podczas udziału w badaniu.
- + Ostry zespół wieńcowy, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny (TIA) w ciągu 2 miesięcy przed wyrażeniem zgody.

Charakterystyka populacji:

Charakterystyka	Placebo (n=2333)	Empagliflozyna (n=4687)
≤65 lat	1297	2596
≥65 lat	1036	2091
Mężczyzna	1680	3336
Kobieta	653	1351
Rasa		
Biała	1678	3403
Azjatycka	511	1006
Czarna	120	237
Hemoglobina glikowana <8,5%	1607	3212
Hemoglobina glikowana ≥8,5%	726	1475
Wskaźnik masy ciała (BMI) <30	1120	2279
Wskaźnik masy ciała (BMI) ≥30	1213	2408
SBP ≥140 mm Hg lub DBP ≥90 mm Hg	934	1780
SBP <140 mm Hg i DBP <90 mm Hg	1399	2907
eGFR		
≥90 ml/min/1,73 m ²	488	1050
60–<90 ml/min/1,73 m ²	1238	2425
<60 ml/min/1,73 m ²	607	1212
UACR		
<30 mg/g	1382	2789
30–300 mg/g	675	1338
>300 mg/g	260	509
Ryzyko CV		
Tylko choroba mózgowo-naczyniowa	325	635
Tylko choroba wieńcowa	1340	2732
Tylko choroba tętnic obwodowych	191	412
2 lub 3 kategorie wysokiego ryzyka	451	878
Insulina – Nie	1198	2435
Insulina – Tak	1135	2252
Statyny lub ezetymib – Nie	551	1029
Statyny lub ezetymib – Tak	1782	3658

Leczenie przeciwnadciśnieniowe – Nie	112	241
Leczenie przeciwnadciśnieniowe – Tak	2221	4446
Inhibitor ACE lub ARB – Nie	465	889
Inhibitor ACE lub ARB – Tak	1868	3798
Beta-bloker – Nie	835	1631
Beta-bloker – Tak	1498	3056
Diuretyk – Nie	1345	2640
Diuretyk – Tak	988	2047
INTERWENCJA		
Interwencja: Dapagliflozyna w dawce 10 mg/dobę lub dapagliflozyna 10 mg/dobę + saxagliptyna 2,5 mg/dobę Komparator: Placebo		
PUNKTY KOŃCOWE		
Pierwszorzędowy: + Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawału mięśnia sercowego lub niezakończony zgonem udaru mózgu. Drugorzędowe: + Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawału mięśnia sercowego, niezakończony zgonem udaru mózgu lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej — kluczowy drugorzędowy punkt końcowy. + Zgon z jakiegokolwiek przyczyny. + Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. + Śmiertelny lub niezakończony zgonem zawału mięśnia sercowego (z wyłączeniem „niemych” zawałów mięśnia sercowego). + Niezakończony zgonem zawału mięśnia sercowego (z wyłączeniem „niemych” zawałów mięśnia sercowego). + „Niemy” zawał mięśnia sercowego. + Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej. + Zabieg rewaskularyzacji wieńcowej. + Śmiertelny lub niezakończony zgonem udaru mózgu. + Niezakończony zgonem udaru mózgu. + Przemijający atak niedokrwienny (TIA). + Hospitalizacja z powodu niewydolności serca. + Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu).		

13.7 Charakterystyka badań RWE włączonych do analizy

Tabela 53. Charakterystyka badania Crabtree 2021

Crabtree 2021 [25] Effect of empagliflozin on albuminuria, eGFR and serum creatinine: updated results from the ABCD nationwide empagliflozin audit	
METODYKA	
Obserwacyjne, retrospektywne badanie typu audyt kliniczny w warunkach rzeczywistej praktyki (real-world), ogólnokrajowy audyt empagliflozyny prowadzony przez Stowarzyszenie Brytyjskich Diabetologów Klinicznych (ABCD, ang. <i>Association of British Clinical Diabetologists</i>) w Wielkiej Brytanii. Cel badania: Ocena zmian w eGFR, stężeniu kreatyniny w surowicy i albuminurii po rozpoczęciu leczenia empagliflozyną w populacji pacjentów z cukrzycą w rutynowej praktyce klinicznej w Wielkiej Brytanii. Opis metody randomizacji: nie dotyczy Zaślepienie: nie dotyczy Opis metody zaślepienia: nie dotyczy Opis utraty chorych z badania: nie dotyczy Jakość badania: NOS – 5/9 Wyniki dla populacji: - Klasyfikacja AOTMIT: IVC Źródło finansowania: Stowarzyszenie Brytyjskich Diabetologów Klinicznych (ABCD) oraz Boehringer Ingelheim Liczba ośrodków: Audyt ogólnokrajowy obejmował wiele ośrodków NHS w Wielkiej Brytanii oraz dane z siedmiu Clinical Commissioning Groups (CCG) w podstawowej opiece zdrowotnej. Okres badania: Audyt empagliflozyny ABCD rozpoczęto w marcu 2017 r. Analiza obejmuje dane z rutynowej praktyki klinicznej zebrane od momentu wdrożenia empagliflozyny do momentu uzyskania co najmniej 24 miesięcy obserwacji u części pacjentów. Czas obserwacji: Do 24 miesięcy po rozpoczęciu leczenia empagliflozyną. Analizy prowadzone dla 6, 12 i 24 m-cy od wdrożenia leku. Analiza statystyczna: + Model: Dla zmiennych o rozkładzie normalnym stosowano test t, analizę wariancji (ANOVA) i regresję liniową. + Dla zmiennych nie wykazujących rozkładu normalnego stosowano metody nieparametryczne: test rang Wilcozona i test Kruskala-Wallisa. + Oprogramowanie: StataSE 16. Podejście do testowania hipotezy: nie dotyczy	
POPULACJA	
Kryteria włączenia: + Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni empagliflozyną w UK, zarówno z prawidłową, jak i z obniżoną funkcją nerek. + Pacjenci, dla których dostępne były dane wyjściowe i co najmniej jeden pomiar kontrolny dla eGFR i albuminurii po rozpoczęciu empagliflozyny. Kryteria wyłączenia: + Z analizy usunięto rekordy skrajne, błędne lub zdublowane oraz przypadki bez kompletnych danych wyjściowych i obserwacyjnych dla kluczowych zmiennych (eGFR, albuminuria). Charakterystyka populacji:	
Charakterystyka	Empagliflozyna (n=7 840)
Średnia ± SD wiek, lata	60,6 ± 10,4
Mężczyźni, %	63,5
Mediana (IQR) czasu trwania cukrzycy, lata	8,4 (4,9–13,2)
Średnia ± SD HbA1c, %	9,2 ± 1,5
Średnia ± SD HbA1c, mmol/mol	71,7 ± 15,8
Średnia ± SD BMI, kg/m ²	33,9 ± 6,6
Średnia ± SD masa ciała, kg	98,1 ± 20,1
Średnia ± SD kreatynina w surowicy, μmol/L	73,8 ± 15,8
Średnia ± SD eGFR, mL/min/1,73 m ²	94,2 ± 20,9
Średnia ± SD ciśnienie skurczowe, mmHg	133,2 ± 13,7

Średnia $\pm$ SD ciśnienie rozkurczowe, mmHg	78,0 $\pm$ 8,9
Mediana (IQR) albuminurii, μ g/mg, wg grup:	
Prawidłowa (<30 μ g/mg; n = 5690)	2 (0,8–4,4)
Mikroalbuminuria (30–300 μ g/mg; n = 367)	50,9 (36,7–89,2)
Makroalbuminuria (>300 μ g/mg; n = 30)	562,7 (400,2–693,6)
INTERWENCJA	
Interwencja: Empagliflozyna	
PUNKTY KOŃCOWE	
+ Wartość eGFR (ml/min/1,73 m²) – zmiana względem wartości wyjściowej po ~6, ~12 i ~24 mies. + Wartość kreatyniny w surowicy (μmol/l). + Albuminuria (UACR, μg/mg) – mediana i zmiana w czasie, również w podgrupach wg nasilenia wyjściowego białkomoczu (normo-, mikro-, makroalbuminuria).	

Tabela 54. Charakterystyka badania Edmonston 2024

Edmonston 2024 [26]	
Kidney and Cardiovascular Effectiveness of Empagliflozin Compared With Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes	
METODYKA	
Wieloośrodkowe, obserwacyjne badanie typu <i>real-world evidence</i>, z wykorzystaniem danych z elektronicznej dokumentacji medycznej (EHR) z 20 dużych systemów ochrony zdrowia w USA. Cel badania: Porównanie skuteczności nerkowej i sercowo-naczyniowej empagliflozyny względem inhibitorów DPP-4 (DPP4i) u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 (z PChN i bez PChN) w warunkach codziennej praktyki klinicznej. Opis metody randomizacji: nie dotyczy Zaślepienie: nie dotyczy Opis metody zaślepienia: nie dotyczy Opis utraty chorych z badania: nie dotyczy Jakość badania: NOS – 8/9 Wyniki dla populacji: - Klasyfikacja AOTMiT: IV C Źródło finansowania: Boehringer Ingelheim & Eli Lilly (Diabetes Alliance), przy współpracy z PCORnet, USA Liczba ośrodków: 20 dużych systemów ochrony zdrowia (health systems) uczestniczących w PCORnet – National Patient-Centered Clinical Research Network w USA Okres badania: Identyfikacja nowych użytkowników leków: od 1 stycznia 2016 r. do 31 grudnia 2020 r. Dane obserwacyjne (follow-up): do 31 grudnia 2021 r Czas obserwacji: Mediana obserwacji wynosiła 1,08 roku Analiza statystyczna: Użyto metody post-LASSO (ang. <i>Least Absolute Shrinkage and Selection Operator</i>) <i>overlap weighting</i> w celu zapewnienia równowagi zmiennych towarzyszących pomiędzy grupami leczenia. Zmienną zależną w tym modelu była grupa leczenia, przy czym empagliflozyna stanowiła grupę badaną, a inhibitory DPP-4 były grupą odniesienia. Zmiennie wybrane przez model LASSO zostały następnie ponownie dopasowane w modelu regresji logistycznej w celu obliczenia wartości <i>propensity score</i> (PS). Na tej podstawie utworzono wagi <i>overlap weighting</i>, tak aby wagi były równe wartości PS dla uczestników otrzymujących leczenie referencyjne (inhibitory DPP-4) oraz (<i>1-PS</i>) dla uczestników leczonych empagliflozyną. Modelowanie przeprowadzono oddzielnie dla pacjentów z PChN i bez PChN Podejście do testowania hipotezy: -	
POPULACJA	

Kryteria włączenia:

- + Wiek ≥ 18 lat.
- + Rozpoznana cukrzyca typu 2 (na podstawie kodów ICD-9 / ICD-10 w ciągu 12 mies. przed datą indeksową).
- + Nowa recepta na empagliflozynę albo na inhibitor DPP-4 między 1.01.2016 a 31.12.2020.
- + Co najmniej 12 miesięcy danych w systemie przed datą indeksową (m.in. ≥ 1 wizyta ambulatoryjna i ≥ 1 preskrypcja leku w tym okresie).

Kryteria wyłączenia:

- + Brak „stabilnego kontaktu” z systemem opieki (mniej niż 12 m-cy historii w EHR przed indeksem albo brak danych o przepisywanych lekach).
- + Cukrzyca typu 1.
- + Wielotorbielowatość nerek.
- + Przeszczep nerki lub dializoterapia przed rozpoczęciem leczenia.
- + eGFR < 30 ml/min/1,73 m² lub brak wyniku eGFR w ciągu 12 mies. przed datą indeksową.
- + Przeszczep nerki / schyłkowa niewydolność nerek już przed wejściem do badania (czyli przeciwwskazania dla SGLT2i w okresie objętym analizą).

Charakterystyka populacji:

Charakterystyka	Empagliflozyna (n= 20 279)	DPP4i (n= 41918)
Wiek (lata)	61,0 (52,0 – 68,0)	61,0 [52,0 – 69,0]
Płeć żeńska	49,6%	49,6%
Rasa		
Biała	72,3%	72,3%
Czarna	21,7%	21,7%
Inna	6,0%	6,0%
Pochodzenie latynoskie	8,8%	8,8%
Aktualny palacz	9,8%	9,8%
Choroby współistniejące		
Nadciśnienie tętnicze	77,0%	77,0%
Hiperlipidemia	71,9%	71,9%
Niewydolność serca	9,8%	9,8%
Zawał mięśnia sercowego	4,7%	4,7%
Choroba wieńcowa	21,5%	21,5%
Udar niedokrwienny mózgu	2,4%	2,4%
Udar krwotoczny mózgu	0,2%	0,3%
Przemijający atak niedokrwienny (TIA)	1,3%	1,3%
Migotanie przedsionków	7,5%	7,5%
Przewlekła choroba nerek	19,6%	19,6%
Ostre uszkodzenie nerek	3,6%	3,6%
Zakażenia dróg moczowych	6,9%	6,9%
Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)	8,4%	8,4%
Nadciśnienie płucne	1,9%	1,9%
Choroba zwyrodnieniowa stawów (osteoartroza)	18,6%	18,9%
Dorsopatie (choroby kręgosłupa)	24,7%	24,7%
Upadki	1,5%	1,5%
Osteoporoza	3,1%	3,1%
Otępienie	1,0%	1,7%

HTA FORMEDIS Sp. z o.o. • ul. Matejki 6/4, 60-766 Poznań • biuro@formedis.pl • www.formedis.pl

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)	36,3%	37,3%
Bisfosfoniany	1,1%	1,1%
Inhibitory receptora angiotensyny i neprylizyny (ARNI)	0,9%	0,5%
Statyny	53,2%	53,2%
Selektywni antagoniści receptora mineralokortykoidowego (SMRA)	4,5%	4,5%
Insulina	30,8%	30,8%
Metformina	55,8%	55,8%
Pochodne sulfonilomocznika	24,7%	24,7%
Glitazony	3,0%	3,0%
Agoniści receptora GLP-1 (GLP1RA)	9,8%	9,8%
Monoterapia	41,6%	41,8%
Hospitalizacja w ciągu ostatnich 30 dni	5,5%	5,5%
Hospitalizacja w ciągu 31–365 dni przed datą indeksową	12,5%	12,5%
Liczba hospitalizacji w ciągu ostatnich 365 dni	0,3 [0,0 – 0,0]	0,3 [0,0 – 0,0]
Liczba dni hospitalizacji w ciągu ostatnich 365 dni	1,1 [0,0 – 0,0]	1,0 [0,0 – 0,0]
Liczba wizyt na izbie przyjęć w ciągu ostatnich 365 dni	0,4 [0,0 – 0,0]	0,4 [0,0 – 0,0]

Wybrane cechy wyjściowe kohorty badania po zastosowaniu ważenia według *propensity score* (*propensity weighting*)

INTERWENCJA

Interwencja: Empagliflozyna

Komparator: Inhibitory DPP-4

PUNKTY KOŃCOWE

Pierwszorzędowy:

- + Spadek eGFR o 40%, wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek (ESKD) lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny (złożony pierwszorzędowy punkt końcowy).

Drugorzędowe:

- + Spadek eGFR o 40%.
- + Wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek (ESKD).
- + Rozpoczęcie leczenia dializami.
- + Przeszczep nerki.
- + Zgon z jakiegokolwiek przyczyny.
- + Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny.
- + Hospitalizacja z powodu niewydolności serca.
- + Ostra hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny.
- + Ostra hospitalizacja z powodu niewydolności serca.
- + MACE – poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe.
- + MACE lub rewaskularyzacja.
- + Cukrzycowa kwasica ketonowa.
- + Ciężka hipoglikemia.
- + Nowotwór dróg moczowych.
- + Ciężkie zakażenie dróg moczowych.
- + Ostre uszkodzenie nerek (AKI) wymagające dializ.
- + Grzybicze zakażenie narządów płciowych.

Tabela 55. Charakterystyka badania Lin 2019

Lin 2019 [16]			
Renal and Glucose-Lowering Effects of Empagliflozin and Dapagliflozin in Different Chronic Kidney Disease Stages			
METODYKA			
Retrospektywne badanie kohortowe oparte na rzeczywistych danych medycznych Cel badania: Ocena wpływu inhibitorów SGLT2 (empagliflozyna 10 mg, empagliflozyna 25 mg, dapagliflozyna 10 mg) na czynność nerek i kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 w różnych stadiach przewlekłej choroby nerek (PChN) Opis metody randomizacji: nie dotyczy Zaślepienie: nie dotyczy Opis metody zaślepienia: nie dotyczy Opis utraty chorych z badania: - Jakość badania: NOS – 7/9 Wyniki dla populacji: - Klasyfikacja AOTMiT: IVC Źródło finansowania: Chang Gung Memorial Hospital oraz Ministerstwo Nauki i Technologii Tajwanu Liczba ośrodków: Sieć 7 szpitali na Tajwanie Chang Gung Memorial Hospital. Dane pochodziły z jednego zintegrowanego systemu szpitalnego (Chang Gung Research Database) Okres badania: Maj 2016 – grudzień 2017 Czas obserwacji: Do 18 miesięcy od rozpoczęcia leczenia inhibitorem SGLT2 Analiza statystyczna: Charakterystyki wyjściowe trzech grup leczonych (Empa10, Empa25 i Dapa) porównano za pomocą analizy wariancji (ANOVA) dla zmiennych ciągłych oraz testu chi-kwadrat dla zmiennych kategoriycznych. Różnice między dwiema grupami analizowano przy użyciu testu t dla prób niezależnych, natomiast dane podstawowe przed i po leczeniu oceniano za pomocą modelu uogólnionych równań estymujących (GEE). Zależność między zmianami funkcji nerek analizowano za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu Coxa, a wyniki przedstawiono jako niekorygowane współczynniki ryzyka (HR) z 95% przedziałami ufności (CI). W celu zminimalizowania różnic w charakterystykach wyjściowych między grupami zastosowano dopasowanie według wyniku skłonności (propensity score matching). Dla dopasowanych par przedstawiono także skorygowane współczynniki HR i 95% CI. Oprogramowanie: SAS 9.4 Podejście do testowania hipotezy: -			
POPULACJA			
Kryteria włączenia: + Rozpoznana cukrzyca typu 2. + Wiek ≥ 20 lat. + Nowo rozpoczęta terapia jednym z inhibitorów SGLT2 w okresie maj 2016 – grudzień 2017 w Chang Gung Memorial Hospital. + Czas stosowania inhibitora SGLT2 ≥ 7 dni. + Dostępne dane biochemiczne przed rozpoczęciem leczenia i najbliższe dostępne dane przed końcem 2017 r. (≥ 28 dni po rozpoczęciu leczenia). Kryteria wyłączenia: + Czas stosowania inhibitora SGLT2 < 7 dni. + Brak końcowych danych laboratoryjnych. Charakterystyka populacji:			
Charakterystyka	Empagliflozyna 10 mg (n=1 696)	Empagliflozyna 25 mg (n=2 654)	Dapagliflozyna na 10 mg (n=3 274)
Wiek, lata	63,2 $\pm$ 11,9	62,0 $\pm$ 11,7	61,2 $\pm$ 11,4
Płeć (kobiety), %	42,2%	39,9%	43,5%
Kreatynina (pierwszy pomiar przed leczeniem) (mg/dl)	0,925 $\pm$ 0,421	0,942 $\pm$ 0,402	0,841 $\pm$ 0,251
Kreatynina (ostatni pomiar) (mg/dl)	0,954 $\pm$ 0,543	0,960 $\pm$ 0,492	0,852 $\pm$ 0,296
eGFR (pierwszy pomiar przed leczeniem) (ml/min/1,73 m ²)	91,033 $\pm$ 33,474	89,551 $\pm$ 32,985	96,097 $\pm$ 28,581
eGFR (ostatni pomiar) (ml/min/1,73 m ²)	90,405 $\pm$ 34,715	89,122 $\pm$ 33,096	96,207 $\pm$ 32,902

HbA1c (pierwszy pomiar przed leczeniem) (% , mmol/mol)	8,731 ± 1,621 (71,913 ± 17,721)	8,864 ± 1,724 (73,375 ± 18,848)	8,976 ± 1,553 (74,596 ± 16,980)
HbA1c (ostatni pomiar) (% , mmol/mol)	8,025 ± 1,418 (64,199 ± 15,506)	8,225 ± 1,446 (66,384 ± 15,806)	8,191 ± 1,347 (66,018 ± 14,726)
UACR (pierwszy pomiar przed leczeniem) (mg/g)	5,675 ± 5,086	47,441 ± 70,930	25,812 ± 30,930
UACR (ostatni pomiar) (mg/g)	5,675 ± 5,086	60,343 ± 106,208	25,497 ± 30,873

Wyniki zaprezentowano jako średnia ± odchylenie standardowe (SD).

INTERWENCJA

Interwencja: Empagliflozyna (10 mg), Empagliflozyna (25 mg), Dapagliflozyna (10 mg)

PUNKTY KOŃCOWE

Pierwszorzędowy:
+ Pogorszenie czynności nerek definiowane jako spadek eGFR ≥40% od wartości wyjściowej w ciągu 12 miesięcy lub hospitalizacja z powodu AKI (ICD-10-CM N17.9) w okresie obserwacji.

Drugorzędowe:
+ Zmiana HbA1c.

Tabela 56. Charakterystyka badania Nakhleh 2024

Nakhleh 2024 [15]
Real-world effectiveness of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on the progression of chronic kidney disease in patients without diabetes, with and without albuminuria
METODYKA
Retrospektywne badanie obserwacyjne typu real-world (analiza danych rzeczywistych z bazy Maccabi Healthcare Services, Izrael). Cel badania: Ocena wpływu inhibitorów SGLT2 (dapagliflozyna lub empagliflozyna) na tempo pogarszania się czynności nerek u dorosłych pacjentów z PChN, bez cukrzycy, zarówno z albuminurią, jak i bez albuminurii, w warunkach codziennej praktyki klinicznej. Opis metody randomizacji: nie dotyczy Zaślepienie: nie dotyczy Opis metody zaślepienia: nie dotyczy Opis utraty chorych z badania: - Jakość badania: NOS – 5/9 Wyniki dla populacji: - Klasyfikacja AOTMiT: IVC Źródło finansowania: AstraZeneca Liczba ośrodków: Dane pochodziły z jednej ogólnokrajowej organizacji opieki zdrowotnej Maccabi Healthcare Services Okres badania: Włączenie (rozpoczęcie SGLT2i): wrzesień 2020 – listopad 2022. Koniec obserwacji: najpóźniej 31 maja 2023 r. lub zakończenie opieki w MHS Czas obserwacji: Mediana obserwacji 527 dni; analiza wymagała dostępnych pomiarów eGFR przez 2 lata „przed” i do 900 dni „po” rozpoczęciu leczenia, przy minimalnym odstępie ≥180 dni między pierwszym i ostatnim pomiarem w każdym okresie. Analiza statystyczna: + Model: + regresja liniowa (obliczenie nachylenia eGFR w czasie dla każdego pacjenta), + test t sparowany do różnic nachyleń, + ANOVA jednoczynnikowa do oceny heterogeniczności między podgrupami, + analizy opisowe zmian parametrów klinicznych (SBP, masa ciała itd.). + Oprogramowanie: SAS 9.4; wizualizacje w R (ggplot2) Podejście do testowania hipotezy: -
POPULACJA

Kryteria włączenia:

- + Dorośli (>18 lat).
- + Brak rozpoznanej cukrzycy typu 1 lub 2.
- + eGFR w zakresie 25–60 ml/min/1,73 m² (wartość wyjściowa).
- + Rozpoczęcie leczenia inhibitorem SGLT2 (dapagliflozyna lub empagliflozyna) między 09.2020 a 11.2022.
- + Co najmniej 12 miesięcy aktywnego ubezpieczenia/opieki w Maccabi Healthcare Services przed włączeniem leku.
- + Dostępne ≥2 pomiary kreatyniny / eGFR w ciągu 2 lat przed włączeniem leku (do wyliczenia nachylenia „baseline”) oraz ≥2 pomiary kreatyniny / eGFR w okresie 90–900 dni po włączeniu (do wyliczenia nachylenia „follow-up”), przy czym pierwszy i ostatni pomiar w każdym okresie musiały być oddalone o ≥180 dni.

Kryteria wyłączenia:

- + Zdiagnozowana cukrzyca typu 1 lub 2.
- + Mniej niż 12 miesięcy obserwacji w systemie Maccabi przed rozpoczęciem leczenia.
- + Ciąża w okresie 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia.

Charakterystyka populacji:

Charakterystyka	Empagliflozyna lub dapagliflozyna (n=354)
Płeć żeńska, n (%)	92 (26,0)
Wiek, średnia (SD), lata	72,8 (11,8)
Kategorie wieku, n (%)	
18–64 lata	72 (20,3)
65–74 lata	110 (31,1)
75 lat	172 (48,6)
Status socjoekonomiczny, n (%)	
1–3	31 (8,8)
4–5	71 (20,1)
6–7	107 (30,2)
8–10	145 (41,0)
Palenie tytoniu, n (%)	
Nie	154 (43,5)
Tak	14 (4,0)
Brak danych	186 (52,5)
BMI, średnia (SD), kg/m² Średnia (SD)	29,1 (5,4)
Frakcja wyrzutowa, n (%)	
<40%	77 (21,8)
40–49%	17 (4,8)
50–59%	13 (3,7)
≥60%	61 (17,2)
Brak danych	186 (52,5)
Ciśnienie skurczowe (SBP), średnia (SD), mmHg, n	127,2 (18,7), 331
Ciśnienie rozkurczowe (DBP), średnia (SD), mmHg, n	73,4 (10,9), 331
Rozpoznana miażdżyca (choroba sercowo-naczyniowa), n (%)	184 (52,0)
Choroba niedokrwienności serca, n (%)	164 (46,3)
Zawał mięśnia sercowego lub rewaskularyzacja wieńcowa, n (%)	88 (24,9)
Niewydolność serca, n (%)	165 (46,6)
Migotanie przedsionków, n (%)	97 (27,4)
Choroba mózgowo-naczyniowa, n (%)	50 (14,1)
Udar, n (%)	20 (5,6)

Przemijający atak niedokrwienny (TIA), n (%)	16 (4,5)
Choroba tętnic obwodowych, n (%)	31 (8,8)
Nadciśnienie tętnicze, n (%)	291 (82,2)
Nowotwór, n (%)	108 (30,5)
Choroba wątroby, n (%)	17 (4,8)
Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), n (%)	26 (7,3)
Zakażenie układu moczowego, n (%)	26 (7,3)
Leczenie nadciśnienia tętniczego, n (%)	346 (97,7)
RAS inhibitory, n (%)	322 (91,0)
ACE inhibitors, n (%)	125 (35,3)
ARB, n (%)	244 (68,9)
Beta blockery, n (%)	253 (71,5)
Alfa blokery, n (%)	36 (10,2)
Agoniści receptorów alfa-2, n (%)	11 (3,1)
Blokery kanałów wapniowych, n (%)	151 (42,7)
Tiazydy, n (%)	17 (4,8)
Diuretyki pętlowe, n (%)	153 (43,2)
Antagoniści aldosteronu, n (%)	152 (42,9)
Azotany, n (%)	34 (9,6)
Inhibitory PCSK-9, n (%)	9 (2,5)
Statyny, n (%)	267 (75,4)
Inne leki hipolipemizujące, n (%)	55 (15,5)
Leki przeciwplatekcyjne, n (%)	178 (50,3)
Leki przeciwzakrzepowe, n (%)	136 (38,4)
Leki przeciwwątrobowe, n (%)	58 (16,4)
eGFR, średnia (SD), mL/min/1,73 m ² , n	45,4 (9,5), 354
Kategorie eGFR, n (%)	
45–60 mL/min/1,73 m ²	191 (54,0)
25–45 mL/min/1,73 m ²	163 (46,0)
UACR, mediana (Q1–Q3), mg/g, n	36,8 (0–269,9), 301
Kategorie UACR, n (%)	
<30 mg/g	146 (41,2)
30–300 mg/g	81 (22,9)
300 mg/g	74 (20,9)
Brak danych	53 (15,0)
Kategorie ryzyka KDIGO, n (%)	
Umiarkowane	127 (35,9)
Wysokie	102 (28,8)
Bardzo wysokie	125 (35,3)
Roczny spadek eGFR w punkcie wyjściowym, średnia (SD), mL/min/1,73 m ²	–5,6 (7,7)
Roczny spadek eGFR w punkcie wyjściowym, n (%)	
5 mL/min/1,73 m ²	148 (41,8)
≤5 mL/min/1,73 m ²	206 (58,2)

Glukoza w osoczu na czczo, średnia (SD), mg/dl, n	101,7 (12,1), 340
HbA1c, średnia (SD), %, n	5,7 (0,4), 270
Cholesterol całkowity, średnia (SD), mg/dl, n	153,9 (43,3), 334
Cholesterol frakcji LDL, średnia (SD), mg/dl, n	80,6 (32,2), 326
Cholesterol frakcji HDL, średnia (SD), mg/dl, n	47,0 (11,6), 333
Triglicerydy, średnia (SD), mg/dl, n	131,5 (99,6), 334
Białko całkowite w surowicy, średnia (SD), g/dl, n	6,9 (0,5), 285
Albumina w surowicy, średnia (SD), g/dl, n	4,0 (0,3), 308
Liczba leukocytów (WBC), średnia (SD), 10³/μl, n	7,8 (5,3), 350
Hematokryt, średnia (SD), %, n	41,1 (5,2), 350
Hemoglobina, średnia (SD), g/dl, n	13,3 (1,8), 350
Liczba płytek krwi, średnia (SD), 10³/μl, n	215,4 (64,5), 350
Mocznik w surowicy, średnia (SD), mg/dl, n	60,9 (20,2), 352
Kwas moczowy w surowicy, średnia (SD), mg/dl, n	7,4 (1,8), 220
Sód w surowicy, średnia (SD), mmol/l, n	139,2 (2,7), 351
Potas w surowicy, średnia (SD), mmol/l, n	4,6 (0,4), 352
INTERWENCJA	
Interwencja: Dapagliflozyna lub empagliflozyna	
PUNKTY KOŃCOWE	
Pierwszorzędowy: + Różnica w rocznym nachyleniu eGFR (ml/min/1,73 m²/rok) między okresem wyjściowym (2 lata przed datą indeksową) a okresem po włączeniu inhibitora SGLT2 (90–900 dni po dacie indeksowej). Drugorzędowe: + Zmiany parametrów metabolicznych.	

Tabela 57. Charakterystyka badania Svensson 2024

Svensson 2024 [13]
Dapagliflozin treatment of patients with chronic kidney disease without diabetes across different albuminuria levels (OPTIMISE-CKD)
METODYKA
Obserwacyjne, retrospektywne badanie kohortowe (real-world evidence) w ramach programu OPTIMISE-CKD Cel badania: Ocena wpływu dapagliflozyny 10 mg na funkcję nerek (trajektorie i nachylenie eGFR), powikłania kardiorealne oraz śmiertelność całkowitą u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) bez cukrzycy typu 2 Opis metody randomizacji: nie dotyczy Zaślepienie: nie dotyczy Opis metody zaślepienia: nie dotyczy Opis utraty chorych z badania: - Jakość badania: NOS – 6/9 Wyniki dla populacji: - Klasyfikacja AOTMiT: IVC Źródło finansowania: AstraZeneca Liczba ośrodków: Dane pochodziły z ogólnokrajowej bazy roszczeń medycznych w USA (wiele ośrodków) Okres badania: Od 30 kwietnia 2021 r. (zatwierdzenie dapagliflozyny dla PChN) do 31 marca 2023 r. (data ekstrakcji danych). Czas obserwacji: 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia Analiza statystyczna: + Model: + Regresja kwantylowa (dla median nachylenia eGFR z 95% CI) – modele: nieskorygowany, skorygowany o eGFR wyjściowe, wieloczynnikowy (wiek, płeć, niewydolność serca, RASi).

- + Regresja Coxa – analiza czasu do zdarzenia (hospitalizacje kardiorealne, śmiertelność), z korektą dla wieku, płci, niewydolności serca, zawału, udaru, choroby tętnic obwodowych, migotania przedsionków, leczenia RASI.
- + Oprogramowanie: brak informacji

Podejście do testowania hipotezy: -

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- + Wiek ≥ 18 lat.
- + PChN definiowana jako ≥ 2 pomiary $eGFR \leq 60$ ml/min/1,73 m² w odstępie ≥ 90 dni lub jeden pomiar $eGFR \leq 60$ ml/min/1,73 m² poprzedzone diagnozą PChN w dowolnym czasie.

Kryteria wyłączenia:

- + Wcześniejsze stosowanie SGLT2i.
- + Stadium 5 PChN ($eGFR < 15$ ml/min/1,73 m² lub dializoterapia).
- + Cukrzyca typu 1 lub cukrzyca ciążowa.

Charakterystyka populacji:

Charakterystyka	Niski UACR n=796 (26)	Wysoki UACR n=684 (23)
Wiek, lata, średnia (SD)	75 (8)	74 (9)
Kobiety, n (%)	336 (42)	264 (39)
Dni od pierwszego rozpoznania PChN, mediana (IQR)	1347 (618–2024)	1169 (538–2067)
Współchorobowości, n (%)		
Zawał mięśnia sercowego	215 (27)	144 (21)
Udar mózgu	282 (35)	222 (32)
Choroba tętnic obwodowych	318 (40)	255 (37)
Zwężenie tętnicy nerkowej	38 (5)	28 (4)
Migotanie lub trzepotanie przedsionków	306 (38)	581 (22)
Niewydolność serca	431 (54)	1042 (39)
Rozpoznanie PChN	596 (94)	513 (97)
Kłębuszkowa choroba nerek	34 (4)	76 (11)
Cewkowa choroba nerek	134 (17)	91 (13)
Błoniaste nefropatie	4 (1)	16 (2)
Nadciśnieniowa choroba nerek	440 (55)	465 (68)
PChN nieokreślona	364 (46)	339 (50)
Nowotwór	333 (42)	277 (40)
Parametry laboratoryjne*		
Ciśnienie skurczowe, mmHg, mediana (IQR)	130 (120–140)	137 (124–150)
≥ 140 mmHg, n (%)	129 (29)	192 (44)
Stężenie hemoglobiny, g/dL, mediana (IQR)	13,1 (11,9–14,4)	12,8 (11,5–14,2)
Stężenie potasu, mmol/L, mediana (IQR)	4,4 (4,1–4,8)	4,4 (4,1–4,8)
eGFR, mL/min/1,73 m ² , mediana (IQR)	47 (37–61)	41 (31–55)
45–59, stadium 3a, n (%)	197 (25)	162 (24)
30–44, stadium 3b, n (%)	280 (36)	241 (36)
15–29 (stadium 4a), n (%)	82 (11)	143 (21)
Stężenie kreatyniny, mg/dL, mediana (IQR)	1,3 (1,0–1,6)	1,5 (1,2–1,9)
UACR, mg/g, mediana (IQR)	69,0 (46,0–110,0)	654,5 (360,0–1291,5)
Leczenie nefroprotecyjne, n (%)		

Inhibitory układu RAA (RASi)	491 (62)	494 (72)
Inhibitory SGLT2	0 (0)	0 (0)
Pacjenci z PChN bez cukrzycy typu 2, u których w latach 2021–2023 (po dopuszczeniu leku do obrotu) w USA rozpoczęto leczenie dapagliflozyną w dawce 10 mg. * Pomiar laboratoryjny przedstawia ostatnią zarejestrowaną wartość w roku poprzedzającym wystąpienie przewlekłej choroby nerek (PChN).		
INTERWENCJA		
Interwencja: Dapagliflozyna w dawce 10 mg/dobę		
PUNKTY KOŃCOWE		
Pierwszorzędowy: + Trajektoria i nachylenie eGFR po włączeniu dapagliflozyny. Drugorzędowe: + Hospitalizacje z powodu PChN lub niewydolności serca. + Zgon z dowolnego powodu.		

Tabela 58. Charakterystyka badania Tangri 2024

Tangri 2024 [14] Dapagliflozin Utilization in Chronic Kidney Disease and Its Real-World Effectiveness Among Patients with Lower Levels of Albuminuria in the USA and Japan	
METODYKA	
Wieloośrodkowe, obserwacyjne badanie RWE Cel badania: Ocena rzeczywistego stosowania i skuteczności dapagliflozyny 10 mg u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, w tym bez cukrzycy typu 2, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu leczenia na tempo spadku eGFR. Opis metody randomizacji: nie dotyczy Zaślepienie: nie dotyczy Opis metody zaślepienia: nie dotyczy Opis utraty chorych z badania: - Jakość badania: NOS – 7/9 Wyniki dla populacji: - Klasyfikacja AOTMIT: IVC Źródło finansowania: AstraZeneca Liczba ośrodków: Szpitalne baz danych: Optum Clinformatics® Data Mart (USA) oraz Medical Data Vision i Real World Data Co. Ltd (Japonia). Okres badania: Okres badania dla opisowej analizy wykorzystania dapagliflozyny: 30 kwietnia 2021 - 30 września 2022 (USA) oraz 25 sierpnia 2021 - 31 grudnia 2022 w Japonii. Okres badania dla analizy skuteczności obejmował czas od 30 sierpnia 2020 do zakończenia dostępności danych w każdym zestawie danych. Czas obserwacji: Pacjenci byli obserwowani od daty indeksowej do momentu wystąpienia najwcześniejszego z następujących zdarzeń: utraty z obserwacji, zgonu lub zakończenia okresu badania. Analiza statystyczna: + Propensity score: regresja logistyczna (MatchIt 4.5.4 w R 4.0.2). + Różnica w nachyleniu eGFR: regresja kwantylowa (quantreg 5.95 w R). + Indywidualne nachylenia eGFR: regresja liniowa prosta dla każdego pacjenta. + Oprogramowanie: R (4.0.2), MatchIt (4.5.4), quantreg (5.95) + Dodatkowe analizy: - o Analiza w podgrupie bez cukrzycy typu 2. - o Analiza wrażliwości bez wymogu pełnych danych eGFR po indeksie. - o Analiza post hoc z dynamic borrowing (Bayes) dla małej podgrupy bez cukrzycy. Podejście do testowania hipotezy: -	
POPULACJA	
Kryteria włączenia: + Wiek ≥18 lat.	

- + PChN wg jednej z definicji: kod rozpoznania PChN, UACR ≥ 30 mg/g, UACR ≥ 150 mg/g lub ≥ 2 pomiary eGFR < 60 ml/min/1,73 m² oddalone ≥ 90 dni.

Kryteria wyłączenia:

- + Uczestnictwo w programie ubezpieczenia przez ≥ 730 dni przed datą włączenia do badania.
- + eGFR poniżej progu (w dniu włączenia do badania lub w ciągu roku przed nim): < 25 ml/min/1,73 m².
- + UACR powyżej progu (w dniu włączenia do badania lub w ciągu roku przed nim) lub równoważny wskaźnik UPCR: > 200 mg/g.
- + Historia chorób:
 - o Cukrzyca typu 1.
 - o Cukrzyca ciążowa.
 - o Rozpoznanie wskazujące na dializoterapię.
 - o Wielotorbielowatość nerek.
 - o Schyłkowa niewydolność nerek.
 - o Dializoterapia.
 - o Zabieg wskazujący na schyłkową niewydolność nerek.
- + Stosowanie dowolnego inhibitora SGLT2 w dniu włączenia do badania lub w ciągu roku przed tą datą.
- + Stosowanie hydroksychlorochiny w dniu włączenia do badania.
- + Stosowanie immunoterapii w dniu włączenia do badania lub w ciągu 6 miesięcy przed tą datą.

Charakterystyka populacji:

Charakterystyka	UACR < 200 mg/g		UACR < 200 mg/g ORAZ brak cukrzycy	
	Rozpoczęte leczenie DAPA (n=2 972)	Nierozpoczęte leczenie DAPA (n=2 972)	Rozpoczęte leczenie DAPA (n=275)	Nierozpoczęte leczenie DAPA (n=275)
Kobiety, n (%)	1296 (44)	1305 (46)	107 (39)	107 (39)
Wiek, lata, mediana (IQR)	74 (69–79)	73 (69–78)	75 (68–81)	76 (69–81)
Dostępny BMI, n (%)	1071 (36)	939 (32)	85 (31)	100 (36)
BMI, kg/m², średnia (SD)	31,5 (7,0)	31,0 (7,1)	27,4 (6)	27,5 (6,4)
Kategoria BMI, kg/m² n (%)				
$< 18,4$	< 5	5 (1)	< 5	< 5
18,5–24,9	178 (17)	191 (20)	26 (31)	33 (33)
25,0–29,9	318 (30)	257 (27)	36 (42)	40 (40)
≥ 30	571 (53)	486 (52)	20 (24)	25 (25)
Choroby współistniejące, n (%)				
Migotanie przedsionków	802 (27)	797 (27)	99 (36)	107 (39)
Niewydolność serca	2890 (97)	1232 (41)	148 (54)	155 (56)
Nadciśnienie tętnicze	1278 (43)	2885 (97)	259 (94)	262 (95)
Zawał mięśnia sercowego	391 (13)	368 (12)	29 (11)	32 (12)
Udar	942 (32)	892 (30)	76 (28)	88 (32)
Niedokrwistość	1602 (54)	1582 (53)	135 (49)	133 (48)
Cukrzyca typu 2	2658 (89)	2667 (90)	N/A	N/A
Leki, n (%)				
Inhibitory układu RAA (RASi)	2521 (85)	2503 (84)	217 (79)	225 (82)
ARNI	304 (10)	260 (9)	32 (12)	25 (9)
Blokery kanału wapniowego	1269 (43)	1249 (42)	124 (45)	123 (45)
Leki moczopędne	1503 (51)	1377 (46)	159 (58)	155 (56)
Statyny	2536 (85)	2452 (83)	173 (63)	174 (63)
Leki przeciwcukrzycowe	2333 (79)	2283 (77)	N/A	N/A

Dostępne eGFR, n (%)	2972 (100)	2972 (100)	275 (100)	275 (100)
eGFR, ml/min/1,73 m ² , mediana (IQR)	53,7 (42,8–71,1)	54,8 (43,2–69,1)	50,1 (40,3–60,2)	49,5 (38,4–61,4)
Dostępne UACR, n (%)	2972 (100)	2972 (100)	275 (100)	275 (100)
UACR, mg/g, mediana (IQR)	20,1 (7,0–55,8)	19,0 (7,0–52,0)	8,6 (1,6–32,4)	14,0 (2,2–39,4)
Kategoria UACR, n (%)				
0–29	1739 (59)	1813 (61)	202 (73)	189 (69)
30–200	1233 (41)	1159 (39)	73 (27)	86 (31)
INTERWENCJA				
Interwencja: Dapagliflozyna w dawce 10 mg/dobę Komparator: Pacjenci spełniający kryteria leczenia dapagliflozyną (czyli kwalifikujący się wg wskazania), ale którzy jej nie rozpoczęli ("eligible but untreated").				
PUNKTY KOŃCOWE				
Pierwszorzędowy: + Nachylenie eGFR (eGFR slope; ml/min/1,73 m ² /rok)				

Tabela 59. Charakterystyka badania Bonnesen 2025

Bonnesen 2025 [19]	
Effectiveness of Empagliflozin vs Dapagliflozin for Kidney Outcomes in Type 2 Diabetes	
METODYKA	
Emulacja „target trial” (hipotetycznego randomizowanego badania) w formie prospektywnego badania kohortowego typu new-user, active-comparator przeprowadzonego w Danii	
Cel badania: Porównanie długoterminowych wyników nerkowych (ostre uszkodzenie nerek, wystąpienie przewlekłej choroby nerek, progresja PChN) u osób z cukrzycą typu 2 rozpoczynających leczenie empagliflozyną vs dapagliflozyną.	
Opis metody randomizacji: nie dotyczy – pacjenci przypisani do grup na podstawie pierwszego wydania leku, w hipotetycznym „target trial” zakładano randomizację 1:1	
Zaślepienie: nie dotyczy	
Opis metody zaślepienia: nie dotyczy	
Opis utraty chorych z badania: nie dotyczy	
Jakość badania: NOS – 5/9	
Wyniki dla populacji: ITT i PP	
Klasyfikacja AOTMiT: IVC	
Źródło finansowania: Duńska Akademia Diabetologii i Endokrynologii, ovo Nordisk Foundation, Danish Cardiovascular Academy, Danish Data Science Academy, fundacje badawcze w Danii i Szwecji	
Liczba ośrodków: Duński rejestr krajowy, wieloośrodkowe	
Okres badania: pacjenci włączani od czerwca 2014 do października 2020.	
Czas obserwacji: 6 lat do końca roku 2021, mediana obserwacji 3 lata.	
Analiza statystyczna:	
+ Estymator Aalen-Johansen;	
+ Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) dla redukcji wpływu czynników zakłócających	
+ 10krotna imputacja wyników celem obróbki brakujących danych	
Podejście do testowania hipotezy: nie dotyczy	
POPULACJA	
Kryteria włączenia:	
+ Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni empagliflozyną lub dapagliflozyną w Danii,.	
+ Pacjenci, dla których dostępne były dane wyjściowe i co najmniej jeden pomiar kontrolny dla eGFR i albuminurii po rozpoczęciu empagliflozyny.	
Kryteria wyłączenia:	
+ Wcześniejsze leczenie za pomocą SGLT2i	

- + Brak danych o kluczowych zmiennych (np. eGFR, HbA1c)
- + Osoby z cukrzycą typu

Charakterystyka populacji:

Charakterystyka	Empagliflozyna (n=32 819)	Dapagliflozyna (n=17 464)
Wiek, mediana (IQR), lata	62,6 (54,2;70,6)	62,7 (54,3;70,6)
Płeć – Kobiety	12 182 (37,1%)	6659 (38,1%)
Czas od diagnozy cukrzycy, mediana (IQR), lata	8,4 (4,1;13,3)	7,9 (4,4;12,9)
HbA1c, mediana (IQR), %	8,2 (7,0;9,2)	8,1 (7,2;9,5)
eGFR, mediana (IQR), mL/min/1.73 m ²	87,5 (72,5;103,6)	88,0 (73,1;104,2)
eGFR ≥60 mL/min/1.73 m ²	29 351 (89,4%)	15 660 (89,7%)
eGFR 45–59 mL/min/1.73 m ²	2750 (8,4%)	1342 (7,7%)
eGFR 30–44 mL/min/1.73 m ²	651 (2,0%)	351 (2,0%)
eGFR <30 mL/min/1.73 m ²	67 (0,2%)	35 (0,2%)
UACR, median (IQR), mg/g	17,0 (4,7;55,0)	16,0 (4,0;60,0)
UACR ≤29 mg/g	15 163 (46,2%)	7572 (43,4%)
UACR 30–299 mg/g	6775 (20,4%)	5205 (18,4%)
UACR ≥300 mg/g	1364 (4,2%)	608 (3,5%)
LDL cholesterol, mediana (IQR), mg/dL	73,4 (57,9;100,4)	77,2 (57,9;100,4)
HDL cholesterol, mediana (IQR), mg/dL	42,5 (34,7;50,2)	42,5 (34,7;50,2)
trójglicerydy, median (IQR), mg/dL	185,8 (132,7;265,5)	185,8 (132,7;265,5)
Chromanie tętnicze (przestankowe)	712 (2,2%)	323 (1,8%)
Udar niedokrwienny	690 (2,1%)	267 (1,5%)
Zawał mięśnia sercowego	1249 (3,8%)	492 (2,8%)
Stabilna dławica piersiowa	2568 (7,8%)	1073 (6,1%)
Niestabilna dławica piersiowa	428 (1,3%)	158 (0,9%)
Niewydolność serca	4181 (12,7%)	1999 (11,4%)
Tętniak/rozszerzenie aorty	228 (0,7%)	112 (0,6%)
Rozwarstwienie aorty	17 (0,1%)	6 (0,0%)
Niedomykalność/zwężenie aorty	718 (2,2%)	296 (1,7%)
Migotanie/trzepotanie przedsionków	2365 (7,2%)	1003 (5,7%)
Bradykardia	262 (0,8%)	93 (0,5%)
Niedomykalność/stenoza zastawki mitralnej	146 (0,4%)	63 (0,4%)
POChP	1308 (4,0%)	651 (3,7%)
Choroba płuc	896 (2,7%)	420 (2,4%)
Zaburzenia krwi	253 (0,8%)	145 (0,8%)
Zakrzepica żył głębokich	183 (0,6%)	108 (0,6%)
Rak (5-letnie przeżycie <30%)	3928 (12,0%)	1706 (9,8%)
Hipercholesterolemia	18 461 (56,3%)	9346 (53,5%)
Nadciśnienie tętnicze	24 161 (16,3%)	11 249 (64,4%)
Choroba wątroby	3774 (11,5%)	1556 (8,9%)
Otyłość	233 (0,7%)	97 (0,6%)
Leki przeciwcukrzycowe		
Metformina	31 161 (94,9)	16 624 (95,2)
Insulina	7715 (23,5)	2596 (14,9)
Sulfonilomoczniki	5740 (17,5)	3361 (19,2)

Inhibitory DPP-4	10 553 (32,2)	6978 (40,0)
Agoniści GLP-1	7345 (22,4)	3267 (18,7)
Tiazolidynediony	21 (0,1)	17 (0,1)
Liczba leków przeciwcukrzycowych		
SGLT2i + 1 inny	11 341 (34,6)	5947 (34,1)
SGLT2i + kilka innych	21 478 (65,4)	11 517 (65,9)
Inhibitory ACE	9531 (29,0)	4986 (28,6)
Blokery receptora angiotensyny II (ARB)	8078 (24,6)	4105 (23,5)
Antykoagulanty	3262 (9,9)	1574 (9,0)
Leki przeciwdepresyjne	5128 (15,6)	2589 (14,8)
Leki przeciwplatekcyjne	11 885 (36,2)	5925 (33,9)
Leki przeciwpsychotyczne	1530 (4,7)	871 (5,0)
Beta-blokery	9721 (29,6)	4773 (27,3)
Blokery kanału wapniowego	10 846 (33,0)	5551 (31,8)
Diuretyki	9859 (30,0)	5114 (29,3)
Glikokortykosteroidy	1880 (5,7)	1018 (5,8)
Azotany	1861 (5,7)	769 (4,4)
Opioidy	5626 (17,1)	2808 (16,1)
Statyny	25 581 (77,9)	13 270 (76,0)
NLPZ (bez aspiryny)	7357 (22,4)	4260 (24,4)
Leki układu oddechowego	4610 (14,0)	2383 (13,6)
INTERWENCJA		
Interwencja: Empagliflozyna 10 lub 25 mg/d		
Komparator: Dapagliflozyna 10 mg		
PUNKTY KOŃCOWE		
+ 6-letnie ryzyko wystąpienia AKI + 6-letnie ryzyko postawienia diagnozy PChN de novo + 6-letnie ryzyko progresji PChN		

Tabela 60. Charakterystyka badania Engstrom 2024

Bonnesen 2025 [19]	
Effectiveness of Empagliflozin vs Dapagliflozin for Kidney Outcomes in Type 2 Diabetes	
METODYKA	
Emulacja „target trial” (hipotetycznego randomizowanego badania) w formie prospektywnego badania kohortowego typu new-user, active-comparator przeprowadzonego w Danii	
Cel badania: Porównanie długoterminowych wyników nerkowych (ostre uszkodzenie nerek, wystąpienie przewlekłej choroby nerek, progresja PChN) u osób z cukrzycą typu 2 rozpoczynających leczenie empagliflozyną vs dapagliflozyną.	
Opis metody randomizacji: nie dotyczy – pacjenci przypisani do grup na podstawie pierwszego wydania leku, w hipotetycznym „target trial” zakładano randomizację 1:1	
Zaślepienie: nie dotyczy	
Opis metody zaślepienia: nie dotyczy	
Opis utraty chorych z badania: nie dotyczy	
Jakość badania: NOS – 5/9	
Wyniki dla populacji: ITT i PP	
Klasyfikacja AOTMiT: IVC	
Źródło finansowania: Duńska Akademia Diabetologii i Endokrynologii, Novo Nordisk Foundation, Danish Cardiovascular Academy, Danish Data Science Academy, fundacje badawcze w Danii i Szwecji	

Liczba ośrodków: Duński rejestr krajowy, wieloośrodkowe Okres badania: pacjenci włączani od czerwca 2014 do października 2020. Czas obserwacji: 6 lat do końca roku 2021, mediana obserwacji 3 lata. Analiza statystyczna: + Estymator Aalen-Johansen; + Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) dla redukcji wpływu czynników zakłócających + 10krotna imputacja wyników celem obróbki brakujących danych Podejście do testowania hipotezy: nie dotyczy		
POPULACJA		
Kryteria włączenia: + Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni empagliflozyną lub dapagliflozyną w Danii,. + Pacjenci, dla których dostępne były dane wyjściowe i co najmniej jeden pomiar kontrolny dla eGFR i albuminurii po rozpoczęciu empagliflozyny. Kryteria wyłączenia: + Wcześniejsze leczenie za pomocą SGLT2i + Brak danych o kluczowych zmiennych (np. eGFR, HbA1c) + Osoby z cukrzycą typu 1 Charakterystyka populacji:		
Charakterystyka	Empagliflozyna (n=32 819)	Dapagliflozyna (n=17 464)
Wiek, mediana (IQR), lata	62,6 (54,2;70,6)	62,7 (54,3;70,6)
Płeć – Kobiety	12 182 (37,1%)	6659 (38,1%)
Czas od diagnozy cukrzycy, mediana (IQR), lata	8,4 (4,1;13,3)	7,9 (4,4;12,9)
HbA1c, mediana (IQR), %	8,2 (7,0;9,2)	8,1 (7,2;9,5)
eGFR, mediana (IQR), mL/min/1.73 m ²	87,5 (72,5;103,6)	88,0 (73,1;104,2)
eGFR ≥60 mL/min/1.73 m ²	29 351 (89,4%)	15 660 (89,7%)
eGFR 45–59 mL/min/1.73 m ²	2750 (8,4%)	1342 (7,7%)
eGFR 30–44 mL/min/1.73 m ²	651 (2,0%)	351 (2,0%)
eGFR <30 mL/min/1.73 m ²	67 (0,2%)	35 (0,2%)
UACR, median (IQR), mg/g	17,0 (4,7;55,0)	16,0 (4,0;60,0)
UACR ≤29 mg/g	15 163 (46,2%)	7572 (43,4%)
UACR 30–299 mg/g	6775 (20,4%)	5205 (18,4%)
UACR ≥300 mg/g	1364 (4,2%)	608 (3,5%)
LDL cholesterol, mediana (IQR), mg/dL	73,4 (57,9;100,4)	77,2 (57,9;100,4)
HDL cholesterol, mediana (IQR), mg/dL	42,5 (34,7;50,2)	42,5 (34,7;50,2)
trójglicerydy, median (IQR), mg/dL	185,8 (132,7;265,5)	185,8 (132,7;265,5)
Chromanie tętnicze (przestankowe)	712 (2,2%)	323 (1,8%)
Udar niedokrwienny	690 (2,1%)	267 (1,5%)
Zawał mięśnia sercowego	1249 (3,8%)	492 (2,8%)
Stabilna dławica piersiowa	2568 (7,8%)	1073 (6,1%)
Niestabilna dławica piersiowa	428 (1,3%)	158 (0,9%)
Niewydolność serca	4181 (12,7%)	1999 (11,4%)
Tętniak/rozszerzenie aorty	228 (0,7%)	112 (0,6%)
Rozwarstwienie aorty	17 (0,1%)	6 (0,0%)
Niedomykalność/zwężenie aorty	718 (2,2%)	296 (1,7%)
Migotanie/trzepotanie przedsionków	2365 (7,2%)	1003 (5,7%)
Bradykardia	262 (0,8%)	93 (0,5%)
Niedomykalność/stenoza zastawki mitralnej	146 (0,4%)	63 (0,4%)

POChP	1308 (4,0%)	651 (3,7%)
Choroba płuc	896 (2,7%)	420 (2,4%)
Zaburzenia krwi	253 (0,8%)	145 (0,8%)
Zakrzepica żył głębokich	183 (0,6%)	108 (0,6%)
Rak (5-letnie przeżycie <30%)	3928 (12,0%)	1706 (9,8%)
Hipercholesterolemia	18 461 (56,3%)	9346 (53,5%)
Nadciśnienie tętnicze	24 161 (16,3%)	11 249 (64,4%)
Choroba wątroby	3774 (11,5%)	1556 (8,9%)
Otyłość	233 (0,7%)	97 (0,6%)
Leki przeciwcukrzycowe		
Metformina	31 161 (94,9)	16 624 (95,2)
Insulina	7715 (23,5)	2596 (14,9)
Sulfonilomoczniki	5740 (17,5)	3361 (19,2)
Inhibitory DPP-4	10 553 (32,2)	6978 (40,0)
Agoniści GLP-1	7345 (22,4)	3267 (18,7)
Tiazolidynediony	21 (0,1)	17 (0,1)
Liczba leków przeciwcukrzycowych		
SGLT2i + 1 inny	11 341 (34,6)	5947 (34,1)
SGLT2i + kilka innych	21 478 (65,4)	11 517 (65,9)
Inhibitory ACE	9531 (29,0)	4986 (28,6)
Blokery receptora angiotensyny II (ARB)	8078 (24,6)	4105 (23,5)
Antykoagulanty	3262 (9,9)	1574 (9,0)
Leki przeciwdepresyjne	5128 (15,6)	2589 (14,8)
Leki przeciwpłytkowe	11 885 (36,2)	5925 (33,9)
Leki przeciwpsychotyczne	1530 (4,7)	871 (5,0)
Beta-blokery	9721 (29,6)	4773 (27,3)
Blokery kanału wapniowego	10 846 (33,0)	5551 (31,8)
Diuretyki	9859 (30,0)	5114 (29,3)
Glikokortykosteroidy	1880 (5,7)	1018 (5,8)
Azotany	1861 (5,7)	769 (4,4)
Opioidy	5626 (17,1)	2808 (16,1)
Statyny	25 581 (77,9)	13 270 (76,0)
NLPZ (bez aspiryny)	7357 (22,4)	4260 (24,4)
Leki układu oddechowego	4610 (14,0)	2383 (13,6)
INTERWENCJA		
Interwencja: Empagliflozyna 10 lub 25 mg/d		
Komparator: Dapagliflozyna 10 mg		
PUNKTY KOŃCOWE		
+ 6-letnie ryzyko wystąpienia AKI		
+ 6-letnie ryzyko postawienia diagnozy PChN de novo		
+ 6-letnie ryzyko progresji PChN		

13.8 Powody odrzucenia publikacji na etapie analizy pełnych tekstów

Tabela 61. Publikacje wyłączone z opisu na podstawie analizy pełnych tekstów z przeglądu dla substancji *dapagliflozyny*

Publikacja	Powód odrzucenia
A.Y.L. Liu. A real-world study on SGLT2 inhibitors and diabetic kidney disease progression Clin. Kidney J. 2022 15 1403-1414	brak osobnych wyników dla <i>dapagliflozyny</i>
Abdullaev S. Effect of dapagliflozin in patients with CKD depending on primary kidney disease Nephrol. Dial. Transplant. 2024 39 i1147	abstrakt konferencyjny
Al-Muhaiteeb A. Long-Term Mortality and SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes with and without Renal Impairment: An Observational Cohort Study Med. Princ. Pract. 2024 33 251-259	brak osobnych wyników dla <i>dapagliflozyny</i>
Barkas F. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Protection Against stroke in Patients with type 2 Diabetes and Impaired Renal Function: A Systematic Review and Meta-Analysis J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2021 30	brak porównania z dobranym komparatorem - <i>empagliflozyną</i>
Bonnesen K. Effectiveness of Empagliflozin vs Dapagliflozin for Kidney Outcomes in Type 2 Diabetes JAMA Intern. Med. 2025 185 314-323	porównanie z <i>empagliflozyną</i> w cukrzycy typu 2
Chalvatzis A. Sodium-glucose transport protein 2 (SGLT-2) inhibitors in diabetic and non-diabetic kidney transplant recipients Nephrol. Dial. Transplant. 2024 39 i2674	abstrakt konferencyjny
Chen HB. SGLT2 inhibitors for the composite of cardiorenal outcome in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. European journal of pharmacology 2022.12 936 175354	brak porównania z dobranym komparatorem - <i>empagliflozyną</i>
Chen JY. Impact of SGLT2 inhibitors on patient outcomes: a network meta-analysis. Cardiovascular diabetology 2023.1 22 290	metaanaliza obejmująca wszystkie podwójni zaślepię badania RCT oceniające stosowanie SGLT2i, niezależnie od podlegającej choroby
Davis J. Extrapolation of DAPA-CKD Trial End Points in a Broad Urine Albumin Creatinine Ratio Population J. Am. Soc. Nephrol. 2022 33 848	abstrakt konferencyjny
Denny O. Effectiveness and Safety of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Continuation in Patients With Type 2 Diabetes and Late-Stage Chronic Kidney Disease J. Pharm. Technol. 2025 41 65-71	brak osobnych wyników dla <i>dapagliflozyny</i>
Engström A. Comparative cardiovascular and renal effectiveness of empagliflozin and dapagliflozin: Scandinavian cohort study. European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy 2024.8 10 432-443	niski odsetek pacjentów z przewlekłą chorobą nerek - 3,7%
Fadini G.P. Comparative renal outcomes of matched cohorts of patients with type 2 diabetes receiving SGLT2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists under routine care Diabetologia 2024 67 2585-2597	brak osobnych wyników dla <i>dapagliflozyny</i>
Fadini G.P. Long-term preservation of kidney function with SGLT-2 inhibitors versus comparator drugs in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease Diabetes Obes. Metab. 2025 27 5182-5191	brak osobnych wyników dla <i>dapagliflozyny</i>
Fioretto P. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease Stage 3A): the DERIVE Study 2018 39	brak osobnych wyników dla populacji wnioskowanej
Fousteris E. Dapagliflozin neutral on body weight when ministered to chronic kidney disease patients: A real-world retrospective study Obes. Facts 2025 18 568-569	abstrakt konferencyjny
Fu X. Dapagliflozin in CKD Patients with Diabetes from a Real-World Study J. Am. Soc. Nephrol. 2023 34 1075	abstrakt konferencyjny
Fujita K.K. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors are associated with kidney benefits at all degrees of albuminuria: A retrospective cohort study of adults with diabetes Diabetes Obes. Metab. 2024 26 699-709	brak osobnych wyników dla <i>dapagliflozyny</i>
Heerspink H.J.L. Effects of Dapagliflozin in People without Diabetes and with Microalbuminuria Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2022 17 1665-1668	list do edytora

Heerspink HJL. Effect of dapagliflozin on the rate of decline in kidney function in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. The lancet. Diabetes & endocrinology 2021.11 9 743-754	brak osobnych wyników dla populacji wnioskowanej
Heerspink HJL. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. The lancet. Diabetes & endocrinology 2020.1 8 27-35	brak osobnych wyników dla dapagliflozyny
Ivanov D. Use of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor in patients with diabetes mellitus free chronic kidney disease 2-3a stages: 1 year of experience Nephrol. Dial. Transplant. 2019 34 a391	abstrakt konferencyjny
Jong N. Dapagliflozin decreases albuminuria in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: Insights from the DAPA-CKD trial Nephrol. Dial. Transplant. 2021 36 i44	abstrakt konferencyjny
Kanimozhi M. Impact of Dapagliflozin Adjunctive Therapy on the Progression of Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease Stages 2-5: A systematic review and meta-analysis. Sultan Qaboos University medical journal 2024.8 24 317-326	brak osobnych wyników dla populacji wnioskowanej
Kawano R. A SINGLE-CENTER, RETROSPECTIVE STUDY OF BLOOD PRESSURE EFFECTS OF DAPAGLIFLOZIN IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE J. Hypertens. 2023 41 e416	abstrakt konferencyjny
Kitaoka K. Kidney outcomes of SGLT2 inhibitors among older patients with diabetic kidney disease in real-world clinical practice: The Japan Chronic Kidney Disease Database Ex BMJ Open Diabetes Res. Care 2024 12	niski odsetek pacjentów stosujących dapagliflozynę - 15%
Li N. Effects of SGLT2 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis Front. Med. 2021 8	porównanie przedstawione w publikacji Neuen 2019, skoncentrowane na populacji wnioskowanej
Lin J. Renal protective effect and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis and systematic review. International urology and nephrology 2022.9 54 2305-2316	brak osobnych wyników dla populacji wnioskowanej, do metaanalizy włączano również badania, do których włączano pacjentów niestanowiących populacji docelowej
Liriano-Ward L. A Single Center Experience with SglT2-Inhibitors Treatment in Renal Transplant Recipients Am. J. Transplant. 2023 23 S992	abstrakt konferencyjny
Liriano-Ward L.E. SglT-2 inhibitor treatment in renal transplant recipients: A single-center experience J. Am. Soc. Nephrol. 2021 32 650	abstrakt konferencyjny
Ma C. The efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in patients with non-diabetic chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. International urology and nephrology 2023.12 55 3167-3174	brak porównania z dobranym komparatorem - empagliflozyną
Maigret L. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor in Diabetic and Nondiabetic Renal Transplant Recipients Kidney Intl. Rep. 2025 10 816-827	badanie skupiające się na dyskontynuacji leczenia dapagliflozyną. Brak wyróżnionej populacji wnioskowanej
Mcewan P. Renal outcomes from the DECLARE-TIMI 58 trial: Quantifying the health-care implications Diabetes 2019 68	abstrakt konferencyjny
McEwan P. The long-term effects of dapagliflozin in chronic kidney disease: a time-to-event analysis. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2024.11 39 2040-2047	brak osobnych wyników dla populacji wnioskowanej
Minutolo R. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with CKD: real-world experience in 93 Italian renal clinics Clin. Kidney J. 2025 18	brak osobnych wyników dla populacji wnioskowanej
Miyoshi H. Protective effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with rapid renal function decline, stage G3 or G4 chronic kidney disease and type 2 diabetes J. Diabetes Invest. 2019 10 1510-1517	brak osobnych wyników dla dapagliflozyny

Moura F. Effects of dapagliflozin on cardiovascular and kidney events by baseline eGFR and UACR in patients with type 2 diabetes mellitus: a patient-level pooled analysis of DECLARE-TIMI 58 and DAPA-CKD trials Eur. Heart J. 2022 43 2407	abstrakt konferencyjny
Moura F.A. Risk Assessment of Kidney Disease Progression and Efficacy of SGLT2 Inhibition in Patients With Type 2 Diabetes Diabetes Care 2023 46 1807-1815	celem badania było oszacowanie zależności między wystąpieniem zdarzenia a ryzykiem pogorszenia choroby nerek
Nagasu H. Kidney outcomes associated with SGLT2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs in real-world clinical practice: the japan chronic kidney disease database Diabetes Care 2021 44 2542-2551	brak osobnych wyników dla dapagliflozyny
Nakamura A. Impact of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on renal function in participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease with normoalbuminuria Diabetol. Metab. Syndr. 2020 12	brak osobnych wyników dla dapagliflozyny
Nguyen B.-N. Comparative efficacy of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in chronic kidney disease and type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis Diabetes Obes. Metab. 2023 25 1614-1623	brak osobnych wyników dla populacji wnioskowanej
Olufade T. Clinical Outcomes and Healthcare Resource Utilization in a Real-World Population Reflecting the DAPA-CKD Trial Participants Adv. Ther. 2021 38 1352-1363	brak informacji o stosowanym leczeniu
Panda S.S. Evaluation of Cardiovascular and Renal Outcomes of Dapagliflozin in Patients of Type-2 Diabetes Mellitus with Chronic Kidney Disease J. Cardiovasc. Dis. Res. 2023 14 187-195	populacja niezgodna z charakterystyką populacji polskiej
Patrick S.A. Dapagliflozin Improves the Clinical Outcomes of Patients with Chronic Kidney Disease and Albuminuria J. Gen. Intern. Med. 2021 36 2915-2917	abstrakt konferencyjny
Persson F. Efficacy and Safety of Dapagliflozin by Baseline Glycemic Status: A Prespecified Analysis From the DAPA-CKD Trial Diabetes Care 2021 44 1894-1897	brak osobnych wyników dla populacji wnioskowanej
Quilis A. Use of SGLT2i in Non-Diabetic Kidney Transplant Recipients. Transplantation proceedings 2025.1 57 24-26	populacja obecnie refundowana - egfr 30 oraz białkomocz
Rossing P. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists versus SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and moderate chronic kidney disease Diabetologia 2023 66 S356-S357	abstrakt konferencyjny
Schechter M. Mediators of the Kidney Protective Effects of Dapagliflozin in Patients with CKD with or Without Type 2 Diabetes J. Am. Soc. Nephrol. 2023 34 388	abstrakt konferencyjny
Skalioti C. Safety and efficacy of sodium-glucose transporter-2 inhibitors in kidney transplant recipients: preliminary results Nephrol. Dial. Transplant. 2024 39 i2696	abstrakt konferencyjny
Song C. One Year Outcome of SGLT2 Inhibitors Amongst Diabetic Kidney Transplant Recipients J. Am. Soc. Nephrol. 2022 33 546	abstrakt konferencyjny
Tangri N. Dapagliflozin in Patients with Low and High uACR J. Am. Soc. Nephrol. 2023 34 1138	abstrakt konferencyjny
Tangri N. Dapagliflozin Initiation and eGFR Trajectories Across uACR Subgroups in Clinical Practice Metab. Clin. Exp. 2023 142	abstrakt konferencyjny
Tangri N. Mortality, Health Care Burden, and Treatment of CKD: A Multinational, Observational Study (OPTIMISE-CKD). Kidney360 2024.3 5 352-362	brak oceny skuteczności stosowania dapagliflozyny
W.-C. Tsai. Cardiovascular and renal efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients without diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials BMJ Open 2022 12	brak osobnych wyników dla dapagliflozyny
Wheeler D.C. Effect of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and stages 3b-4 CKD J. Am. Soc. Nephrol. 2017 28 61	abstrakt konferencyjny
Xiao X. Kidney outcomes associated with SGLT2 inhibitors compared to other glucose-lowering drugs: a real-world study from China Front. Pharmacol. 2024 15	brak osobnych wyników dla dapagliflozyny
Y.-C. Lee. Comparative Effectiveness of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Sodium/Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Preventing Chronic Kidney Failure and Mortality in Patients With Type 2 Diabetes and CKD Am. J. Kidney Dis. 2025 86 301-313.e1	brak rozróżnienia na poszczególne fazy

Diaflox® (*dapagliflozyna*) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi
w przewlekłej chorobie nerek u pacjentów dorosłych

Y.-H.J. Shao. Investigation of cardiorenal outcomes and incidence of genitourinary tract infection after combined SGLT2 inhibitor and ACEI/ARB use in patients with chronic kidney disease stages 3–5: A real-world retrospective cohort study in Taiwan. <i>Int. J. Med. Sci.</i> 2024 21 2109-2118	brak osobnych wyników dla dapagliflozyny
Zheng Y. Long-term effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in kidney functions: A systematic review and meta-analysis. <i>Medicine</i> 2025.2 104 e41422	brak osobnych wyników dla dapagliflozyny

14. Spis tabel

Tabela 1. Protokół raportu oceny technologii medycznej Diaflox® (dapagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek	12
Tabela 2. Kryteria włączenia i wyłączenia badań pierwotnych dla substancji dapagliflozyna do analizy w ramach wykonanego przeglądu systematycznego	14
Tabela 3. Kryteria włączenia i wyłączenia badań wtórnych dla substancji dapagliflozyna do analizy w ramach wykonanego przeglądu systematycznego	15
Tabela 4. Skrócona charakterystyka badania DECLARE-TIMI 58 [6]	21
Tabela 5. Zestawienie publikacji opisujących wyniki badania DECLARE-TIMI 58 [6]	21
Tabela 6. Skuteczność stosowania dapagliflozyny względem placebo w badaniu DECLARE-TIMI 58 – złożony punkt końcowy [Mosenson 2019] [7].....	22
Tabela 7. Skuteczność stosowania dapagliflozyny względem placebo w aspekcie zdarzeń sercowo-naczyniowych [Zelniker 2021] [9]	22
Tabela 8. Zestawienie tabelaryczne zmienności istotności statystycznej w czasie między ramionami DAPA a PLC w zakresie zmiany eGFR.....	24
Tabela 9. Zestawienie tabelaryczne zmienności istotności statystycznej w czasie między ramionami DAPA a PLC w zakresie zmiany UACR.....	25
Tabela 10. Skuteczność stosowania dapagliflozyny względem placebo w badaniu DECLARE-TIMI 58 – nachylenie eGFR [Mosenson 2022] [10].....	25
Tabela 11. Skrócona charakterystyka badań RCT z zastosowaniem empagliflozyny	26
Tabela 12. Skrócona charakterystyka badania EMPA-REG OUTCOME [28]	27
Tabela 13. Zestawienie publikacji opisujących wyniki badania EMPA-REG OUTCOME.....	28
Tabela 14. Skuteczność stosowania empagliflozyny względem placebo w aspekcie złożonych nerkowych punktów końcowych [23]	28
Tabela 15. Skuteczność stosowania empagliflozyny względem placebo w aspekcie zdarzeń sercowo-naczyniowych i hospitalizacji [23]	29
Tabela 16. Skuteczność stosowania empagliflozyny względem placebo w aspekcie zgonów i hospitalizacji [21]	30
Tabela 17. Skuteczność stosowania empagliflozyny względem placebo w zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgonów i hospitalizacji [21]	32
Tabela 18. Skuteczność stosowania empagliflozyny względem placebo na nachylenie eGFR [22].....	33
Tabela 19. Skuteczność stosowania empagliflozyny względem placebo na tempo spadku eGFR [24]	34
Tabela 20. Zestawienie skróconych charakterystyk badań DECLARE-TIMI 58 oraz EMPA-REG-OUTCOME.....	36
Tabela 21. Zestawienie ocenianych punktów końcowych w badaniach RCT DECLARE-TIMI 58 oraz EMPA-REG-OUTCOME z wyróżnieniem stratyfikacji populacji.....	37
Tabela 22. Wyniki analizy porównawczej dapagliflozyny i empagliflozyny dla wybranych punktów końcowych u pacjentów z PChN.....	45
Tabela 23. Zestawienie skróconych charakterystyk populacji oraz ocenianych punktów końcowych w odnalezionych badaniach RWE	47
Tabela 24. Schemat porównania DAPA vs. EMPA na podstawie odnalezionych badań RWE w podziale na subpopulacje i oceniany punkt końcowy.....	48
Tabela 25. Zestawienie wyników badań rzeczywistej praktyki klinicznej DAPA vs. EMPA	48
Tabela 26. Mediana nachylenia eGFR (eGFR slope) w zależności od kategorii UACR – analizy z i bez uwzględnienia pacjentów z normoalbuminurią u pacjentów z PChN bez cukrzycy typu 2 [13].....	51
Tabela 27. Średnioroczna zmiana wartości eGFR względem wartości wyjściowej u pacjentów z PChN z UACR < 200 mg/g, z i bez cukrzycy typu 2 [14].....	52
Tabela 28. Zmiana roczna eGFR (annual eGFR slope) po rozpoczęciu leczenia SGLT2i u pacjentów z PChN bez cukrzycy typu 2 – analiza według kategorii eGFR, UACR i ryzyka KDIGO [15]	53
Tabela 29. Wyniki badania Lin 2025 dla złożonego nerkowego punktu końcowego	55
Tabela 30. Wyniki porównania DAPA vs. EMPA dla efektów zdrowotnych zorientowanych na funkcjonowanie nerek z badania Bonnesen 2025 – 6-letnie ryzyko wystąpienia zdarzenia nerkowego	56
Tabela 31. Zmiana UACR wśród wybranych subpopulacji pacjentów z badania DELIGHT [11]	57
Tabela 32. Procentowa zmiana stężenia białkomoczu w populacji pacjentów >60 ml/min/1,73 m ² z badania DIAMOND [12].....	57
Tabela 33. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo ^a i z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu.....	67
Tabela 34 Zestawienie działań niepożądanych dla substancji leczniczej dapagliflozyna (według grup klinicznych) - VigAccess 2009-2025.....	73
Tabela 35 Zestawienie zdarzeń niepożądanych dla produktu leczniczego Farxiga (według grup klinicznych) - baza FAERS 2014-2025.....	74
Tabela 36 Zestawienie działań niepożądanych dla produktu leczniczego Forxiga (według grup klinicznych) - baza EudraVigilance10.2024-11.2025.....	76

Tabela 37. Strategia wyszukiwania w bazie Embase z dnia 01.10.2025.....	84
Tabela 38. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed) z dnia 01.10.2025.....	85
Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library z dnia 01.10.2025.....	86
Tabela 40. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB-2	87
Tabela 41. Ocena wiarygodności badań wtórnych (AMSTAR-2).....	89
Tabela 42. Kwestionariusz oceny jakości badań kohortowych w skali NOS	93
Tabela 43. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Cherney 2020.....	94
Tabela 44. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Pollock 2019	99
Tabela 45. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Wiviott 2019.....	104
Tabela 46. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Zinman 2015.....	109
Tabela 47. Zestawienie ocen w skali AMSTAR-2 dla przeglądów systematycznych włączonych do analizy.....	114
Tabela 48. Ocena jakości badań obserwacyjnych włączonych do analizy według kwestionariusza NOS.....	116
Tabela 49. Charakterystyka badania DECLARE-TIMI 58 [Wiviott 2019]	119
Tabela 50. Charakterystyka badania DIAMOND [Cherney 2020]	122
Tabela 51. Charakterystyka badania DELIGHT [Pollock 2019]	124
Tabela 52. Charakterystyka badania EMPA-REG OUTCOME [Zinman 2015]	127
Tabela 53. Charakterystyka badania Crabtree 2021.....	131
Tabela 54. Charakterystyka badania Edmonstin 2024.....	132
Tabela 55. Charakterystyka badania Lin 2019.....	136
Tabela 56. Charakterystyka badania Nakhleh 2024	137
Tabela 57. Charakterystyka badania Svensson 2024.....	140
Tabela 58. Charakterystyka badania Tangri 2024.....	142
Tabela 53. Charakterystyka badania Bonnesen 2025.....	144
Tabela 53. Charakterystyka badania Engstrom 2024.....	146
Tabela 59. Publikacje wyłączone z opisu na podstawie analizy pełnych tekstów z przeglądu dla substancji dapagliflozyny	149

15. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA dla przeglądu systematycznego dla leku Diaflox® (dapagliflozyna)	17
Rysunek 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT wg kwestionariusza RoB2	19
Rysunek 3. Zmiana średniej wartości eGFR w populacji eGFR 60 do 90 ml/min/1,73 m ² (DAPA = kolor niebieski) [Mosenson 2019] [7]	23
Rysunek 4. Zmiana UACR w czasie według ramienia leczenia w punktach: na początku badania, po 6 miesiącach oraz po 1, 2, 3 i 4 latach, w grupie pacjentów z wyjściowym UACR ≤15 mg/g (DAPA = kolor niebieski) [Mosenson 2021] [8]	24
Rysunek 5. Zmiana UACR w czasie według ramienia leczenia w punktach: na początku badania, po 6 miesiącach oraz po 1, 2, 3 i 4 latach, w grupie pacjentów z wyjściowym UACR 15-30 mg/g (DAPA = kolor niebieski) [Mosenson 2021] [8]	24
Rysunek 6. Zmiana UACR w czasie według ramienia leczenia w punktach: na początku badania, po 6 miesiącach oraz po 1, 2, 3 i 4 latach, w grupie pacjentów z wyjściowym eGFR 60 do 90 ml/min/1,73 m ² (DAPA = kolor niebieski) [Mosenson 2021] [8]	25
Rysunek 7. Czas do wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji pacjentów z eGFR ≥60 ml/min/1,73m ² oraz UACR ≤300 mg/g [21]	30
Rysunek 8. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny w populacji pacjentów z eGFR ≥60 ml/min/1,73m ² oraz UACR ≤300 mg/g [21]	31
Rysunek 9. Hospitalizacja z powodu niewydolności serca w populacji pacjentów z eGFR ≥60 ml/min/1,73m ² oraz UACR ≤300 mg/g [21]	31
Rysunek 10. Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny w populacji pacjentów z eGFR ≥60 ml/min/1,73m ² oraz UACR ≤300 mg/g [21]	31
Rysunek 11. Wyniki porównania pośredniego dla zbiorczego nerkowego punktu końcowego w populacji 60 - 90 ml/min/1,73 m ² [17]	35
Rysunek 12. Wyniki porównania pośredniego dla zbiorczego nerkowego punktu końcowego w populacji UACR <30 mg/g [17]	36
Rysunek 13. Wyniki dla złożonego nerkowego punktu końcowego (podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy, rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego (RRT) lub zgon z powodu choroby nerek) w populacji eGFR 60-90 ml/min/1,73 m ²	39
Rysunek 14. Wyniki dla złożonego nerkowego punktu końcowego (nowe wystąpienie makroalbuminurii, podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy połączone z eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m ² , rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego (RRT) lub zgon z powodu choroby nerek) w populacji eGFR 60-90 ml/min/1,73 m ²	40
Rysunek 15. Wyniki dla złożonego nerkowego punktu końcowego (podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy, rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego (RRT) lub zgon z powodu choroby nerek) w populacji UACR <30 mg/g	40
Rysunek 16. Wyniki dla złożonego nerkowego punktu końcowego (nowe wystąpienie makroalbuminurii, podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy połączone z eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m ² , rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego (RRT) lub zgon z powodu choroby nerek) w populacji UACR <30 mg/g	41
Rysunek 17. Wyniki dla punktu końcowego zgon CV lub HHF w populacji eGFR 60-90 ml/min/1,73 m ²	41
Rysunek 18. Wyniki dla punktu końcowego zgon CV lub HHF w populacji UACR <30 mg/g	41
Rysunek 19. Wyniki dla punktu końcowego zgon CV w populacji eGFR 60-90 ml/min/1,73 m ²	42
Rysunek 20. Wyniki dla punktu końcowego zgon CV w populacji UACR <30 mg/g	42
Rysunek 21. Wyniki dla punktu końcowego HHF w populacji eGFR 60-90 ml/min/1,73 m ²	43
Rysunek 22. Wyniki dla punktu końcowego HHF w populacji UACR <30 mg/g	43
Rysunek 23. Wyniki dla punktu końcowego zgon z jakiegokolwiek przyczyny w populacji eGFR 60-90 ml/min/1,73 m ²	43
Rysunek 24. Wyniki dla punktu końcowego zgon z jakiegokolwiek przyczyny w populacji UACR <30 mg/g	44
Rysunek 25. Wyniki dla punktu końcowego średnioroczne nachylenie eGFR w populacji eGFR 60-90 ml/min/1,73 m ²	44
Rysunek 26. Wyniki dla punktu końcowego średnioroczne nachylenie eGFR w populacji UACR <15 mg/g	44
Rysunek 27. Wyniki dla punktu końcowego średnioroczne nachylenie eGFR w populacji UACR 15-30 mg/g	45
Rysunek 28. Zmiana wartości eGFR względem wartości wyjściowej po rozpoczęciu leczenia dapagliflozyną u pacjentów z PChN bez cukrzycy typu 2, we wszystkich zakresach wartości UACR	51
Rysunek 29. Zmiana poziomu eGFR w grupach placebo (pomarańcz), DAPA 5mg (niebieski), DAPA 10mg (zieleń)	58
Rysunek 30. Zmiana poziomu UACR w grupach placebo (pomarańcz), DAPA 5mg (niebieski), DAPA 10mg (zieleń)	59

16. Bibliografia

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Diafrix.
2. MZ. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907).
3. MZ., 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).
4. AOTMiT, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Wersja 3.0. 2016.
5. Higgins JPT, T.J., Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024)*. Cochrane, 2024.
6. Wiviott, S.D., et al., *Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2019. **380**(4): p. 347-357.
7. Mosenzon, O., et al., *Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019. **7**(8): p. 606-617.
8. Mosenzon, O., et al., *The Effect of Dapagliflozin on Albuminuria in DECLARE-TIMI 58*. Diabetes Care, 2021. **44**(8): p. 1805-1815.
9. Zelniker, T.A., et al., *Effect of Dapagliflozin on Cardiovascular Outcomes According to Baseline Kidney Function and Albuminuria Status in Patients With Type 2 Diabetes: A Prespecified Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial*. JAMA Cardiol, 2021. **6**(7): p. 801-810.
10. Mosenzon, O., et al., *Dapagliflozin and Prevention of Kidney Disease Among Patients With Type 2 Diabetes: Post Hoc Analyses From the DECLARE-TIMI 58 Trial*. Diabetes Care, 2022. **45**(10): p. 2350-2359.
11. Pollock, C., et al., *Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin alone and in combination with saxagliptin and effect of dapagliflozin and saxagliptin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (DELIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019. **7**(6): p. 429-441.
12. Cherney, D.Z.I., et al., *Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2020. **8**(7): p. 582-593.
13. Svensson, M.K., et al., *Dapagliflozin treatment of patients with chronic kidney disease without diabetes across different albuminuria levels (OPTIMISE-CKD)*. Clin Kidney J, 2024. **17**(8): p. sfae100.
14. Tangri, N., et al., *Dapagliflozin Utilization in Chronic Kidney Disease and Its Real-World Effectiveness Among Patients with Lower Levels of Albuminuria in the USA and Japan*. Adv Ther, 2024. **41**(3): p. 1151-1167.
15. Nakhleh, A., et al., *Real-world effectiveness of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on the progression of chronic kidney disease in patients without diabetes, with and without albuminuria*. Diabetes Obes Metab, 2024. **26**(8): p. 3058-3067.
16. Lin, Y.H., et al., *Renal and Glucose-Lowering Effects of Empagliflozin and Dapagliflozin in Different Chronic Kidney Disease Stages*. Front Endocrinol (Lausanne), 2019. **10**: p. 820.

17. Neuen, B.L., et al., *SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019. **7**(11): p. 845-854.
18. Dekkers, C.C.J., et al., *Effects of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and Stages 3b-4 chronic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant, 2018. **33**(11): p. 2005-2011.
19. Bonnesen, K., et al., *Effectiveness of Empagliflozin vs Dapagliflozin for Kidney Outcomes in Type 2 Diabetes*. JAMA Intern Med, 2025. **185**(3): p. 314-323.
20. Lin, R., et al., *Comparison of the renal outcomes of novel antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes with chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials*. Diabetes Obes Metab, 2026. **28**(1): p. 518-528.
21. Wanner, C., et al., *Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease*. Circulation, 2018. **137**(2): p. 119-129.
22. Wanner, C., et al., *Empagliflozin and Kidney Function Decline in Patients with Type 2 Diabetes: A Slope Analysis from the EMPA-REG OUTCOME Trial*. J Am Soc Nephrol, 2018. **29**(11): p. 2755-2769.
23. Herrington, W.G., et al., *The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study*. Clin Kidney J, 2018. **11**(6): p. 749-761.
24. Hadjadj, S., et al., *Empagliflozin and Rapid Kidney Function Decline Incidence in Type 2 Diabetes: An Exploratory Analysis From the EMPA-REG OUTCOME Trial*. Kidney Med, 2024. **6**(3): p. 100783.
25. Thomas S.J. Crabtree, A.B., Jackie Elliott, Rajeev Raghavan, Dennis Barnes, Siva Sivappriyan, Suzanne Phillips, Alison Evans, Devesh Sennik, Anurita Rohilla, Ian Gallen, Robert E.J. Ryder, *Effect of empagliflozin on albuminuria, eGFR and serum creatinine: updated results from the ABCD nationwide empagliflozin audit*. Br J Diabetes, 2021. **21**: p. 62-66.
26. Edmonston, D., et al., *Kidney and Cardiovascular Effectiveness of SGLT2 Inhibitors vs GLP-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes*. J Am Coll Cardiol, 2024. **84**(8): p. 696-708.
27. Heerspink, H.J.L., et al., *Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease*. N Engl J Med, 2020. **383**(15): p. 1436-1446.
28. Zinman, B., et al., *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2015. **373**(22): p. 2117-28.
29. Barnett, A.H., et al., *Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014. **2**(5): p. 369-84.
30. Abenavoli, C., et al., *Role of Estimated Glomerular Filtration Rate in Clinical Research: The Never-Ending Matter*. Rev Cardiovasc Med, 2024. **25**(1): p. 1.
31. NICE, *Dapagliflozin for treating chronic kidney disease (TA1075)*. 2025.
32. Sen, T. and H.J.L. Heerspink, *A kidney perspective on the mechanism of action of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors*. Cell Metab, 2021. **33**(4): p. 732-739.
33. Engström, A., et al., *Comparative cardiovascular and renal effectiveness of empagliflozin and dapagliflozin: Scandinavian cohort study*. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2024. **10**(5): p. 432-443.

34. AstraZeneca Pharma Poland Sp.z.o.o, *FORXIGA™ (dapagliflozyna) 5 mg – usunięcie wskazania do stosowania w cukrzycy typu 1*. 2021: Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych,.
35. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), *EMA/465597/2017-Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s)*. 2017: European Medicines Agency,.
36. AstraZeneca, *Forxiga (dapagliflozin) 5mg should no longer be used for the treatment of Type 1 Diabetes Mellitus (DPHC)*. 2021: European Medicines Agency,.
37. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), *EMA/505062/2024 - Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s)*. 2024: European Medicines Agency,.
38. SwissMedic, *Summary of the Risk Management Plan (RMP) for Forxiga® (dapagliflozin)*. 2024.
39. AstraZeneca, *HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION FARXIGA® (AstraZeneca, HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION FARXIGA®)*.
40. Kani, R., et al., *Comparison of Effectiveness Among Different Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors According to Underlying Conditions: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. J Am Heart Assoc, 2024. **13**(3): p. e031805.
41. ChPLJardiance, *data dostępu: 06.10.2025*.
42. Cherney, D.Z.I., et al., *Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2020. **8**(7): p. 582-593.