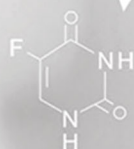


DIAFLIX® (DAPAGLIFLOZYNA)
W ZAKRESIE WSKAZAŃ ZGODNYCH
Z ZAREJESTROWANYMI
PRZEWLEKŁA CHOROBA NEREK



ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 1.2

Poznań, styczeń 2026

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]

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.....	3
STRESZCZENIE	5
1. KONTEKST WNIOSKU O OBJĘCIE REFUNDACJĄ.....	9
2. CEL ANALIZY	10
3. PROBLEM ZDROWOTNY	11
3.1 DEFINICJA POPULACJI DOCELOWEJ.....	11
3.2 DEFINICJA PROBLEMU ZDROWOTNEGO	11
3.3 KLASYFIKACJA.....	12
3.4 ETIOLOGIA I PATOGENEZA	14
3.5 OBRAZ KLINICZNY, PRZEBIEG NATURALNY, POWIKŁANIA.....	15
3.6 EPIDEMIOLOGIA.....	17
3.7 REKOMENDACJE I WYTYCZNE KLINICZNE	20
4. INTERWENCJA – DIAFLIX	30
4.1 CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI	31
4.1.1 Dawkowanie	31
4.1.2 Sposób podawania	31
4.1.3 Przeciwwskazania	31
4.1.4 Przedawkowanie	31
4.1.5 Działania niepożądane	32
4.2 STATUS REJESTRACYJNY TECHNOLOGII	34
4.3 STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE	34
4.4 REKOMENDACJE REFUNDACYJNE DLA LEKU DIAFLIX.....	34
4.4.1 Rekomendacje Prezesa AOTMiT	34
4.4.2 Rekomendacje organizacji zagranicznych	35
5. DOBÓR KOMPARATORA.....	39
6. EFEKTY ZDROWOTNE	43
7. RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW	44
8. PODSUMOWANIE	45
9. ZAŁĄCZNIKI	47
9.1 REFUNDOWANE TECHNOLOGIE OPCJONALNE – SPOSÓB I POZIOM ICH FINANSOWANIA	47
10. SPIS RYSUNKÓW	50
11. SPIS TABEL.....	51
12. BIBLIOGRAFIA	52

Wykaz skrótów

WYKAZ SKRÓTÓW METODYCZNYCH

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	
AWMSG		All Wales Medicines Strategy Group
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego	
CDA-AMC		Canada's Drug Agency
EMA	Europejska Agencja Leków	European Medicines Agency
GB-A		Gemeinsamen Bundesausschusses
GBD		Global Burden of Disease
KDIGO		Kidney Disease Improving Global Outcome
HAS		Haute Autorité de Santé
HTA	Ocena Technologii Medycznych	Health Technology Assessment
IQWiG		Institute for Quality and Efficiency in Healthcare
MQIC		Michigan Quality Improvement Consortium
n/d	nie dotyczy	
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia	
NICE		National Institute of Health and Care Excellence
PBAC		Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PTN	Polskie Towarzystwo Nefrologiczne	
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne	randomized controlled trial
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane	serious adverse events
SMC		Scottish Medicines Consortium
UI	przedział niepewności	uncertainty interval
ZIN		Zorginstituut Nederland

WYKAZ SKRÓTÓW DZIEDZINOWYCH

ACE/ACEI	inhibitory konwertazy angiotensyny	angiotensin-converting enzyme inhibitor
ACR	wskaźnik albumina/kreatynina w moczu	albumin-to-creatinine ratio
ARB	antagoniści receptora angiotensyny	angiotensin receptor blocker
CKD-MBD	zaburzenia mineralne i kostne w przebiegu przewlekłej choroby nerek	chronic kidney disease – mineral and bone disorder
CVD	choroby układu krążenia/ sercowo-naczyniowe	cardiovascular disease
DKA	cukrzycowa kwasica ketonowa	diabetic ketoacidosis
DOAC	bezpośrednie doustne antykoagulanty	direct oral anticoagulant inhibitors
eGFR	szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej	estimated glomerular filtration rate
EMPA	empagliflozyna	empagliflozin
EPO	erytropoetyna	erythropoietin
ESKD	schyłkowa niewydolność nerek	end stage kidney disease
GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego	glomerular filtration rate
GLP-1	peptyd glukagonopodobny 1	glucagon-like peptide-1
HFpEF	niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową	heart failure with preserved ejection fraction
HFrEF	niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową	heart failure with reduced ejection fraction
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory serca	left ventricular ejection fraction
MRA	antagonista receptora mineralokortykoidowego	mineral corticoid receptor antagonists
NSLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne	
PChN/CKD	przewlekła choroba nerek	chronic kidney disease
RAAS	układ renina–angiotensyna–aldosteron	renin–angiotensin–aldosterone system
RAS	układ renina–angiotensyna	renin–angiotensin system
SGLT-2i	inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2	sodium-glucose transport protein 2
uACR	dobowej utraty albuminy z moczem	urine albumin-to-creatinine ratio

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

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie elementów schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane efekty zdrowotne, metodyka badań), zaprezentowanie aktualnych wytycznych postępowania, zaleceń polskich i międzynarodowych stowarzyszeń dotyczących praktyki medycznej oraz przedstawienie zakresu analizy klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, związanych z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Diaflix® (*dapagliflozyna*) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Wnioskowane wskazanie dla leku Diaflix jest rozszerzeniem względem istniejącego wskazania refundacyjnego dla *dapagliflozyny* (produkt leczniczy *Forxiga*), tj. „Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$, albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii”.

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

Dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek z:

- + $eGFR \geq 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ do $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ bez stwierdzonej albuminurii i białkomoczu lub
- + $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ do $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ 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.

Z uwagi na istniejące wskazanie refundacyjne dla *dapagliflozyny*, wyszczególnione powyżej subpopulacje chorych z przewlekłą chorobą nerek stanowiące populacje docelowa analizy, uzupełniają lukę refundacyjną dla *dapagliflozyny* w celu finansowania jej w pełnym zakresie wskazania rejestracyjnego.

W opracowaniu przedstawiono również wyniki przeglądu aktualnych zaleceń klinicznych dotyczących analizowanego stanu zdrowotnego.

PROBLEM ZDROWOTNY

Zgodnie z aktualną, najnowszą definicją KDIGO z 2024 roku, przewlekła choroba nerek (PChN, ang. Chronic Kidney Disease, CKD) to nieprawidłowości budowy lub czynności nerek, które mają znaczenie kliniczne (mają wpływ na stan zdrowia pacjenta), obecne przez co najmniej 3 miesiące.

„Znaczenie kliniczne” oznacza, że nie każda zmiana struktury czy funkcji nerek musi być objawowa, ale powinna być udokumentowana lub wynikać z markerów ryzyka, które wiążą się ze zwiększonym ryzykiem progresji choroby, powikłań lub pogorszenia stanu zdrowia.

PChN jest rozpoznawana, jeśli obecne jest jedno z poniższych kryteriów (przez ≥ 3 miesiące):

1. Obniżony współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR, ang. *glomerular filtration rate*)
 - + $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (kategorie G3a–G5), lub
2. ≥ 1 marker uszkodzenia nerek:
 - + Albuminuria (ACR, ang. albumin-to-creatinine ratio): wskaźnik albumina/kreatynina $\geq 30 \text{ mg/g}$ ($\geq 3 \text{ mg/mmol}$) lub utrata z moczem $\geq 30 \text{ mg/d}$.
 - + Nieprawidłowości osadu moczu (izolowany krwinkomocz z obecnością dysmorficznych erytrocytów, wałeczki erytrocytowe, wałeczki leukocytowe, wałeczki tłuszczowe, wałeczki ziarniste oraz komórki nabłonka cewek nerkowych).
 - + Zaburzenia czynności cewek nerkowych (nerkowe kwasice cewkowe, moczówka prosta nerkowa, nerkowa utrata potasu lub magnezu, zespół Fanconiego, białkomocz inny niż albuminuria, cystynuria).
 - + Nieprawidłowości histopatologiczne znane tj. potwierdzone biopsją nerki lub prawdopodobne (glomerulopatie, choroby naczyniowe, choroby cewkowo-śródmiąższowe, choroby z obecnością torbieli i wrodzone).
 - + Nieprawidłowości stwierdzone w badaniach obrazowych (wielotorbielowatość nerek, dysplazja nerek, wodonercze w następstwie przeszkody w odpływie moczu, bliznowacenie kory nerek w następstwie

zawałów, odmiedniczkowego zapalenia nerek lub odpływu pęcherzowo-moczowodowego, guzy nerek lub choroby naciekowe, zwężenie tętnicy nerkowej, nerki małe o zwiększonej echogeniczności (powszechny obraz USG zaawansowanej PChN w przebiegu wielu chorób mięszowych).

- + Stan po transplantacji nerek (uważany za PChN niezależnie od funkcji).

W klasyfikacji ICD-10 przewlekła choroba nerek jest kodowana m.in. jako:

- + N18 – Przewlekła niewydolność nerek, w tym: N18.0 – Schyłkowa niewydolność nerek; N18.8 – Inna przewlekła niewydolność nerek; N18.9 – Przewlekła niewydolność nerek, nieokreślona;
- + N19 – Nieokreślona niewydolność nerek.

W świetle kryteriów KDIGO 2024 rozpoznanie przewlekłej choroby nerek obejmuje pacjentów z obniżoną filtracją kłębuszkową, tj. eGFR <60 ml/min/1,73 m² (kategorie G3a-G5) i/lub z utrwaloną albuminurią w zakresie A2 lub A3 (ACR ≥30 mg/g).

Przewlekła choroba nerek jest wynikiem czynnościowych lub anatomicznych nieprawidłowości różnych struktur nerki. PChN rozwija się przede wszystkim jako powikłanie innych chorób przewlekłych, takich jak: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, choroby sercowo-naczyniowe. Najczęstszą przyczyną schyłkowej niewydolności nerek w Polsce są cukrzycowa choroba nerek i nadciśnienie tętnicze. Do pozostałych częstych przyczyn PChN zaliczamy: kłębuszkowe zapalenie nerek oraz wady wrodzone i nabyte nerek.

PChN jest schorzeniem o niecharakterystycznym, a w mniej zaawansowanych stadiach (kategorie G1-G2) – skąpoobjawowym obrazie klinicznym. W miarę postępu choroby i zmniejszania się GFR pojawiają się objawy i powikłania ze strony różnych narządów i układów, których częstość występowania zależy od zaawansowania PChN. U pacjentów z PChN w stadiach G4-G5 często występują następujące objawy: przewlekłe zmęczenie (70%), zmniejszenie apetytu (42%), pogorszenie jakości snu/bezsenność (49%), dysfunkcje seksualne (48%), świąd (46%), choroba refluksowa przełyku (46%), skurcze mięśni (46%); obrzęki kończyn dolnych (45%), bóle stawowe (55%), pogorszenie mobilności (56%), ból (53%), zawroty głowy (53%).

W KDIGO 2024 podkreślono, że przewlekła choroba nerek jest chorobą wieloukładową, a jej powikłania wykraczają poza sam układ moczowy, wzajemnie na siebie oddziałując. Powikłania te prowadzą do wysokiej chorobowości i śmiertelności oraz istotnie obniżają jakość życia pacjentów. Główne przyczyny zgonu w przebiegu PChN to powikłania sercowo-naczyniowe i zakażenia.

Analizując wyniki dostępnych badań dotyczących występowania PChN, choroba ta występuje u ok. 9-13% badanej populacji – zatem średnio około 11% populacji ogólnej znajduje się w jednym ze stadiów zaawansowania PChN co w przypadku Polski może oznaczać nawet do 4 mln osób dotkniętych tą chorobą. Szczegółowe dane epidemiologiczne dotyczące występowania PChN w Polsce nie są systematycznie gromadzone ani udostępniane. Stosunkowo najłatwiej dostępne są informacje o pacjentach w schyłkowym stadium choroby, ponieważ większość z nich pozostaje pod stałą opieką świadczeniodawców raportujących do NFZ. Z raportu NFZ dotyczącego występowania PChN w Polsce na lata 2015-2019, wynika, że w 2019 roku ogólna liczba pacjentów z PChN (niezależnie od rozpoznania) wynosiła 238 tys. chorych. Dodatkowo w dokumencie przedstawiono dane dotyczące udziału poszczególnych grup wiekowych w ogólnej liczbie chorych z PChN w 2019 roku, na podstawie których można stwierdzić, że najliczniejszą grupą pacjentów z rozpoznaną PChN są pacjenci 75+ (111 tys.). Z kolei według analizy danych przez Ministerstwo Zdrowia w 2022 roku, standaryzowana chorobowość rejestrowana na PChN wynosiła 1 927/ 100 tys. ludności, zapadalność rejestrowana wynosiła 346/ 100 tys. ludności, a liczba zgonów wynosiła 232/ 100 tys. ludności.

AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE

Wszystkie odnalezione i opisane powyżej wytyczne kliniczne w pierwszym kroku zalecają u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) dostosowanie stylu życia do choroby, tj. utrzymanie prawidłowej masy ciała, odpowiednia dieta, polegająca na ograniczeniu podaży sodu, potasu, białka, fosforanów, wysiłek fizyczny oraz zaprzestanie palenia wyrobów tytoniowych.

W przypadku braku klinicznych efektów lub braku możliwości wystarczającego dostosowania trybu życia pacjenta zaleca się stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensyny, dążąc do osiągnięcia maksymalnej tolerowanej dawki leku w ciągu pierwszego miesiąca leczenia.

W drugim miesiącu leczenia zaleca się włączenie do leczenia flozyn (w tym dapagliflozynę), w zależności od charakterystyki leczonego pacjenta:

- + w przypadku współistniejącej cukrzycy zaleca się stosowanie flozyn w populacji pacjentów z eGFR >20 ml/min/1,73 m² (KDIGO 2024, PTN 2024), w populacji z eGFR 20-90 ml/min/1,73 m² (NICE 2021) lub w populacji z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m² (dapagliflozyna)/ 20-90 ml/min/1,73 m² (empagliflozyna, NHS West Yorkshire 2025).
- + w populacji niezależnie od cukrzycy zaleca się stosowanie flozyn w populacji:
 - o eGFR >20 ml/min/1,73 m² oraz przy obecności albuminurii (KDIGO 2024, PTN 2024) lub
 - o eGFR >20 ml/min/1,73 m² oraz niewydolności serca niezależnie od obecności albuminurii (KDIGO 2024, PTN 2024).
 - o eGFR 20-45 ml/min/1,73 m², niezależnie od obecności albuminurii (KDIGO 2024, PTN 2024, NICE 2021).
 - o eGFR 45-90 ml/min/1,73 m² przy obecności albuminurii (NICE 2021)
 - o w przypadku dapagliflozyny 25-75 ml/min/1,73 m², przy obecności albuminurii (NHS West Yorkshire 2025),
 - o w przypadku empagliflozyny 20-45 ml/min/1,73 m² (NHS West Yorkshire 2025), bez obecności albuminurii lub 45-90 ml/min/1,73 m² (NHS West Yorkshire 2025), przy braku obecności albuminurii.

W wytycznych polskich (PTN 2024), międzynarodowych (KDIGO 2024) oraz brytyjskich (NICE 2021) widnieją zgodne ze sobą zalecenia dotyczące warunków rozpoczęcia leczenia PChN za pomocą flozyn, tj. od poziomu eGFR 20 ml/min/1,73 m², a następnie z eGFR od 45 ml/min/1,73 m² przy obecności cukrzycy lub albuminurii lub niewydolności serca.

Wytyczne przewidują również sytuację braku skuteczności stosowania ACEi lub ARB oraz flozyn. W takiej sytuacji, przy utrzymującej się albuminurii zaleca się włączenie do leczenia antagonistów receptora mineralokortykoidowych (MRA), a w przypadku braku osiągnięcia indywidualnych celów glikemicznych – dołączenie do leczenia agonistów receptora peptydu glukagonopodobnego-1 (GLP-1 RA).

W zależności od współistniejących stanów klinicznych pacjentów zaleca się:

- + w hiperurykemii wdrożenie leczenia obniżającego stężenie kwasu moczowego;
- + w CVD i zapobieganiu CVD statyny u pacjentów 18-49 z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka CVD lub u pacjentów od 50 roku życia, a także statyny z ezetymibem u pacjentów od 50 r.ż. oraz eGFR <60 ml/min/1,73 m²;
- + w CVD o etiologii niedokrwiennej stosowanie doustnej niskiej dawki aspiryny;
- + przy migotaniu przedsionków antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K.

INTERWENCJA

Analizowaną interwencją jest produkt leczniczy Diaflox® (*dapagliflozyna*; *dapagliflozinum*) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u osób dorosłych, stosowany w dawce 10 mg na dobę. Lek został dopuszczony do obrotu w ramach procedury narodowej.

Wnioskowany produkt leczniczy Diaflox (*dapagliflozyna*) nie jest obecnie refundowany w żadnym wskazaniu.

W obecnej sytuacji refundacyjnej w Polsce finansowany ze środków publicznych jest inny produkt leczniczy zawierający substancję czynną *dapagliflozyna* – Forxiga, w ramach grupy limitowej 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny, we wskazaniu dotyczącym przewlekłej choroby nerek:

- + 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.

Produkt leczniczy Diaflox (*dapagliflozyna*) dotychczas nie był przedmiotem oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

W przypadku produktu leczniczego Forxiga, zawierającego tę samą substancję czynną co wnioskowany produkt leczniczy Diaflox (dapagliflozyna), Agencja wydała dotychczas 2 rekomendacje we wskazaniach obejmujących leczenie przewlekłej choroby nerek. Obie rekomendacje Prezesa AOTMiT dotyczące refundacji leku Forxiga w leczeniu przewlekłej choroby nerek były pozytywne.

Produkt leczniczy Diaflox, ze względu na rejestrację w procedurze narodowej, nie posiada aktualnie rekomendacji organizacji zagranicznych. Dostępne rekomendacje zagraniczne odnoszą się do substancji czynnej dapagliflozyny i dotyczą wniosków dla produktu Forxiga.

KOMPARATOR

Mając na uwadze obecną sytuację refundacyjną oraz wytyczne kliniczne, jako komparator w analizie przyjęto empagliflozynę, jako substancję refundowaną oraz stanowiącą rzeczywistą alternatywę terapeutyczną, po ówczesnym stosowaniu ACEi/ARB przez co najmniej 4 tygodnie.

EFEKTY ZDROWOTNE

Pierwszorzędowym celem oceny skuteczności powinno być zapobieganie lub spowolnienie pogarszania się czynności nerek. Definiuje się je jako klinicznie istotną i trwałą redukcję GFR, rozpatrywaną samodzielnie lub w połączeniu z równorzędnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi, takimi jak białkomocz/albuminuria czy wystąpienie PChN w stadium 3.

W prewencji wtórnej w PChN celem jest spowolnienie spadku GFR oraz zmniejszenie białkomoczu/albuminurii. Rekomendowanym pierwszorzędowym punktem końcowym jest czas do uprzednio zdefiniowanej i uzasadnionej redukcji GFR, na przykład o 50% (dopuszczalne są mniejsze progi procentowe, o ile kwalifikują się do danej jednostki chorobowej lub populacji). W chorobie zaawansowanej lub szybko postępującej śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny powinna stanowić część pierwszorzędowego punktu końcowego.

W analizie przyjęto, iż ocena skuteczności zostanie przeprowadzona na podstawie zmian w punktach końcowych takich jak: o podtrzymany $\geq 50\%$ spadek eGFR w stosunku do danych wejściowych, osiągnięcie schyłkowej niewydolności nerek (utrzymana wartość eGFR < 15 ml/min/1,73m² lub przewlekła dializoterapia lub przeszczepienie nerki), zgon spowodowany chorobą/zdarzeniem sercowo-naczyniowym lub z przyczyn nerkowych, hospitalizacja związana z niewydolnością serca oraz zgon z jakiegokolwiek przyczyny.

TYPY BADAŃ WŁĄCZONY DO ANALIZY

Przedmiotem wyszukiwania były dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej oraz rzeczywistej ocenianej interwencji, skupiając się na badaniach randomizowanych, wysokiej jakości badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej oraz przeglądach systematycznych z przeprowadzonymi metaanalizami, jednocześnie uwzględniających ocenę we wskazanych punktach końcowych.

Na etapie strategii wyszukiwania systematycznego w celu maksymalizacji czułości procesu nie planuje się ograniczeń w zakresie ocenianych efektów zdrowotnych.

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: 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 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 problemu decyzyjnego 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 niniejszej analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie elementów schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane efekty zdrowotne, metodyka badań), zaprezentowanie aktualnych wytycznych postępowania, zaleceń polskich i międzynarodowych stowarzyszeń dotyczących praktyki medycznej oraz przedstawienie zakresu analizy klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, związanych z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Diaflix® (*dapagliflozyna*) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Wnioskowane wskazanie dla leku Diaflix jest rozszerzeniem względem istniejącego wskazania refundacyjnego dla *dapagliflozyny* (produkt leczniczy *Forxiga*), tj. „Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$, albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii”.

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

Dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek z:

- + $eGFR \geq 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ do $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ bez stwierdzonej albuminurii i białkomoczu lub
- + $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ do $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ 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.

3. Problem zdrowotny

3.1 Definicja populacji docelowej

W celu określenia populacji docelowej dla leku Diaflix (dapagliflozyna) pierwszym krokiem jest określenie populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym, która na podstawie ChPL Diaflix obejmuje dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek.

Z uwagi na istniejące wskazanie refundacyjne dla dapagliflozyny (produkt leczniczy Forxiga) dotyczące leczenia przewlekłej choroby nerek, tj. „Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii”, wyszczególniono subpopulacje chorych z przewlekłą chorobą nerek, które uzupełniają lukę refundacyjną dla dapagliflozyny w celu finansowania jej zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym.

Wyszczególnione subpopulacje pacjentów, które stanowią populację docelową niniejszej analizy to:

- + Dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek z $eGFR \geq 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ do $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.
- + Dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek z $eGFR \geq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ do $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, 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.

Szczegóły dotyczące definicji populacji docelowej i wnioskowanego zapisu wskazań refundacyjnych dla leku Diaflix przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Wskazania rejestracyjne i refundacyjne a proponowany zapis refundacyjny – definicja populacji docelowej dla leku Diaflix w PChN

Wskazanie refundowane	Wskazanie zarejestrowane	Zalecenia przedstawione w wytycznych klinicznych	Populacja docelowa (rozszerzenie o populację obecnie nieobjętą refundacją przez lek Forxiga®)
Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.	Dorośli pacjenci z diagnozą przewlekłej choroby nerek.	Dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek z $eGFR \geq 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ do $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, <u>niezależnie od obecności albuminurii.</u>	Dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek z $eGFR \geq 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ do $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ <u>bez stwierdzonej albuminurii i białkomoczu</u> oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.
		Dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek z $eGFR > 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oraz przy obecności albuminurii LUB $eGFR 45-90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ <u>przy obecności albuminurii.</u>	Dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek z $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ do $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ <u>z potwierdzoną albuminurią i/lub białkomoczem</u> oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Zdefiniowana populacja docelowa spełnia kryteria określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (wskazanie rejestracyjne) leku Diaflix, zgodnie z aktualnymi zaleceniami stosowania dapagliflozyny w przewlekłej chorobie nerek w stadiach od 2 do 4 w obowiązujących polskich i międzynarodowych wytycznych klinicznych.

3.2 Definicja problemu zdrowotnego

Zgodnie z aktualną, najnowszą definicją KDIGO z 2024 roku [3], przewlekła choroba nerek (PChN, ang. *chronic kidney disease*, CKD) to nieprawidłowości budowy lub czynności nerek, które mają znaczenie kliniczne (mają wpływ na stan zdrowia pacjenta), obecne przez co najmniej 3 miesiące.

„Znaczenie kliniczne” oznacza, że nie każda zmiana struktury czy funkcji nerek musi być objawowa, ale powinna być udokumentowana lub wynikać z markerów ryzyka, które wiążą się ze zwiększonym ryzykiem progresji choroby, powikłań lub pogorszenia stanu zdrowia.

PChN jest rozpoznawana, jeśli obecne jest jedno z poniższych kryteriów (przez ≥ 3 miesiące):

1. Obniżony współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR, ang. *glomerular filtration rate*)
 - + eGFR < 60 ml/min/1,73 m² (kategorie G3a–G5), lub
2. ≥ 1 marker uszkodzenia nerek:
 - + Albuminuria (ACR, ang. *albumin-to-creatinine ratio*): wskaźnik albumina/kreatynina ≥ 30 mg/g (≥ 3 mg/mmol) lub utrata z moczem ≥ 30 mg/d.
 - + Nieprawidłowości osadu moczu (izolowany krwinkomocz z obecnością dysmorficznych erytrocytów, wałeczki erytrocytowe, wałeczki leukocytowe, wałeczki tłuszczowe, wałeczki ziarniste oraz komórki nabłonka cewek nerkowych).
 - + Zaburzenia czynności cewek nerkowych (nerkowe kwasice cewkowe, moczówka prosta nerkowa, nerkowa utrata potasu lub magnezu, zespół Fanconiego, białkomocz inny niż albuminuria, cystynuria).
 - + Nieprawidłowości histopatologiczne znane tj. potwierdzone biopsją nerki lub prawdopodobne (glomerulopatie, choroby naczyniowe, choroby cewkowo-śródmiażdżowe, choroby z obecnością torbieli i wrodzone).
 - + Nieprawidłowości stwierdzone w badaniach obrazowych (wielotorbielowatość nerek, dysplazja nerek, wodonercze w następstwie przeszkody w odpływie moczu, bliznowacenie kory nerek w następstwie zawałów, odmiedniczkowego zapalenia nerek lub odpływu pęcherzowo-moczowodowego, guzy nerek lub choroby naciekowe, zwężenie tętnicy nerkowej, nerki małe o zwiększonej echogeniczności (powszechny obraz USG zaawansowanej PChN w przebiegu wielu chorób mięsnych).
 - + Stan po transplantacji nerek (uważany za PChN niezależnie od funkcji).

W klasyfikacji ICD-10 [4] przewlekła choroba nerek jest kodowana m.in. jako:

- + N18 – Przewlekła niewydolność nerek, w tym: N18.0 – Schyłkowa niewydolność nerek; N18.8 – Inna przewlekła niewydolność nerek; N18.9 – Przewlekła niewydolność nerek, nieokreślona;
- + N19 – Nieokreślona niewydolność nerek.

3.3 Klasyfikacja

Wytyczne KDIGO 2024 [3] doprecyzowują klasyfikację przewlekłej choroby nerek w trzech wymiarach (CGA):

1. C (przyczyna) – określenie etiologii choroby nerek (np. nefropatia cukrzycowa, nadciśnieniowa, kłębuszkowa, torbielowatość, choroba przeszczepionej nerki), ponieważ przyczyna determinuje rokowanie i sposób leczenia.
2. G (GFR – kategorie przesączania kłębuszkowego) – określenie wielkości przesączania kłębuszkowego (ml/min/1,73 m²), utrzymującej się ≥ 3 mies. Wielkość GFR szacuje się na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy, używając wzoru CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) lub skróconego wzoru MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

Tabela 2. Kategorie przesączania kłębuszkowego w PChN

Kategoria	Poziom eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Opis
G1	≥ 90	Prawidłowy lub zwiększony*

G2	60-89	Lekko obniżony (w stosunku do wartości u młodych osób dorosłych)*
G3a	45-59	Łagodnie do umiarkowanie obniżony
G3b	30-44	Umiarkowanie do znacznie obniżony
G4	15-29	Znacznie obniżony (zaawansowana PChN)
G5	<15	Niewydolność nerek, stadium schyłkowe

*w przypadku braku markerów uszkodzenia nerek nie spełnia kryteriów PChN

3. A (Albuminuria – kategorie wydalanania albumin z moczem) – określenie wartości wskaźnika ACR (mg/g; mg/mmol). Albumina jest dominującym ilościowo białkiem traconym z moczem w chorobach nerek. Wielkość albuminurii określa się na podstawie wskaźnika albumina/kreatynina w dowolnej próbce moczu (ACR) lub dobowej utracie albuminy z moczem (uACR).

Tabela 3. Kategorie albuminurii w PChN

Kategoria	Poziom uACR (mg/d)	Poziom ACR (mg/g lub mg/mmol)	Opis
A1	<30	<30 mg/g (<3 mg/mmol)	Prawidłowy/ lekko zwiększony
A2	30-300	30-300 mg/g (3-30 mg/mmol)	Umiarkowanie zwiększony (w stosunku do wartości u młodych osób dorosłych)
A3	>300	>300 mg/g (>30 mg/mmol)	Znacznie zwiększony

W świetle kryteriów KDIGO 2024 rozpoznanie przewlekłej choroby nerek obejmuje pacjentów z obniżoną filtracją kłębuskową, tj. eGFR <60 ml/min/1,73 m² (kategorie G3a-G5), i/lub chorych z utrwaloną albuminurią w zakresie A2 lub A3 (ACR ≥30 mg/g).

Poniżej przedstawiono klasyfikację CGA, która służy określeniu stopnia zaawansowania choroby oraz ryzyka progresji PChN [5].

				Kategorie albuminurii		
				A1	A2	A3
				prawidłowa lub nieznacznie zwiększona	zwiększona	znacznie zwiększona
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
Kategorie eGFR (ml/min/1.73 m ²)	G1	prawidłowe lub zwiększone	≥90			
	G2	niewielkie zmniejszenie	60-89			
	G3a	zmniejszenie niewielkie do umiarkowanego	45-59			
	G3b	zmniejszenie umiarkowane do ciężkiego	30-44			
	G4	ciężkie zmniejszenie	15-29			
	G5	schyłkowa niewydolność nerek	<15			

■ niskie ryzyko ■ wysokie ryzyko
■ umiarkowanie zwiększone ryzyko ■ bardzo wysokie ryzyko

Rysunek 1. Klasyfikacja przewlekłej choroby nerek według kategorii przesączania kłębuskowego i albuminurii – macierz ryzyka progresji choroby

3.4 Etiologia i patogeneza

Przewlekła choroba nerek jest wynikiem czynnościowych lub anatomicznych nieprawidłowości różnych struktur nerki. PChN rozwija się przede wszystkim jako powikłanie innych chorób przewlekłych, takich jak: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, choroby sercowo-naczyniowe. Najczęstszą przyczyną schyłkowej niewydolności nerek w Polsce są cukrzycowa choroba nerek i nadciśnienie tętnicze (42% przypadków) [6]. Do pozostałych częstych przyczyn PChN zaliczamy: kłębuszkowe zapalenie nerek oraz wady wrodzone i nabyte nerek. Rzadziej przyczyną PChN są śródmiąższowe choroby nerek, kamica moczowa, uszkodzenia nerek w przebiegu utrudnionego odpływu moczu i wielotorbielowate zwyrodnienie nerek [5].

Poniżej w tabeli przedstawiono najważniejsze czynniki ryzyka rozwoju PChN.

Tabela 4. Czynniki ryzyka rozwoju PChN

Czynniki ryzyka rozwoju PChN	+ wiek + palenie tytoniu + otyłość + przebyte AKI (ostre uszkodzenie nerek/ostra niewydolność nerek) + niewydolność serca + niewydolność wątroby + ekspozycja na leki i toksyny + niewłaściwy sposób odżywiania (dieta wysokobiałkowa) + występowanie chorób nerek w rodzinie + układowe choroby autoimmunologiczne np. toczeń + dna moczanowa + nawracające zakażenia układu moczowego + nawracająca kamica nerkowa + stan przedrzucawkowy/rzucawka + niska masa urodzeniowa + wcześniactwo + wady strukturalne nerek + przerost gruczołu krokowego + agenezja nerki – utrata jednej nerki + choroba nowotworowa (np. szpiczak mnogi, rak nerki) i stosowane leczenie (radioterapia, chemioterapia) + HIV
------------------------------	--

Większość przewlekłych chorób nerek może powodować stopniową utratę nefronów, co prowadzi do przeciążenia pozostałych, przede wszystkim z powodu hiperfiltracji. Początkowo kłębuszki ulegają przerostowi, następnie dochodzi do ich stwardnienia i włóknienia tkanki śródmiąższowej, co powoduje upośledzenie czynności nerek. W miarę postępu przewlekłej niewydolności nerek gromadzą się we krwi tzw. toksyny mocznicowe, głównie drobno- i średnicząsteczkowe produkty przemiany białek. Zmniejsza się wytwarzanie przez nerki erytropoetyny, co wraz z innymi czynnikami (niedobór żelaza, utajona lub jawna utrata krwi, hamowanie czynności szpiku przez toksyny mocznicowe, skrócony okres przeżycia erytrocytów, niedobór kwasu foliowego i witaminy B12) prowadzi do niedokrwistości. Zmniejszona 1- α -hydroksylacja witaminy D w nerkach jest jedną z przyczyn hipokalcemii oraz wtórnej nadczynności przytarczyc. Nerki tracą zdolność utrzymywania prawidłowej wolemii, składu elektrolitowego i pH krwi. Wskutek upośledzenia wydalania sodu i wody przez nerki (upośledzenie natriurezy ciśnieniowej), nadmiernego uwalniania przez nerki substancji kurczących naczynia (angiotensyny II, endoteliny 1), niedoboru czynników naczyniorozszerzających (m.in. NO, prostaglandyn), wzmożonej aktywności układu współczulnego, zaburzeń hormonalnych i metabolicznych oraz zwiększania się sztywności ścian dużych tętnic rozwija się nadciśnienie tętnicze, które występuje u >90% chorych ze znacznie upośledzoną czynnością wydalniczą nerek (odsetek ten maleje do 50% po rozpoczęciu hemodializ). Czynnikiem powodującym wzrost ciśnienia tętniczego jest też erytropoetyna stosowana w leczeniu niedokrwistości [7].

3.5 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania

PChN jest schorzeniem o niecharakterystycznym, a w mniej zaawansowanych stadiach (kategorie G1-G2) – skąpo objawowym obrazie klinicznym. W miarę postępu choroby i zmniejszania się GFR pojawiają się objawy i powikłania ze strony różnych narządów i układów, których częstość występowania zależy od zaawansowania PChN. U pacjentów z PChN w stadiach G4-G5 często występują następujące objawy: przewlekłe zmęczenie (70%), zmniejszenie apetytu (42%), pogorszenie jakości snu/bezsenna (49%), dysfunkcje seksualne (48%), świąd (46%), choroba refluksowa przełyku (46%), skurcze mięśni (46%); obrzęki kończyn dolnych (45%), bóle stawowe (55%), pogorszenie mobilności (56%), ból (53%), zawroty głowy (53%) [5] [7].

GFR zmniejsza się na ogół o 1-2 ml/min/1,73 m²/rok, niekiedy szybciej, tj. ≥ 5 ml/min/1,73 m²/rok. Gwałtowny postęp choroby (ubytek GFR nawet o 15 ml/min/1,73 m² lub o 25% bądź zmiana stadium G PChN o ≥ 1 kategorię w ciągu roku) szybko prowadzi do niewydolności nerek. U większości chorych postęp jest jednak stały w długich okresach czasu [7].

Podlegające modyfikacji czynniki związane z szybszym postępowaniem PChN: białkomocz, nadciśnienie tętnicze, hiperglikemia, hiperlipidemia, niedokrwistość, palenie tytoniu, kwasica nieoddechowa [7].

Główne przyczyny nagłego zaostrzenia PChN: nakładające się AKI, odwodnienie (np. po leczeniu moczopędnym), leki nefrotoksyczne (np. NSLPZ, ACEI i ARB u chorych z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, inhibitory kalcyneuryny), przeszkoda w odpływie moczu, hipotensja (np. wskutek przedawkowania leków przeciwnadciśnieniowych), nadciśnienie tętnicze złośliwe, zaostrzenie niewydolności serca, odmiedniczkowe zapalenie nerek z powikłaniami (np. martwicą brodawek nerkowych, ropniem nerki), zator lub zakrzep tętnicy nerkowej, zakrzepica żył nerkowych, zaostrzenie choroby podstawowej [7].

Postęp PChN można podzielić na 5 stadiów zaawansowania (w zależności od stadium GFR). W tabeli poniżej przedstawiono obraz kliniczny PChN w zależności od stadium GFR [7].

Tabela 5. Obraz kliniczny PChN w zależności od kategorii (stadium) GFR

Kategoria GFR	Obraz kliniczny
G1 (GFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²)	+ objawy kliniczne choroby podstawowej (objawy cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, kłębuszkowego zapalenia nerek, itd.); + bardzo często występuje albuminuria >30 mg/d (>30 mg/1 g kreatyniny) i nieprawidłowy osad moczu; + ciśnienie tętnicze może być podwyższone; + w przypadku uszkodzenia cewek nerkowych mogą wystąpić zaburzenia metaboliczne i dyselektrolitemie charakterystyczne dla danej tubulopatii. Przed wszystkim trzeba ustalić przyczynę i usuwać czynniki ryzyka postępu choroby nerek.
G2 (GFR 60-89 ml/min/1,73 m²)	+ stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy zwykle prawidłowe; + zdolność cewek nerkowych do zagęszczania moczu jest zmniejszona, co zwiększa podatność na odwodnienie; + może już występować retencja fosforanów i początek wtórnej nadczynności przytarczyc; + u niektórych chorych z cukrzycową chorobą nerek i cewkowo-śródmiąższowymi chorobami nerek występuje niedokrwistość wskutek zmniejszonego wytwarzania erytropoetyny.
G3 (GFR 30-59 ml/min/1,73 m²)	+ izostenuria, wielomocz, nykturia i zwiększone pragnienie; + u $>50\%$ chorych nadciśnienie tętnicze; + zwiększone stężenia fosforanów (u części chorych) i produktów przemiany białek (mocznik, kreatynina, kwas moczowy) we krwi; + u wielu chorych występuje niedokrwistość, u niektórych niesmak w ustach, utrata łaknienia i nudności. Stadium G3 dzieli się dodatkowo na G3a (GFR 45-59) i G3b (GFR 30-44).
G4 (GFR 15-29 ml/min/1,73 m²)	+ wyraźne nasilenie wcześniej występujących objawów, w tym upośledzone łaknienie, nudności i wymioty; + nadciśnienie tętnicze występuje u $>80\%$ chorych; u wielu z nich przerost lewej komory serca, a u niektórych objawy niewydolności serca. + u większości chorych znaczna niedokrwistość, powodująca osłabienie i zmniejszenie tolerancji wysiłku fizycznego, oraz kwasica nieoddechowa.
G5 (GFR <15 ml/min/1,73 m²)	+ objawy ze strony prawie wszystkich narządów i układów; + mocznica to krańcowe stadium niewydolności nerek cechujące się dużymi stężeniami mocznika i kreatyniny we krwi, niewyrównaną kwasicą nieoddechową oraz powikłaniami PChN.

W KDIGO 2024 podkreślono, że przewlekła choroba nerek jest chorobą wieloukładową, a jej powikłania wykraczają poza sam układ moczowy, wzajemnie na siebie oddziałując. Powikłania te prowadzą do wysokiej chorobowości i śmiertelności oraz istotnie obniżają jakość życia pacjentów [3].

Główne przyczyny zgonu w przebiegu PChN to powikłania sercowo-naczyniowe i zakażenia. Poniżej w tabeli przedstawiono powikłania PChN w podziale na obszary kliniczne [3] [7].

Tabela 6. Powikłania PChN

Kategoria powikłań	Opis
Powikłania nerkowe	+ Stopniowa utrata czynnych nefronów → postępujący spadek eGFR. + Retencja sodu i wody → przewodnienie, obrzęki, nadciśnienie tętnicze. + Akumulacja toksyn mocznicowych → objawy mocznicy w zaawansowanych stadiach.
Powikłania sercowo-naczyniowe	+ Nadciśnienie tętnicze (często oporne na leczenie). + Przerost i niewydolność lewej komory. + Choroba wieńcowa, zawał serca, niewydolność serca HFrEF/HFpEF. + Udar mózgu, incydenty zakrzepowo-zatorowe. + Przyspieszona miażdżycy – PChN traktowana jako ekwiwalent ryzyka sercowo-naczyniowego.
Powikłania metaboliczne	+ Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej (CKD-MBD). + Wtórna nadczynność przytarczyc. + Osteodystrofia nerkowa, zwiększona podatność na złamania. + Hiperkaliemia (zwłaszcza przy terapii RAA-blokującymi lekami). + Kwasica metaboliczna.
Powikłania hematologiczne i immunologiczne	+ Niedokrwistość nerkopochodna (niedobór EPO, często z niedoborem żelaza). + Skaza krwotoczna w następstwie dysfunkcji płytek. + Zaburzenia odporności → zwiększona podatność na infekcje. + Przewlekłe zmęczenie, kacheksja.
Powikłania neurologiczne i ogólnoustrojowe	+ Neuropatia mocznicowa. + Zaburzenia poznawcze i encefalopatia mocznicowa w późnych stadiach. + Depresja, zaburzenia nastroju. + Dysfunkcja seksualna, zaburzenia płodności. + Świąd mocznicowy.

Skróty: HFrEF – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (ang. heart failure with reduced ejection fraction); HFpEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (ang. heart failure with preserved ejection fraction); CKD-MBD – zaburzenia mineralne i kostne w przebiegu przewlekłej choroby nerek (ang. chronic kidney disease – mineral and bone disorder); RAAS – układ renina–angiotensyna–aldosteron (ang. renin–angiotensin–aldosterone system); EPO – erytropoetyna (ang. erythropoietin)

3.6 Epidemiologia

Według raportu Global Burden of Disease (GBD) w 2017 roku odnotowano 697,5 mln przypadków PChN (we wszystkich stadiach) na świecie, co odpowiada 9,1% dorosłej populacji [6]. Według innego źródła stanowiącego metaanalizę danych ze 100 badań wskazano, że liczba osób z PChN może sięgać 13,4% populacji [8] [5].

Zgodnie z danymi GBD, częstość występowania PChN od 1990 roku wzrosła o 29,3%, przy czym standaryzowany względem wieku wskaźnik zachorowalności pozostał stabilny (1,2%). Przechodząc do danych o śmiertelności, w tym samym roku (2017) odnotowano 1,2 mln zgonów spowodowanych PChN. W latach 1990-2017 współczynnik śmiertelności z powodu PChN w każdej grupie wiekowej wzrósł o 41,5%, natomiast umieralność standaryzowana względem wieku nie uległa istotnej zmianie (2,8%). Zgodnie z danymi zaprezentowanymi przez GBD chorobowość standaryzowana do wieku na PChN w Polsce w 2017 roku wynosiła 7 271/ 100 tys. osób, a standaryzowany do wieku współczynnik umieralności wyniósł 4,8/ 100 tys. [5, 6].

Szczegóły dotyczące chorobowości i umieralności z powodu PChN na świecie oraz w poszczególnych regionach zgodnie z danymi GBD przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Dane epidemiologiczne na podstawie Global Burden of Disease

Region	Liczba zachorowań (95% UI)	Wsp. chorobowości/ 100 tys. osób w 2017 standaryzowany względem wieku (95% UI)	Zmiana wsp. chorobowości standaryzowanego względem wieku 1990-2017 (95% UI)	Liczba zgonów (95% UI)	Wsp. umieralności/ 100 tys. osób w 2017 standaryzowany względem wieku (95% UI)	Zmiana wsp. umieralności standaryzowanego względem wieku 1990-2017 (95% UI)
Świat	697 509 472 (649 209 403; 752 050 655)	8 724 (8 124; 9 403)	1,2% (-1,1; 3,5)	1 230 168 (1 195 114; 1 258 829)	15,9 (15,5; 16,3)	2,8% (-1,5; 6,3)
Europa Środkowa	13 951 402 (12 930 450; 15 136 020)	7 659 (7 115; 8 282)	-2,7% (-6,2; 1,4)	16 284 (15 806; 16 706)	7,5 (7,3; 7,7)	-21,2% (-23,6; -18,9)
Polska	4 335 349 (3 981 687; 4 770 568)	7 271 (6 702; 7 943)	-6,0% (-12,9; 0,9)	3 442 (3 238; 3 669)	4,8 (4,5; 5,1)	-50,1% (-53,5; -46,2)

Analizując wyniki dostępnych badań dotyczących występowania PChN, choroba ta występuje u ok. 9-13% badanej populacji – zatem średnio około 11% populacji ogólnej znajduje się w jednym ze stadiów zaawansowania PChN co w przypadku Polski może oznaczać nawet do 4 mln osób dotkniętych tą chorobą. W badaniu PolNef [9], jedynym jak do tej pory pilotażowym badaniu epidemiologicznym, uwzględniając albuminurię jako główny wskaźnik, PChN rozpoznano u 11,9% osób. Natomiast uwzględniając również inne objawy, łącznie z pojawieniem się patologicznego osadu moczu, a także zmian w obrazie ultrasonograficznym nerek, odsetek osób z tym zespołem chorobowym wzrasta do 18% [10].

Stosunkowo najłatwiej dostępne są informacje o pacjentach w schyłkowym stadium choroby, ponieważ większość z nich pozostaje pod stałą opieką świadczeniodawców raportujących do NFZ. Znacznie trudniejsze do uzyskania są natomiast dane dotyczące wczesnych, często bezobjawowych stadiów PChN, co wynika przede wszystkim z późnego rozpoznania choroby oraz opóźnionego lub całkowitego braku objęcia pacjentów opieką specjalistyczną. Z raportu NFZ dotyczącego występowania PChN w Polsce na lata 2015-2019, wynika, że w 2019 roku ogólna liczba pacjentów z PChN (niezależnie od rozpoznania) wynosiła 238 tys. chorych. Dodatkowo w dokumencie przedstawiono dane dotyczące udziału poszczególnych grup wiekowych w ogólnej liczbie chorych z PChN w 2019 roku, na podstawie których można stwierdzić, że najliczniejszą grupą pacjentów z rozpozną PChN są pacjenci 75+ (111 tys.) [11]. W ramach aktualizacji raportu przedstawiono również dane sprawozdawcze pochodzące z otwartych danych NFZ (<https://dane.gov.pl/>), uwzględniające szacowaną epidemiologię PChN w Polsce w latach 2020-2024. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Liczba pacjentów z PChN w Polsce w latach 2015-2019 na podstawie danych NFZ

Rozpoznanie ICD-10	Rok*									
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Ogółem niewydolność nerek	199 000	212 000	222 000	228 000	238 000	-	-	-	-	-
Przewlekła niewydolność nerek	137 000	147 000	152 000	154 000	158 000	133 550	146 439	154 075	167 522	192 561
Schyłkowa niewydolność nerek	27 000	28 000	28 000	28 000	28 000	26 665	26 848	27 261	27 974	29 800
Inna przewlekła niewydolność nerek	39 000	41 000	42 000	43 000	45 000	39 244	42 139	44 776	48 372	56 709

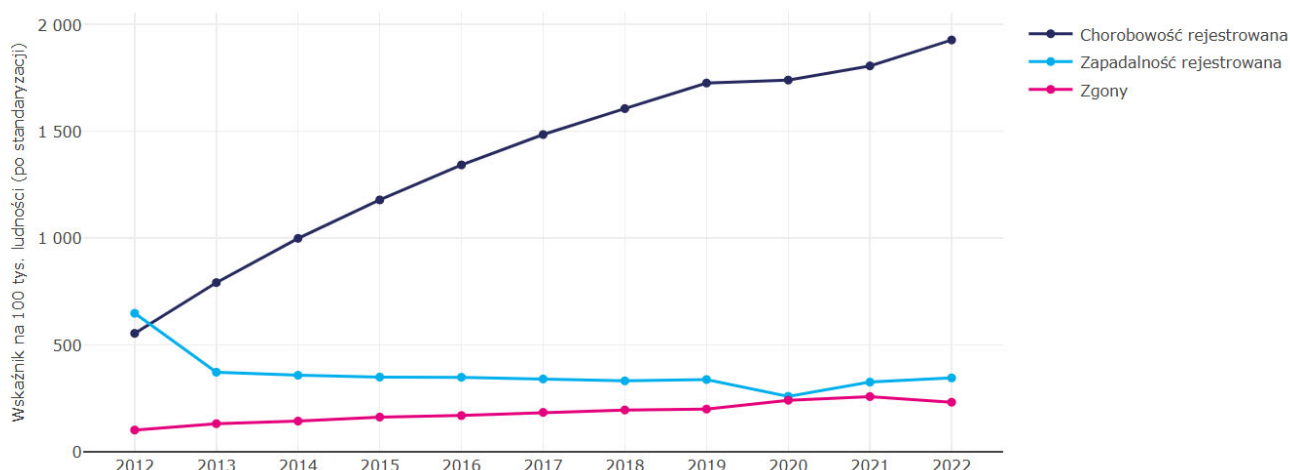
Przewlekła niewydolność nerek, nieokreślona	36 000	38 000	40 000	43 000	46 000	46 733	42 378	45 709	51 347	60 463
Nieokreślona niewydolność nerek	13 000	14 000	14 000	14 000	16 000	13 443	16 251	17 506	19 369	20 325

*dane z lat 2020-2024 zaciągnięto z otwartych danych NFZ (<https://dane.gov.pl/>) – w ramach tego zbioru danych nie przedstawiono wartości dla całkowitej liczebności osób chorych w Polsce ze stwierdzoną niewydolnością nerek (niezależnie od ciężkości i czasu trwania choroby)

Tabela 9. Liczba pacjentów z PChN w Polsce w poszczególnych grupach wiekowych w 2019 roku na podstawie danych NFZ

Rozpoznanie ICD-10	Grupa wiekowa					
	<18	18-34	35-54	55-64	65-74	75+
Ogółem PChN	2 000	5 000	18 000	30 000	72 000	111 000

Z kolei według analizy danych przez Ministerstwo Zdrowia [12] w 2022 roku, standaryzowana chorobowość rejestrowana na PChN wynosiła 1 927/ 100 tys. ludności, zapadalność rejestrowana wynosiła 346/ 100 tys. ludności, a liczba zgonów wynosiła 232/ 100 tys. ludności. Wartości bezwzględne dotyczące chorobowości, zapadalności i liczby zgonów w 2022 roku wyniosły odpowiednio: 691 568, 123 771 i 78 542 osób.



Wykres 1. Chorobowość rejestrowana, zapadalność rejestrowana i zgony na 100 tys. ludności (po standaryzacji) na podstawie danych MZ

3.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Aktualnie obowiązujące zasady postępowania terapeutycznego u dorosłych pacjentów ze stwierdzoną przewlekłą chorobą nerek opisano w oparciu o odnalezione poprzez przeszukanie źródeł informacji medycznych wytycznych organizacji i towarzystw nefrologicznych.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

Ograniczono się do uwzględnienia wyłącznie wytycznych opublikowanych od 2020 roku. W opisie poniższych dokumentów skupiono się na rekomendacjach dotyczących postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych pacjentów z PChN.

Tabela 10. Spis odnalezionych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia PChN

Organizacja/ Towarzystwo	Zakres wytycznych	Rok publikacji
Polskie Towarzystwo Nefrologiczne (PTN) [5]	Diagnostyka i postępowanie w przewlekłej chorobie nerek	2024
Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) [3]	Diagnostyka i postępowanie w przewlekłej chorobie nerek	2024
Michigan Quality Improvement Consortium (MQIC) [13]	Diagnostyka i postępowanie w przewlekłej chorobie nerek	2024
National Health Service West Yorkshire [14]	Postępowanie w przewlekłej chorobie nerek	2025
National Institute of Health and Care Excellence (NICE) [15]	Diagnostyka i postępowanie w przewlekłej chorobie nerek	2021

Tabela 11. Streszczenie odnalezionych wytycznych klinicznych - postępowanie terapeutyczne w leczeniu PChN

Organizacja/ Akronim, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
PTN 2025 [5] (Polska)	Dokument stanowi wytyczne konsultanta krajowego w dziedzinie nefrologii, konsultanta krajowego w dziedzinie medycyny rodzinnej oraz prezesa Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, dotyczące diagnostyki i leczenia przewlekłej choroby nerek w POZ, z uwzględnieniem opieki koordynowanej. <u>Postępowanie nefarmakologiczne:</u> + aktywność fizyczna – zgodnie z zaleceniami KDIGO osoby dorosłe z PChN powinny uprawiać umiarkowany wysiłek fizyczny min. 150 min tygodniowo. Nasilenie aktywności należy dostosować w zależności od schorzeń współistniejących, w szczególności chorób sercowo-naczyniowych; unikanie siedzącego trybu życia. + utrzymanie prawidłowej masy ciała – należy podejmować interwencje celem redukcji masy ciała u osób z $eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ z otyłością lub nadwagą. + dieta – zróżnicowany sposób odżywiania, oparty o niskoprzetworzone produkty z większą zawartością produktów pochodzenia roślinnego; kontrola podaży białka oraz kontrola podaży sodu; + konsultacja dietetyczna;

Organizacja/ Akronim, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	+ ograniczenie spożycia alkoholu i produktów nikotynowych; + edukacja. <u>Szczepienia:</u> + cosezonowe szczepienie przeciwko grypie, przeciwko pneumokokom wg schematu grup ryzyka, przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi co 10 lat, przeciwko COVID-19, przeciwko ospie wietrznej u pacjentów niezaszczepionych, przeciwko półpaścowi oraz przeciwko RSV; <u>Farmakoterapia:</u> + kontrola ciśnienia i stosowanie inhibitorów układu renina-angiotensyna (RASi): - o utrzymanie wartości ciśnienia skurczowego <120mmHg (u osób z zespołem kruchości, ryzykiem upadków, ograniczoną oczekiwaną długością życia, objawową hipotonią ortostatyczną zaleca się rozważenie mniej intensywnego obniżenia wartości ciśnienia) - o u pacjentów z PChN w stadiach G1-G4 lub A2-A3, wysokimi wartościami ciśnienia, zarówno bez jak i z rozpoznaniem cukrzycy, zaleca się rozpoczęcie leczenia ACEI lub ARB - o u pacjentów z PChN z albuminurią A1 (<30mg/g kreatyny) należy rozważyć stosowanie ACEI lub ARB, jeśli istnieją dodatkowe wskazania do ich stosowania np. nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca - o zaleca się unikanie terapii łączonej ACEI, ARB i bezpośrednich inhibitorów reniny (DRI) u pacjentów z PChN (z cukrzycą i bez cukrzycy); - o przy stosowaniu ACEI lub ARB należy dążyć do osiągnięcia maksymalnej tolerowanej dawki; - o wartości ciśnienia tętniczego, stężenia kreatyny i potasu w surowicy należy kontrolować w ciągu 2–4 tygodni od rozpoczęcia lub zmiany leczenia ACEI/ARB; - o leczenie ACEI lub ARB należy kontynuować, jeśli wzrost kreatyny nie przekracza 30% w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia lub zmiany terapii; - o hiperkaliemię związaną ze stosowaniem ACEI/ARB często można skorygować przez zmianę podaży innych leków, włączenie diuretyków lub zmianę podaży potasu w diecie; działania te należy rozważyć przed decyzją o odstawieniu lub zmniejszeniu dawki RAS; - o stosowanie ACEI/ARB zaleca się kontynuować u pacjentów z PChN również wtedy, gdy eGFR spadnie poniżej 30 ml/min/1,73 m²; - o redukcja dawki lub odstawienie ACEI/ARB jest zalecane w przypadku objawowej hipotensji, utrzymującej się hiperkaliemii mimo leczenia lub w celu zmniejszenia objawów mocznicy w przebiegu PChN G5 (eGFR <15 ml/min/1,73 m²). + Stosowanie inhibitorów transportera sodowo-glukozowego-2 (SGLT-2i, flozyny): - o zgodnie z wytycznymi KDIGO i PTD zaleca się rozpoczęcie leczenia SGLT2i u pacjentów z PChN (eGFR ≥20 ml/min/1,73 m²) i cukrzycą typu 2 – zgodnie z ChPL oraz z uwzględnieniem przeciwwskazań; - o zaleca się stosowanie SGLT2i u pacjentów z PChN i niewydolnością serca; - o zaleca się stosowanie SGLT2i u dorosłych pacjentów z PChN i eGFR 20–45 ml/min/1,73 m² – zgodnie z ChPL oraz z uwzględnieniem przeciwwskazań; - o rozpoczęte leczenie SGLT2i należy kontynuować nawet przy spadku eGFR poniżej 20 ml/min/1,73 m², chyba że wystąpi nietolerancja leku lub konieczne jest rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego; - o terapię SGLT2i należy wstrzymać w okresie przedłużonego głodzenia, w trakcie zabiegów operacyjnych lub w sytuacjach zwiększonego ryzyka ketozy; - o stosowanie SGLT2i nie wymaga zmiany częstości kontroli stężenia kreatyny; spadek eGFR po rozpoczęciu terapii nie stanowi wskazania do odstawienia leku, gdyż jest odwracalny i związany z eliminacją szkodliwej hiperfiltracji kłębuszkowej. + Stosowanie antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRAs): - o u pacjentów z PChN G3–5 stosowanie steroidowych MRA (spironolakton, eplerenon) wiąże się z kilkuprocentowym ryzykiem hiperkaliemii i wymaga okresowej kontroli poziomu potasu; - o zaleca się stosowanie niesteroidowego MRA (finerenonu) u dorosłych z cukrzycą typu 2, eGFR >25 ml/min/1,73 m², prawidłowym stężeniem potasu w surowicy i albuminurią (>30 mg/g) mimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek ACEI/ARB; - o finerenon jest szczególnie zalecany u pacjentów z PChN i cukrzycą typu 2 obciążonych wysokim ryzykiem progresji PChN i powikłań sercowo-naczyniowych (utrzymująca się albuminuria) mimo standardowego leczenia; - o finerenon może być dodany do terapii ACEI/ARB i SGLT2i u pacjentów z cukrzycą typu 2 i PChN; - o podczas terapii finerenonem należy monitorować stężenie potasu <u>Sytuacje szczególne/schorzenia współistniejące:</u> + Cukrzyca: - o u dorosłych z PChN i cukrzycą typu 2, którzy nie osiągnęli indywidualnych celów leczenia pomimo stosowania metforminy i inhibitorów SGLT2 lub gdy nie ma możliwości ich zastosowania, zaleca się włączenie analogów receptora GLP-1, które są preferowane ze względu na udokumentowane korzyści sercowo-naczyniowymi płynącymi z ich stosowania.

Organizacja/ Akronim, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	+ Hiperkalemia: - o u pacjentów z wywiadem hiperkaliemii z PChN w stadium G3-G5 zaleca się ograniczenie podaży żywności bogatej w potas o wysokiej biodostępności np. żywność przetworzona; - o należy zwracać uwagę na leki podwyższające stężenie potasu w surowicy: RASi, MRA, beta-blokery (propranolol, metoprolol, atenolol), digoksyna, heparyny, diuretyki oszczędzające potas, NLPZ; przed odstawieniem lub redukcją dawki RASi należy w pierwszej kolejności podjąć inne działania obniżające stężenie potasu; + Niedokrwistość: - o u pacjentów z eGFR <60ml/min/1.73m² obserwuje się niższe wartości hemoglobiny, zarówno u kobiet jak i u mężczyzn; - o w przypadku stwierdzenia niedoboru żelaza zaleca się rozpoczęcie suplementacji (w POZ możliwa droga doustna); jeśli wyrównanie niedoborów żelaza i witamin drogą doustną jest niemożliwe, należy rozważyć leczenie parenteralne; - o u pacjentów z PChN i niedokrwistością, po wykluczeniu krwawień i wyrównaniu niedoborów żelaza oraz witamin, zaleca się konsultację nefrologiczną w celu ustalenia dalszej diagnostyki i leczenia. + Hiperurykemia (stan podwyższonego stężenia kwasu moczowego we krwi): - o nie zaleca się stosowania leków obniżających stężenie kwasu moczowego u pacjentów z PChN i bezobjawową hiperurykemią; - o u pacjentów z PChN i objawową hiperurykemią zaleca się wdrożenie terapii obniżającej stężenie kwasu moczowego; - o należy rozważyć zastosowanie leków obniżających stężenie kwasu moczowego u pacjentów z PChN po pierwszym epizodzie dny moczanowej, szczególnie gdy stężenie kwasu moczowego przekracza 9 mg/dl (535 µmol/l); - o u pacjentów z PChN i objawową hiperurykemią preferowane są inhibitory oksydazy ksantynowej w porównaniu z lekami moczanopędnymi; - o w leczeniu ostrego napadu dny moczanowej u pacjentów z PChN zaleca się stosowanie niskich dawek kolchicyny lub glikokortykosteroidów (doustnie lub w iniekcjach dostawowych); są one preferowane względem NLPZ; - o należy uwzględniać nefarmakologiczne metody prewencji napadów dny moczanowej: ograniczenie spożycia alkoholu, mięsa oraz syropu glukozowo-fruktozowego + Leczenie hipolipemizujące: - o u dorosłych ≥50 r.ż. z eGFR <60 ml/min/1,73 m², nieleczonych dializami ani po przeszczepieniu nerki (G3a–G5), zaleca się leczenie statyną lub statyną w skojarzeniu z ezetymibem; - o u dorosłych ≥50 r.ż. z PChN i eGFR ≥60 ml/min/1,73 m² zaleca się stosowanie statyny w maksymalnej tolerowanej dawce; - o u osób w wieku 18–49 lat z PChN, nieleczonych dializami ani transplantacją nerki, statynę należy stosować wyłącznie w przypadku: choroby wieńcowej (stan po zawale mięśnia sercowego lub rewaskularyzacji); cukrzycy; przebytego udaru niedokrwinnego; szacowanego 10-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego >10% (ocenionego zwalidowanym dla PChN narzędziem); - o zastosowanie inhibitora PCSK-9 można rozważyć u pacjentów z PChN spełniających kryteria kwalifikacji + Migotanie przedsionków: - o u pacjentów z PChN w stadiach G1–G4 preferowanym leczeniem przeciwnarciowym są DOAC; - o dawki DOAC należy dostosować do wartości eGFR; - o przed planowanymi zabiegami operacyjnymi odstawienie DOAC powinno być rekomendowane w zależności od rodzaju leku, ryzyka krwawienia związanego z zabiegiem oraz wartości eGFR + Polipragmazja: - o u pacjentów z PChN należy okresowo weryfikować stosowane leki, uwzględniając potencjalne interakcje oraz konieczność dostosowania dawki leków metabolizowanych przez nerki do wartości eGFR; - o należy również kontrolować stosowanie leków OTC, suplementów diety i preparatów ziołowych. <i>Sila rekomendacji i jakość dowodów: nie podano</i>
Wytyczne międzynarodowe	
KDIGO 2024 [3] (Międzynarodowe)	Dokument stanowi międzynarodowe wytyczne kliniczne, skupiające się na rekomendacjach dotyczących diagnostyki i postępowania z pacjentami ze stwierdzoną przewlekłą chorobą nerek (PChN). <u>Aktywność fizyczna i optymalna masa ciała:</u>

Organizacja/ Akronim, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Rekomendacja 3.2.2.1: osobom z PChN należy zalecać podejmowanie aktywności fizycznej o umiarkowanej intensywności przez łączny czas co najmniej 150 minut tygodniowo, albo w zakresie odpowiadającym ich wydolności sercowo-naczyniowej i fizycznej (1D) <u>Podaż białka w diecie:</u> Rekomendacja 3.3.1.1: U dorosłych z PChN w stadiach G3–G5 zaleca się utrzymywanie spożycia białka na poziomie 0,8 g/kg masy ciała na dobę (2C). <u>Podaż sodu w diecie:</u> Rekomendacja 3.3.2.1: U osób z PChN zaleca się ograniczenie spożycia sodu do <2 g na dobę (lub <90 mmol na dobę, lub <5 g chlorku sodu na dobę) (2C) <u>Kontrola ciśnienia krwi:</u> Rekomendacja 3.4.1: U dorosłych z nadciśnieniem tętniczym i PChN zaleca się leczenie z celem uzyskania skurczowego ciśnienia tętniczego <120 mm Hg, o ile jest to tolerowane, przy zastosowaniu standaryzowanego pomiaru ciśnienia w gabinecie (2B). <u>Inhibitory układu renina-angiotensyna</u> Rekomendacja 3.6.1: U osób z PChN i ciężko nasilonym białkomoczem (G1–G4, A3) bez cukrzycy zaleca się rozpoczęcie leczenia inhibitorami układu renina–angiotensyna (RASi) [inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistą receptora angiotensyny II (ARB)] (1B) Rekomendacja 3.6.2: U osób z PChN i umiarkowanym nasilonym białkomoczem (G1–G4, A2) bez cukrzycy zaleca się rozpoczęcie leczenia inhibitorami układu renina–angiotensyna (RASi) [ACEi lub ARB] (2C) Rekomendacja 3.6.3: U osób z PChN i umiarkowanym do ciężko nasilonym białkomoczem (G1–G4, A2 i A3) oraz z cukrzycą zaleca się rozpoczęcie leczenia inhibitorami układu renina–angiotensyna (RASi) [ACEi lub ARB] (1B) Rekomendacja 3.6.4: U osób z PChN, niezależnie od obecności cukrzycy, zaleca się unikanie terapii skojarzonej obejmującej ACEi, ARB i bezpośrednie inhibitory reniny (DRI) (1B) <u>Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego-2 (SGLT2i)</u> Rekomendacja 3.7.1: U pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2D), PChN oraz eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² zaleca się leczenie inhibitorem SGLT2 (1A) Rekomendacja 3.7.2: U dorosłych z PChN zaleca się leczenie inhibitorem SGLT2 w następujących sytuacjach (1A): eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² i wskaźnik albumina/kreatynina w moczu (ACR) ≥ 200 mg/g (≥ 20 mg/mmol) lub niewydolność serca, niezależnie od stopnia albuminurii. Rekomendacja 3.7.3: U dorosłych z eGFR 20–45 ml/min/1,73 m² i wskaźnikiem ACR w moczu <200 mg/g (<20 mg/mmol) zaleca się leczenie inhibitorem SGLT2 (2B). <u>Antagoniści receptora mineralokortykoidowego (MRA):</u> Rekomendacja 3.8.1: U dorosłych z cukrzycą typu 2, eGFR >25 ml/min/1,73 m², prawidłowym stężeniem potasu w surowicy oraz albuminurią (>30 mg/g [>3 mg/mmol]) pomimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki inhibitora układu renina–angiotensyna (RASi) zaleca się zastosowanie niesteroidowego antagonisty receptora mineralokortykoidowego o udokumentowanych korzyściach nerkowych lub sercowo-naczyniowych (2A). <u>Agoniści receptora peptydu glukagonopodobnego-1 (GLP-1 RA):</u> Rekomendacja 3.9.1: U dorosłych z cukrzycą typu 2 i PChN, którzy nie osiągnęli indywidualnych celów glikemicznych pomimo stosowania metforminy i inhibitora SGLT2 lub u których stosowanie tych leków jest niemożliwe, zaleca się leczenie długodziałającym analogiem receptora GLP-1 (1B) <u>Hiperurykemia (stan podwyższonego stężenia kwasu moczowego we krwi):</u> Rekomendacja 3.14.1: U osób z PChN i objawową hiperurykemią zaleca się wdrożenie leczenia obniżającego stężenie kwasu moczowego (1C) Rekomendacja 3.14.2: U osób z PChN i bezobjawową hiperurykemią nie zaleca się stosowania leków obniżających stężenie kwasu moczowego w celu opóźnienia progresji PChN (2D) <u>Choroby układu krążenia (CVD) i dodatkowe, specyficzne interwencje mające na celu modyfikację ryzyka</u>

Organizacja/ Akronim, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Rekomendacja 3.15.1.1: U pacjentów ≥ 50. roku życia z eGFR < 60 ml/min/1,73 m², nieleczonych przewlekłą dializoterapią ani po przeszczepieniu nerki (kategorie GFR G3a–G5), zaleca się leczenie statyną lub statyną w skojarzeniu z ezetymibem (1A) Rekomendacja 3.15.1.2: U pacjentów ≥ 50. roku życia z PChN i eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² (kategorie GFR G1–G2) zaleca się leczenie statyną (1B) Rekomendacja 3.15.1.3: U dorosłych w wieku 18–49 lat z PChN, nieleczonych przewlekłą dializoterapią ani po przeszczepieniu nerki, zaleca się stosowanie statyny w przypadku występowania co najmniej jednego z następujących czynników (2A): rozpoznana choroba wieńcowa (zawał mięśnia sercowego lub rewaskularyzacja wieńcowa); cukrzyca; przebyty udar niedokrwienny; szacowane 10-letnie ryzyko zgonu z przyczyn wieńcowych lub niezakończonego zgonem zawału mięśnia sercowego $> 10\%$ <u>Stosowanie terapii przeciwpłytkowej:</u> Rekomendacja 3.15.2.1: U osób z PChN i rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową o etiologii niedokrwienną zaleca się stosowanie doustnej niskiej dawki aspiryny w profilaktyce wtórnej, w celu zapobiegania nawrotom incydentów niedokrwiennych (1C) <u>Inwazyjna i intensywna terapia medyczna choroby wieńcowej:</u> Rekomendacja 3.15.3.1: W stabilnej chorobie niedokrwienną serca potwierdzonej testem wysiłkowym zaleca się, aby początkowe postępowanie zachowawcze z zastosowaniem intensywnej terapii farmakologicznej było właściwą alternatywą dla początkowej strategii inwazyjnej (2D) <u>Przewlekła choroba nerek i migotanie przedsionków:</u> Rekomendacja 3.16.1: Zaleca się stosowanie doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (NOAC) zamiast antagonistów witaminy K (np. warfaryny) w profilaktyce zakrzepicy w migotaniu przedsionków u osób z PChN G1–G4 (1C) <pre> graph TD subgraph Lifestyle HD[Healthy diet] PA[Physical activity] STP[Stop use of tobacco products] WM[Weight management] end subgraph Reassess RFR((Regular risk factor reassessment every 3–6 months)) end subgraph FirstLine[First-line drug therapy for most patients] SGLT2i[SGLT2i continue until dialysis or transplant] RAS[Aim for SBP <120 mm Hg RAS inhibitor* at maximum tolerated dose if HTN] Statin[Statin-based therapy moderate- or high-intensity statin] end subgraph Targeted[Targeted therapies for complications] HG[Manage hyperglycemia as per the KDIGO Diabetes Guideline, including use of GLP-1 RA where indicated] BP[Use ns-MRA in people with diabetes and an indication for use] BP2[Dihydropyridine CCB and/or diuretic if needed to achieve individualized BP target] ASCVD[Antiplatelet agent for clinical ASCVD] Anemia[Manage anemia, CKD-MBD, acidosis, and potassium abnormalities, where indicated] ASCVD2[Ezetimibe, PCSK9i indicated based on ASCVD risk and lipids] AF[Use the same principles to diagnose and manage ASCVD and atrial fibrillation as in people without CKD] end SGLT2i --> HG RAS --> BP RAS --> BP2 RAS --> BP3[Steroidal MRA if needed for resistant hypertension if eGFR ≥45] Statin --> ASCVD Statin --> ASCVD2 ASCVD2 --> AF </pre> Schemat postępowania w leczeniu przewlekłej choroby nerek - KDIGO 2024 <i>Siła rekomendacji:</i> 1 – rekomendacja, większość pacjentów powinna otrzymać rekomendowaną terapię 2 – sugestia, terapie należy dostosować w zależności od stanu klinicznego pacjenta <i>Poziom dowodów:</i> A – wysoki, pewność, że zeczywisty efekt jest zbliżony do efektu oszacowanego

Organizacja/ Akronim, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>B – umiarkowany, rzeczywisty efekt prawdopodobnie jest zbliżony do efektu oszacowanego, jednak istnieje możliwość, że różni się on w istotnym stopniu</i> <i>C – niski, rzeczywisty efekt może znacząco różnić się od efektu oszacowanego.</i> <i>D – bardzo niski, oszacowanie efektu jest obciążone dużą niepewnością i często może znacząco odbiegać od rzeczywistego efektu.</i>
MQIC 2024 [13] (USA)	Dokument stanowi wytyczne dotyczące diagnozy oraz postępowania terapeutycznego w leczeniu PChN. <u>Zarządzanie czynnikami ryzyka i edukacja pacjentów</u> + Podczas każdej rutynowej wizyty kontrolnej należy optymalizować leczenie chorób współistniejących (np. cukrzycy [A1C], nadciśnienia tętniczego $\leq 130/80$ mm Hg, jeśli tolerowane], niedrożności dróg moczowych, choroby sercowo-naczyniowej). + Należy prowadzić edukację dotyczącą modyfikacji stylu życia: utrzymywania masy ciała, jeśli BMI <25, redukcji masy ciała, jeśli BMI >25, regularnej aktywności fizycznej i ćwiczeń, ograniczenia spożycia alkoholu, zaprzestania palenia tytoniu, poradnictwa żywieniowego ze szczególnym uwzględnieniem ograniczenia sodu. + U dorosłych z nadciśnieniem lub stanem przednadciśnieniowym odpowiednia podaż sodu wynosi <1500 mg/d, przy czym należy dążyć do redukcji o co najmniej 1000 mg/d w stosunku do wartości wyjściowej. <u>Podstawowe zasady leczenia [D]</u> + Należy prowadzić intensywne postępowanie w zakresie modyfikacji czynników ryzyka. + Należy okresowo weryfikować farmakoterapię pod kątem polipragmazji, konieczności modyfikacji dawek, interakcji lekowych, działań niepożądanych i stężeń terapeutycznych. Dawki leków wydalanych przez nerki (np. metformina, antybiotyki) należy dostosować do funkcji nerek. + Należy unikać stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych u pacjentów z PChN w stadiach 3–5 lub z albuminurią. + Należy minimalizować ekspozycję na kontrast jodowy (rozważyć alternatywne metody diagnostyczne, jeśli to możliwe; całkowite unikanie nie jest konieczne). + Należy aktualizować i utrzymywać szczepienia: HBV, grypa, Tdap, pneumokokowe, przeciwko półpaścowi, COVID-19. + U pacjentów z PChN i nadciśnieniem tętniczym lub stanem przednadciśnieniowym zaleca się ograniczenie spożycia soli (<1500 mg/d lub redukcja o ≥ 1000 mg/d względem wartości wyjściowej). + Na każdym etapie PChN należy włączać elementy samokontroli do planu leczenia [B]. + Należy opracować plan postępowania klinicznego zależnie od stadium choroby [B]. Stadium 1 (eGFR ≥ 90): monitorować eGFR i albuminurię. + Należy modyfikować ryzyko sercowo-naczyniowe poprzez stosowanie statyn, ACEI lub ARB, inhibitorów SGLT2 oraz aspiryny, jeśli są wskazane [A]. + Zalecany cel ciśnienia tętniczego to $\leq 130/80$ mm Hg, o ile jest tolerowany. + Należy rozważyć ocenę i postępowanie w przypadku zespołu kruchości, jeśli jest wskazane. <i>Jakość dowodów: A- ranodmizowane badania kliniczne, B – badania kontrolowane bez randomizacji, C – badania obserwacyjne, D – opinia ekspercka</i>
NHS West Yorkshire 2025 [14] (Wielka Brytania)	Dokument stanowi wytyczne dotyczące diagnozy oraz postępowania terapeutycznego z podziałem na interwały czasowe w leczeniu PChN Od początku rozpoczęcia leczenia pacjentów z PChN należy zalecać pacjentom przestrzeganie odpowiedniej diety, wysiłek fizyczny, utratę nadwagi (o ile występuje) oraz przerwanie palenia wyrobów tytoniowych (o ile dotyczy). <u>Miesiąc 1. Należy stosować maksymalnie intensywną blokadę układu RAS/RAAS oraz optymalizować gospodarkę lipidową</u> Rozpoczęcie leczenia ACEI lub ARB u pacjentów: + dorosłych z nadciśnieniem tętniczym i albuminurią A3 (ACR >30 mg/mmol); + dorosłych pacjentów z cukrzycą oraz albuminurią A2 (ACR > 3 mg/mmol) + dorosłych pacjentów bez cukrzycy oraz albuminurą ACR >70 mg/mmol) Stosować maksymalną tolerowaną dawkę leków, zaleca się jej osiągnięcie w ciągu pierwszego miesiąca leczenia.

Organizacja/ Akronim, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Należy stosować atorwastatinę w dawce 20 mg raz na dobę jako leczenie początkowe w prewencji pierwotnej i wtórnej, a dalsze postępowanie powinno być zgodne z krajowymi wytycznymi dotyczącymi kontroli i modyfikacji dawki. <u>Miesiąc 2. Rozpoczęcie leczenia za pomocą SGLT2i</u> Pacjenci z cukrzycą typu 2: Należy rozpocząć leczenie dapagliflozyną w dawce 10 mg raz na dobę, pod warunkiem że eGFR mieści się w zakresie 25–75 ml/min/1,73 m², przy czym należy uwzględnić, że korzyści glikemiczne są ograniczone przy eGFR <45 ml/min/1,73 m² LUB Należy rozpocząć leczenie empagliflozyną w dawce 10 mg raz na dobę, pod warunkiem że eGFR mieści się w zakresie 20–90 ml/min/1,73 m², przy czym należy uwzględnić, że korzyści glikemiczne są ograniczone przy eGFR <45 ml/min/1,73 m² Pacjenci bez cukrzycy typu 2: + Należy rozpocząć leczenie dapagliflozyną w dawce 10 mg raz na dobę, jeżeli spełnione są następujące warunki: eGFR w zakresie 25–75 ml/min/1,73 m², ACR ≥22,6 mg/mmol, z wyłączeniem pacjentów z wielotorbielowością nerek lub otrzymujących leczenie immunologiczne z powodu choroby nerek, u których inhibitory SGLT2 nie są odpowiednią terapią LUB + Należy rozpocząć leczenie empagliflozyną w dawce 10 mg raz na dobę, jeżeli spełniony jest jeden z poniższych warunków: eGFR 20–<45 ml/min/1,73 m², albo eGFR 45–90 ml/min/1,73 m² oraz UACR ≥22,6 mg/mmol. <u>Miesiąc 3. Optymalizacja ciśnienia krwi i innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego:</u> Należy włączyć kolejne leki hipotensyjne w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego: + UACR <70 mg/mmol: <130/80 mm Hg; + UACR >70 mg/mmol: najlepiej <120/80 mm Hg, z uwzględnieniem kruchości (frailty) i schorzeń współistniejących U osób po przebytych incydencie sercowo-naczyniowym należy zapewnić włączenie aspiryny z odpowiednią ochroną żołądkową. W niektórych przypadkach preferowane może być zastosowanie antagonisty receptora H2 (np. przy zaburzeniach elektrolitowych lub w ostrym śródmiąższowym zapaleniu nerek [ANI]). W takiej sytuacji antagonistą receptora H2 z wyboru jest famotydyna. Aspirynę można rozważyć w prewencji pierwotnej u osób z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Decyzja o jej włączeniu powinna być wyważona z uwzględnieniem zwiększonego ryzyka krwawienia, w tym trombocytopatii związanej z niskim eGFR. U osób z rozpoznaną chorobą wieńcową lub chorobą tętnic obwodowych, obciążonych wysokim ryzykiem incydentów niedokrwiennych (zgodnie z wytycznymi NICE), można rozważyć stosowanie rywaroksabanu w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z aspiryną, pod warunkiem że eGFR >15 ml/min. <u>Miesiąc 4. Należy rozważyć skierowanie pacjenta do leczenia finerenonem (zalecane rozważenie rozpoczęcia terapii od 6. miesiąca obserwacji wzwyż):</u> Finerenon należy rozważać wyłącznie u osób z cukrzycą typu 2, które spełniają następujące kryteria: + PChN w stadium 3 lub 4 (eGFR ≥25–<60 ml/min/1,73 m²) z albuminurią (ACR ≥3 mg/mmol), + optymalizacja standardowego leczenia (blokada RAAS i inhibitory SGLT2). Finerenon można rozpocząć wyłącznie, gdy stężenie potasu w surowicy wynosi ≤4,8 mmol/l; przy wartościach >4,8–5,0 mmol/l rozpoczęcie terapii można rozważyć, pod warunkiem wdrożenia dodatkowego monitorowania w pierwszych 4 tygodniach, zależnie od charakterystyki pacjenta i poziomu potasu. W przypadku eGFR 25–59 ml/min/1,73 m² należy rozpocząć leczenie od niższej dawki finerenonu 10 mg. <i>Sila rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</i>
NICE 2021 [15] (Wielka Brytania)	Wytyczne obejmują opiekę i leczenie osób z przewlekłą chorobą nerek (PChN) lub zagrożonych jej wystąpieniem. Celem jest zapobieganie lub opóźnianie progresji choroby oraz zmniejszenie ryzyka powikłań i chorób sercowo-naczyniowych. Dokument obejmuje także postępowanie w niedokrwistości i hiperfosfatemii związanych z PChN <u>Zmiana stylu życia:</u> Po rozpoznaniu PChN należy zalecać regularną aktywność fizyczną, utrzymywanie prawidłowej masy ciała oraz zaprzestanie palenia tytoniu (jeśli dotyczy). Pacjent powinien być poinformowany o optymalnej podaży potasu, sodu i fosforanów. Nie zaleca się redukcji spożycia białka poniżej 0,6–0,8 g/kg m.c.

Organizacja/ Akronim, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<u>Nadciśnienie tętnicze:</u> Dorosłym, dzieciom i młodzieży z PChN, u których występuje nadciśnienie tętnicze oraz ACR >30 mg/mmol (kategoria A3 lub wyższa), należy zalecać stosowanie antagonisty receptora angiotensyny (ARB) lub inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEI), w dawce stopniowo zwiększanej do najwyższej zarejestrowanej i tolerowanej. <u>Leczenie PChN u dorosłych z utrzymującym się białkomoczem</u> U dorosłych z PChN i cukrzycą (typu 1 lub 2), przy ACR ≥3 mg/mmol, należy zalecać stosowanie antagonisty receptora angiotensyny (ARB) lub inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEI), w dawce stopniowo zwiększanej do najwyższej zarejestrowanej i tolerowanej. U dorosłych z PChN bez cukrzycy należy: + kierować na konsultację nefrologiczną oraz zalecać stosowanie antagonisty receptora angiotensyny (ARB) lub inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEI), w dawce stopniowo zwiększanej do najwyższej zarejestrowanej i tolerowanej, jeśli ACR ≥70 mg/mmol; + jeśli ACR mieści się w przedziale >30 do <70 mg/mmol; rozważyć konsultację nefrologiczną w przypadku spadku eGFR lub wzrostu ACR Dapagliflozynę (NICE 2025) i empagliflozynę (NICE 2023) można stosować jako opcję leczenia przewlekłej choroby nerek (PChN) u dorosłych, jeżeli spełnione są następujące warunki: + terapia stanowi dodatek do zoptymalizowanego leczenia standardowego, obejmującego najwyższą tolerowaną, zarejestrowaną dawkę inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonisty receptora angiotensyny II (ARB), o ile nie ma przeciwwskazań; + eGFR wynosi: - o 20–<45 ml/min/1,73 m², lub - o 45–90 ml/min/1,73 m² i dodatkowo: wskaźnik albumina/kreatynina w moczu (UACR) ≥22,6 mg/mmol, lub występuje cukrzyca typu 2. Finerenon jest rekomendowany jako terapia dodana do zoptymalizowanego leczenia standardowego u wybranych dorosłych z PChN w stadiach 3–4, z ACR ≥3 mg/mmol, współistniejącą z cukrzycą typu 2 <u>Leczenie agonistami układu reniny-angiotensyny</u> Nie należy stosować kombinacji różnych agonistów układu reniny-angiotensyny. Należy wyjaśniać dorosłym z PChN (oraz – w razie potrzeby – ich rodzinie/opiekunom), którym przepisano antagonistów układu renina-angiotensyna (ACEI/ARB, RASi), znaczenie: + osiągnięcia optymalnej tolerowanej dawki leków z tej grupy oraz + bezpiecznego monitorowania eGFR i stężenia potasu w surowicy w trakcie titracji dawki. Nie należy rutynowo zalecać stosowanie antagonistów układu renina-angiotensyna dorosłym z PChN, jeśli wyjściowe stężenie potasu w surowicy przekracza 5,0 mmol/l. U dorosłych należy odstawić antagonistów układu renina-angiotensyna, jeśli stężenie potasu w surowicy wzrosło do ≥6,0 mmol/l oraz odstawiono inne leki sprzyjające hiperkaliemii. Po włączeniu lub zwiększeniu dawki antagonistów układu renina-angiotensyna u dorosłych nie należy modyfikować dawki, jeśli spełniony jest którykolwiek z warunków: + spadek GFR względem wartości wyjściowej <25%, lub + wzrost stężenia kreatyniny względem wartości wyjściowej <30%. Jeśli po włączeniu lub zwiększeniu dawki antagonistów układu renina-angiotensyna dojdzie do spadku eGFR lub wzrostu stężenia kreatyniny, lecz odpowiednio <25% (eGFR) lub <30% (kreatynina) względem wartości wyjściowej, należy powtórzyć badanie po 1–2 tygodniach. Nie należy modyfikować dawki antagonisty układu renina-angiotensyna, jeśli zmiana eGFR jest <25% lub zmiana stężenia kreatyniny jest <30%. Jeśli u dorosłego zmiana eGFR wynosi ≥25% lub zmiana stężenia kreatyniny ≥30%, należy: + poszukiwać innych przyczyn pogorszenia funkcji nerek, takich jak odwodnienie lub leki przyjmowane równolegle (np. NLPZ); + jeśli nie stwierdzono innej przyczyny pogorszenia funkcji nerek, odstawić antagonistę układu renina-angiotensyna lub zmniejszyć dawkę do wcześniej tolerowanej niższej dawki oraz, w razie potrzeby, dodać alternatywny lek hipotensyjny. <u>Stosowanie statyn</u>

Organizacja/ Akronim, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Należy zaoferować atorwastatinę 20 mg w prewencji pierwotnej lub wtórnej CVD u osób z PChN. Jeśli cel lipidowy dla prewencji pierwotnej lub wtórnej CVD nie został osiągnięty, a eGFR wynosi ≥ 30 ml/min/1,73 m², należy zwiększyć dawkę atorwastatyny. Przy eGFR <30 ml/min/1,73 m² stosowanie wyższych dawek należy uzgodnić z nefrologiem <u>Stosowanie terapii przeciwplatekowej:</u> U dorosłych z PChN należy stosować leki przeciwplatekowe w prewencji wtórnej chorób sercowo-naczyniowych, z uwzględnieniem zwiększonego ryzyka krwawienia. <i>Sila rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</i>

Wykaz skrótów: DOAC – bezpośrednie doustne antykoagulanty (ang. direct oral anticoagulant inhibitors), CVD – choroby układu krążenia/ sercowo-naczyniowe (ang. cardiovascular disease), PChN – przewlekła choroba nerek (CKD, ang. chronic kidney disease) ACEi – inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting-enzyme inhibitors), ARB – antagoniści receptora angiotensyny (ang. angiotensin receptor blockers), ACR – stosunek albuminy do kreatyniny w wydalonym moczu (ang. albumin-creatinine ratio), RAS – układ renina-angiotensyna (ang. renin-angiotensin system), RAAS – układ renina-angiotensyna-aldosteron (ang. renin-angiotensin-aldosterone system), SGLT2i – inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego-2 (ang. sodium-glucose transport protein 2)

Wszystkie odnalezione i opisane powyżej wytyczne kliniczne w pierwszym kroku zalecają u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) dostosowanie stylu życia do choroby, tj. utrzymanie prawidłowej masy ciała, odpowiednia dieta, polegająca na ograniczeniu podaży sodu, potasu, białka, fosforanów, wysiłek fizyczny oraz zaprzestanie palenia wyrobów tytoniowych.

W przypadku braku klinicznych efektów lub braku możliwości wystarczającego dostosowania trybu życia pacjenta zaleca się stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensyny, dążąc do osiągnięcia maksymalnej tolerowanej dawki leku w ciągu pierwszego miesiąca leczenia.

W drugim miesiącu leczenia zaleca się włączenie do leczenia flozyn (w tym dapagliflozyny), w zależności od charakterystyki leczonego pacjenta:

- + w przypadku współistniejącej cukrzycy zaleca się stosowanie flozyn w populacji pacjentów z eGFR >20 ml/min/1,73 m² (KDIGO 2024, PTN 2024), w populacji z eGFR 20-90 ml/min/1,73 m² (NICE 2021) lub w populacji z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m² (dapagliflozyna)/ 20-90 ml/min/1,73 m² (empagliflozyna, NHS West Yorkshire 2025).
- + w populacji niezależnie od cukrzycy zaleca się stosowanie flozyn w populacji:
 - o eGFR >20 ml/min/1,73 m² oraz przy obecności albuminurii (KDIGO 2024, PTN 2024) lub
 - o eGFR >20 ml/min/1,73 m² oraz niewydolności serca niezależnie od obecności albuminurii (KDIGO 2024, PTN 2024).
 - o eGFR 20-45 ml/min/1,73 m², niezależnie od obecności albuminurii (KDIGO 2024, PTN 2024, NICE 2021).
 - o eGFR 45-90 ml/min/1,73 m² przy obecności albuminurii (NICE 2021)
 - o w przypadku dapagliflozyny 25-75 ml/min/1,73 m², przy obecności albuminurii (NHS West Yorkshire 2025),
 - o w przypadku empagliflozyny 20-45 ml/min/1,73 m² (NHS West Yorkshire 2025), bez obecności albuminurii lub 45-90 ml/min/1,73 m² (NHS West Yorkshire 2025), przy braku obecności albuminurii.

W wytycznych polskich (PTN 2024), międzynarodowych (KDIGO 2024) oraz brytyjskich (NICE 2021) widnieją zgodne ze sobą zalecenia dotyczące warunków rozpoczęcia leczenia PChN za pomocą flozyn, tj. od poziomu eGFR 20 ml/min/1,73 m², a następnie z eGFR od 45 ml/min/1,73 m² przy obecności cukrzycy lub albuminurii lub niewydolności serca.

Wytyczne przewidują również sytuację braku skuteczności stosowania ACEi lub ARB oraz flozyn. W takiej sytuacji, przy utrzymującej się albuminurii zaleca się włączenie do leczenia antagonistów receptora

mineralokortykoidowych (MRA), a w przypadku braku osiągnięcia indywidualnych celów glikemicznych – dołączenie do leczenia agonistów receptora peptydu glukagonopodobnego-1 (GLP-1 RA).

W zależności od współistniejących stanów klinicznych pacjentów zaleca się:

- + w hiperurykarii wdrożenie leczenia obniżającego stężenie kwasu moczowego;
- + w CVD i zapobieganiu CVD statyny u pacjentów 18-49 z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka CVD lub u pacjentów od 50 roku życia, a także statyny z ezetymibem u pacjentów od 50 r.ż. oraz eGFR <60 ml/min/1,73 m²
- + w CVD o etiologii niedokrwiennej stosowanie doustnej niskiej dawki aspiryny
- + przy migotaniu przedsionków antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K.

4. Interwencja – Diaflox

Analizowaną interwencją jest produkt leczniczy Diaflox® (*dapagliflozyna*) stosowany w leczeniu przewlekłej choroby nerek u osób dorosłych.

W Tabeli 12 przedstawiono szczegółowe dane dotyczące produktu leczniczego Diaflox. Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie ChPL Diaflox [1].

Tabela 12. Charakterystyka produktu leczniczego Diaflox (*dapagliflozyna*)

Nazwa produktu leczniczego, postać, opakowanie	Diaflox® 10 mg, tabletki powlekane, 30 tabl. w blistrze, nr GTIN: 05903060625624
Podmiot odpowiedzialny	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. ul. Pelplińska 19; 83-200 Starogard Gdański
Postać farmaceutyczna	Tabletka powlekana
Kod ATC i nazwa grupy	Kod ATC: A10BK01 Leki stosowane w cukrzycy, inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2i)
Mechanizm działania	Dapagliflozyna jest bardzo silnym (Ki: 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem SGLT2. Zahamowanie SGLT2 przez dapagliflozynę zmniejsza wchłanianie zwrotne glukozy z filtracji kłębuszkowej w proksymalnym kanalikule nerkowym z jednoczesnym zmniejszeniem reabsorpcji sodu, prowadząc do wydalania glukozy z moczem i osmozy diuretycznej. Z tego względu, dapagliflozyna zwiększa dostarczanie sodu do kanalikule dystalnego, co zwiększa cewkowo-kłębuszkowe sprzężenie zwrotne i zmniejsza ciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe. Ten mechanizm w połączeniu z osmozą diuretyczną prowadzi do zmniejszenia hiperwolemii, obniżenia ciśnienia krwi oraz zmniejszenia obciążenia wstępnego i obciążenia następczego, co może korzystnie wpływać na przebudowę serca i czynność rozkurczową oraz zachowanie czynności nerek. Korzystny wpływ dapagliflozyny na serce i nerki nie zależy wyłącznie od jej działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi i nie ogranicza się do pacjentów z cukrzycą, co wykazano w badaniach DAPA-HF, DELIVER i DAPA-CKD. Inne działania obejmują zwiększenie wartości hematokrytu oraz zmniejszenie masy ciała. Dapagliflozyna poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo, jak i po posiłku przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, prowadząc do wydalania glukozy z moczem. Wydalanie glukozy obserwowane jest po zastosowaniu pierwszej dawki i trwa w ciągu 24-godzinnej przerwy między kolejnymi dawkami i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Ilość glukozy usuwanej przez nerki dzięki mechanizmowi ich działania zależy od stężenia glukozy we krwi i stopnia filtracji kłębuszkowej (GFR). Dlatego u osób z prawidłowym stężeniem glukozy we krwi dapagliflozyna ma mniejszą skłonność do powodowania hipoglikemii. Dapagliflozyna nie zaburza prawidłowego endogennej wytwarzania glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny. W badaniach klinicznych dotyczących dapagliflozyny obserwowano poprawę wskaźnika HOMA beta-cell (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta). SGLT2 ulega selektywnej ekspresji w nerkach. Dapagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek peryferyjnych i jest >1 400 razy bardziej selektywna dla SGLT2 niż dla SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za absorpcję glukozy w jelitach.
Substancja czynna	Dapagliflozyna (<i>Dapagliflozinum</i>)
Substancja pomocnicza	Rdzeń: celuloza mikrokrystaliczna (PH 101), mannitol, bezwodna krzemionka koloidalna, magnezu stearynian Otoczka: alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 3350, talk, żelaza tlenek żółty (E 172)
Wskazania do stosowania	<u>Cukrzyca typu 2</u> Diaflox jest wskazany 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. - w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2. <u>Niewydolność serca</u> Diaflox jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca.

Przewlekła choroba nerek

Diafrix jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.

4.1 Charakterystyka interwencji

4.1.1 Dawkowanie

Przewlekła choroba nerek

- + Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawki w związku z zaburzeniami czynności nerek.

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

U pacjentów z cukrzycą typu 2 działanie dapagliflozyny polegające na zmniejszeniu stężenia glukozy jest słabsze, gdy szybkość przesączania kłębuszkowego (GFR, ang. *glomerular filtration rate* <45 ml/min. Działanie to jest znikome u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Dlatego, jeśli wartość GFR zmniejszy się do poziomu poniżej 45 ml/min, należy rozważyć dodatkowe leczenie zmniejszające stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą typu 2, jeśli konieczna jest dalsza kontrola glikemii.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby zalecana dawka początkowa to 5 mg. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę można zwiększyć do 10 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)

Nie zaleca się dostosowywania dawki leku na podstawie wieku pacjenta.

Dzieci i młodzież

Nie ma konieczności dostosowywania dawki w leczeniu cukrzycy typu 2 u dzieci w wieku 10 lat i starszych. Brak dostępnych danych u dzieci w wieku poniżej 10 lat. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dapagliflozyny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat leczenia niewydolności serca lub przewlekłej choroby nerek. Brak dostępnych danych.

4.1.2 Sposób podawania

Diafrix należy przyjmować doustnie raz na dobę, o dowolnej porze dnia, w trakcie lub między posiłkami. Tabletki należy połykać w całości.

4.1.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: celuloza mikrokrystaliczna (PH 101), mannitol, krzemionka koloidalna, bezwodna, magnezu stearynian, alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 3350, talk, żelaza tlenek żółty (E 172).

4.1.4 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.

4.1.5 Działania niepożądane

Przewlekła choroba nerek

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

Tabela 13. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo 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, powiększenie węzłów chłonnych, zakażenia narządów płciowych ^{a,b,c} , zakażenia układu moczowego ^{a,b,d}	zakażenia grzybicze ^{**}	-	martwicz zapalenie powięzi kroczu (zgorzeł Fourniera) ^{b,j}
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,i,k}	-
Zaburzenia układu nerwowego	-	zawroty głowy	-	-	-

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często*	Niezbyt często**	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	-	-	zaparcia** suchość w jamie ustnej**	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	Wysypka ^l	-	-	obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	ból pleców*	-	-	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	dysuria wielomocz*, ^f	nykturia**	-	cewkowo-śródmiażdżowe 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, prąca i powiązane zakażenia narządów płciowych dotyczą wcześniej zdefiniowanych określeń: zakażenia grzybicze sromu i pochwy, zakażenia pochwy, zapalenie żołądki, prąca, 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 prąca, zakażenie sromu, bakteryjne zakażenie pochwy, ropień sromu.

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

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

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

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

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

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

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

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

** Zgłaszano przez badaczy jako możliwie 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.

4.2 Status rejestracyjny technologii

W Tabeli 14 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tabela 14. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Polska	
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Rodzaj procedury rejestracji leku: procedura narodowa. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.10.2023 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: - Diaflox 5mg: Pozwolenie nr 28081, - Diaflox 10 mg: Pozwolenie nr 28082.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Cukrzyca typu 2</u> Diaflox jest wskazany 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, - w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2. <u>Niewydolność serca</u> Diaflox jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca. <u>Przewlekła choroba nerek</u> Diaflox jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.
Status leku sierocego	Nie

4.3 Status refundacyjny w Polsce

Wnioskowany produkt leczniczy Diaflox (*dapagliflozyna*) nie jest obecnie refundowany w żadnym wskazaniu.

W obecnej sytuacji refundacyjnej w Polsce finansowany ze środków publicznych jest inny produkt leczniczy zawierający substancję czynną *dapagliflozyna* – Forxiga, w ramach grupy limitowej 251.0, *Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny*, we wskazaniu dotyczącym przewlekłej choroby nerek:

- + *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.*

4.4 Rekomendacje refundacyjne dla leku Diaflox

4.4.1 Rekomendacje Prezesa AOTMiT

Produkt leczniczy Diaflox (*dapagliflozyna*) dotychczas nie był przedmiotem oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

W przypadku produktu leczniczego Forxiga, zawierającego tę samą substancję czynną co wnioskowany produkt leczniczy Diaflox (*dapagliflozyna*), Agencja wydała dotychczas 2 rekomendacje we wskazaniach obejmujących leczenie przewlekłej choroby nerek. Obie rekomendacje Prezesa AOTMiT dotyczące refundacji leku Forxiga w leczeniu przewlekłej choroby nerek były pozytywne. Należy jednak podkreślić, że w obu dokumentach wskazano jednocześnie warunek, który – z uwagi na tajemnicę przedsiębiorstwa – został wyłączony z jawności w wersjach udostępnionych publicznie. Szczegóły przedstawiono poniżej w tabeli.

*Tabela 15. Rekomendacje Prezesa AOTMiT dotyczące *dapagliflozyny* w leczeniu PChN*

Nr i data wydania	Treść rekomendacji Prezesa AOTMiT
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 18/2022 z dnia 8 marca 2022 roku [16]	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga, <i>dapagliflozyna</i> , tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod GTIN 05909990975884, do stosowania we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR <60 ml/min/1,73 m ² ,

	albuminurią ≥ 200 mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii (...). <u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Wyniki badania klinicznego z randomizacją (RCT) DAPA-CKD, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w skojarzeniu z terapią standardową (DAPA) względem placebo dodanym do terapii standardowej (PLC) wskazują na (...) redukcję ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny oraz redukcję ryzyka zgonu w zakresie złożonego punktu końcowego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca. Obniżyło się także ryzyko wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek oraz długoterminowej dializoterapii. Niepewność budzi oszacowanie przedstawione w analizie wpływu na budżet, które wskazuje, że objęcie refundacją produktu Forxiga związane będzie ze zwiększeniem wydatków z perspektywy płatnika publicznego (...). Analiza wrażliwości wskazała, że największy wpływ na wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej miało przyjęcie scenariusza dotyczącego zwiększenia rozpatrywanej liczebności populacji docelowej. Biorąc pod uwagę dane NFZ i oszacowania własne ekspertów, liczebność populacji i związane z nią wydatki płatnika publicznego mogą być wyższe niż oszacowane w analizach wnioskodawcy. Z tego względu jest zasadne zabezpieczenie budżetu płatnika publicznego przed kosztami wyższymi niż prognozowane. Pod uwagę wzięto również rekomendacje kliniczne i refundacyjne, które wskazują na korzyści ze stosowania leczenia. Mając na uwadze powyższe, Prezes Agencji uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne, jednak z uwagi na niepewność dotyczącą oszacowanej liczebności populacji docelowej za konieczne uważa wprowadzenie mechanizmu, który zabezpieczy płatnika publicznego przed wydatkami wykraczającymi poza wartości przedstawione w analizach.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 52/2023 z dnia 17 maja 2023 roku [17]	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: – Forxiga (dapagliflozinum), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05909990975884; – Forxiga (dapagliflozinum), tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909990975860; do stosowania we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR < 60 ml/min/1,73 m², z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii, w ramach istniejącej grupy limitowej 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe flozyny, z poziomem odpłatności dla pacjenta 30%, dostępnych w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym (...). <u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Produkt leczniczy Forxiga jest aktualnie refundowany w ramach grupy limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny”. Wniosek dotyczy rozszerzenia względem aktualnego nefrologicznego wskazania refundacyjnego dla dostępnej prezentacji doustnej leku, a także objęcia refundacją kolejnej prezentacji dapagliflozyny (tj. tabl. powł., 10 mg, 28 tabl.). Ekstrapolacja efektów leczenia dapagliflozyną w porównaniu do placebo uzyskanych w badaniu DAPA-CKD wskazuje na istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego (trwała $\geq 50\%$ redukcja eGFR, ESKD lub zgon z przyczyn CV lub nerkowych) oraz trwałej $\geq 50\%$ redukcji eGFR u chorych z wyjściowym UACR < 200 mg/g (15 mg/g i 30 mg/g). W przypadku punktu końcowego schyłkowa niewydolność nerek (ESKD) nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej przy niższych poziomach UACR, tj. 15 mg/g i 30 mg/g. Niepewność efektu klinicznego dodatkowo pogłębia fakt, że analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami związanymi z brakiem danych o wysokiej jakości dla subpopulacji pacjentów z niskim ACR (30-199 mg/g) bez współistniejącej cukrzycy, której dotyczy wniosek o rozszerzenie wskazania. Pod rozważę poddać także warto sugestię Rady Przejrzystości dotyczącą ograniczenia refundacji w populacji chorych ze wskaźnikiem ACR w zakresie od 30 do 199 mg/g jedynie w subpopulacji chorych z cukrzycą typu 2. Wg opinii ekspertów mogą wystąpić potencjalne trudności w realizacji na poziomie POZ badania wskaźnika ACR. Z drugiej jednak strony zaproponowane kryteria refundacyjne wskazują na potencjalnie znaczny wzrost wydatków z budżetu płatnika. Jednocześnie sugeruje się ujednolicenie CZN za DDD niezależnie od wielkości opakowania.

4.4.2 Rekomendacje organizacji ogranicznych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla leku Diaflox w analizowanym wskazaniu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA (ang. *Health Technology Assessment*) oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp: 29.09.2025):

- + Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>

- + Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- + Walia - <http://www.awmsg.org/>
- + Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- + Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- + Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- + Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- + Australia - <http://www.health.gov.au/>, www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html
- + Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.govt.nz/>
- + Kanada - <https://www.cda-amc.ca/>
- + Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>
- + Norwegia - <https://www.fhi.no/en/>

W ramach wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe: *diaflox*, *dapagliflozin*.

Produkt leczniczy Diaflox, ze względu na rejestrację w procedurze narodowej, nie posiada aktualnie rekomendacji organizacji zagranicznych. Dostępne rekomendacje zagraniczne odnoszą się do substancji czynnej dapagliflozyny i dotyczą wniosków dla produktu Forxiga.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania produktu Forxiga we wskazaniu obejmującym przewlekłą chorobę nerek. Część rekomendacji (HAS 2021, PBAC 2022, CDA-AMC 2023) dotyczyła chorych, u których współczynnik przesączania kłębuszkowego eGFR wynosi 25-75 ml/min/1,73 m² oraz stosunek albumina/kreatynina (uACR) mieści się w zakresie 22,6-565 mg/mmol (200-5000 mg/g). W nowszych rekomendacjach (NICE 2025, SMC 2025) rekomenduje się stosowanie dapagliflozyny w szerszym zakresie, tj. od niższego poziomu eGFR w zakresie od 20 do <45 ml/min/1,73 m² lub od 45 do 90 ml/min/1,73 m² przy spełnieniu dodatkowego kryterium (tylko dla grupy eGFR 45-90) w postaci wymogu albuminurii w całym przedziale lub rozpoznania cukrzycy typu 2.

Jedynie w rekomendacjach niemieckiej agencji G-BA 2022 oraz holenderskiej ZIN 2022 nie ograniczano populacji względem ww. wskaźników i dotyczy ona całej populacji osób dorosłych z PChN (w przypadku G-BA 2022 bez niewydolności serca jako choroby współistniejącej).

Pośród wszystkich odnalezionych rekomendacji 7 było pozytywnych (NICE 2025, SMC 2025, HAS 2021, ZIN 2022, GBA/IQWIG 2022, PBAC 2022, oraz CDA-AMC 2023). W przypadku walijskiej agencji HTA (AWMSG) ocena dapagliflozyny nie została przeprowadzona z uwagi na istniejącą rekomendację NICE. Na stronie irlandzkiej agencji HTA widnieje informacja, że NCPE nie zaleca refundacji dapagliflozyny w przewlekłej chorobie nerek, jednocześnie wskazując, że refundację leku zatwierdzono w sierpniu 2024 r. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Rekomendacje refundacyjne dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu

Organizacja	Decyzja i uzasadnienie
NICE 2025 [18] NICE 2025 [18] NICE 2025 [18] Wielka Brytania	Decyzja pozytywna, warunkowa Dapagliflozyna może być stosowana jako jedna z opcji leczenia przewlekłej choroby nerek u dorosłych, jeżeli spełnione są następujące warunki: 1. jest terapią dodaną do zoptymalizowanego leczenia standardowego, obejmującego najwyższą tolerowaną, zarejestrowaną dawkę inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistów receptora angiotensyny II (ARB), o ile te leki nie są przeciwwskazane, oraz 2. pacjent ma szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR): + 20 ml/min/1,73 m² do <45 ml/min/1,73 m² lub + 45-90 ml/min/1,73 m², i dodatkowo: - o stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (ACR) ≥22,6 mg/mmol, lub - o cukrzycę typu 2. Jeżeli pacjent i pracownik ochrony zdrowia uznają dapagliflozynę za jedną z kilku odpowiednich opcji terapeutycznych (w tym np. empagliflozynę), po omówieniu zalet i wad wszystkich możliwości należy zastosować najtańszą z nich. Należy wziąć pod uwagę koszty podania, dawkowanie, cenę za dawkę oraz ustalenia handlowe. Niniejsza rekomendacja nie ma wpływu na leczenie dapagliflozyną rozpoczęte w ramach NHS przed publikacją tego wytycznego. Osoby leczone poza zakresem tej rekomendacji mogą kontynuować terapię bez zmian w

Organizacja	Decyzja i uzasadnienie
	zasadach finansowania obowiązujących przed publikacją, do czasu, gdy one same oraz ich lekarz w NHS uznają zakończenie leczenia za właściwe.
SMC 2025 [19] SMC 2025 [19]SMC 2025 [19] Szkocja	Decyzja pozytywna, warunkowa Zalecenie: po skróconym postępowaniu ocennym dapagliflozyna (Forxiga) została zaakceptowana do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland. Oceniane wskazanie: u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek. Ograniczenie SMC: lek może być stosowany u pacjentów otrzymujących indywidualnie zoptymalizowaną opiekę standardową (w tym inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistę receptora angiotensyny II (ARB), o ile nie są przeciwwskazane lub nietolerowane) oraz, na początku leczenia, spełniających jedno z poniższych kryteriów: - eGFR 20 ml/min/1,73 m² do <45 ml/min/1,73 m², lub - eGFR 45 ml/min/1,73 m² do 90 ml/min/1,73 m² i dodatkowo: + stosunek albumina/kreatynina w moczu (uACR) ≥ 22,6 mg/mmol, lub + cukrzycę typu 2. Dapagliflozyna stanowi dodatkową opcję terapeutyczną w klasie inhibitorów SGLT2. Niniejsze zalecenie uwzględnia wcześniejszą opinię SMC dotyczącą dapagliflozyny w leczeniu PChN (SMC2428)*.
AWMSG 2021 [20] AWMSG 2021 [20]AWMSG 2021 [20] Walia	Brak rekomendacji Ocena leku przez AWMSG wykluczona z powodu istniejącej rekomendacji NICE.
NCPE 2024 [21] NCPE 2024 [21]NCPE 2024 [21] Irlandia	Decyzja negatywna (zmiana na pozytywną w 2024 r., po negocjacjach cenowych) Pełna ocena HTA nie jest zalecana. NCPE zaleca, aby nie rozważać refundacji dapagliflozyny w przedstawionej cenie (rekomendacja uwzględnia kryteria określone w dokumencie Health Pricing and Supply of Medical Goods). <u>Refundację leku zatwierdzono w sierpniu 2024 r. po poufnych negocjacjach cenowych.</u>
HAS 2021 [22] HAS 2021 [22]HAS 2021 [22] Francja	Decyzja pozytywna, warunkowa Oceniane wskazanie: w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, jako uzupełnienie terapii standardowej: - z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m² oraz - z uACR 200-5000 mg/g oraz - leczonych przez co najmniej 4 tygodnie ACEI lub ARB w maksymalnie tolerowanej dawce oraz w dawkach zgodnych z ChPL. Komitet HAS uznaje za zasadne rozszerzenie wskazania refundacyjnego Forxiga o przewlekłą chorobę nerek Uzasadnienie: Komitet HAS wziął pod uwagę następujące kwestie: + wykazanie wyższości dapagliflozyny w porównaniu z placebo w skojarzeniu z inhibitorami ACE lub antagonistą ARB w zakresie wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego wystąpienie ≥50% zmniejszenia GFR lub osiągnięcie schyłkowej niewydolności nerek, lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub nerkowych (HR=0,61; 95% CI (0,51; 0,72), p<0,0001), + wyższość dapagliflozyny w porównaniu z placebo pod względem 3 rankingowych punktów, drugorzędowych w tym w zakresie śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny, + znany profil bezpieczeństwa, + częściowo zaspokojoną potrzebę medyczną, ale brak solidnych danych dotyczących jakości życia, która w tej chorobie jest szczególnie istotnie obniżona. Komitet wskazał, iż lek Forxiga zapewnia niewielką dodatkową wartość kliniczną w leczeniu dorosłych pacjentów ze wskazaniem określonym powyżej. Proponowany poziom refundacji 65%.
ZN 2022 [23] ZN 2022 [23]ZN 2022 [23] Holandia	Decyzja pozytywna, warunkowa Warunki refundacji: - u dorosłych w wieku ≥18 lat z przewlekłą chorobą nerek oraz - jako leczenie dodane do standardowego leczenia w przewlekłej chorobie nerek. Uzasadnienie: Forxiga ma terapeutyczną wartość dodaną dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w porównaniu ze standardowym leczeniem. U pacjentów zaobserwowano istotne klinicznie zmniejszenie ryzyka pogorszenia

Organizacja	Decyzja i uzasadnienie
	czynności nerek, niewydolności nerek lub zgonu z przyczyn nerkowych. Leczenie dapagliflozyną zmniejsza również ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i zaostrzenia niewydolności serca. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, iż prawdopodobieństwo, że refundacja dapagliflozyny będzie efektywna kosztowo wynosi 100% przy progu opłacalności wynoszącym 20 tys. EUR/QALY.
G-BA/IQWiG 2022 [24] G-BA/IQWiG 2022 [24] G-BA/IQWiG 2022 [24] Niemcy	Decyzja (G-BA) pozytywna, warunkowa Decyzja ograniczona do poniższych populacji: + Dorośli z przewlekłą chorobą nerek bez współistniejącej bez objawowej przewlekłej niewydolności serca jako choroby współistniejącej - sugestia znacznej dodatkowej korzyści (w porównaniu ze zoptymalizowaną standardową terapią przewlekłej choroby nerek) lub + Dorośli z przewlekłą chorobą nerek ze współistniejącą objawową, przewlekłą niewydolnością serca jako chorobą współistniejącą - sugestia niewielkiej dodatkowej korzyści (w porównaniu ze zoptymalizowaną standardową terapią przewlekłej choroby nerek). Ocena IQWiG Wykazano, że u chorych bez objawowej przewlekłej niewydolności serca jako choroby współistniejącej, dodanie dapagliflozyny do leczenia standardowego przynosi dodatkową korzyść kliniczną w porównaniu ze standardową terapią. Wniosek ten oparto na wynikach badania DAPA-CKD, do którego włączono pacjentów z eGFR ≥ 25 do ≤ 75 ml/min/1,73 m² i abuminurią (ACR ≥ 200 do ≤ 5000 mg/g). Nie jest jasne czy obserwowane efekty można przenieść na innych pacjentów w populacji docelowej.
PBAC 2022 [25] PBAC 2022 [25] PBAC 2022 [25] Australia	Decyzja pozytywna, warunkowa PBAC rekomenduje umieszczenie na liście leków refundowanych dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek u pacjentów, u których: - eGFR wynosi od 25 do 75 ml/min/1,73 m² oraz - stosunek albumina/kreatynina w moczu (uACR) mieści się w zakresie od 200 do 5000 mg/g (22.6–565 mg/mmol). Dodatkowo leczenie dapagliflozyną należy rozpocząć w skojarzeniu z maksymalnie tolerowaną dawką inhibitora ACE lub maksymalnie tolerowaną dawką antagonisty receptora angiotensyny II (ARB) oraz pacjent nie może równocześnie otrzymywać innego inhibitora SGLT2. Pacjent nie może osiągnąć również stadium schyłkowej niewydolności nerek zdefiniowanego jako eGFR < 15 ml/min/1,73 m² w trakcie terapii wnioskowanym lekiem. Instrukcje dotyczące przepisywania: Pacjent musi być ustabilizowany na ACE lub ARB przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem terapii skojarzonej z niniejszym lekiem.
CDA-AMC 2023 (dawniej CADTH) [26] CDA-AMC 2023 (dawniej CADTH) [26] CDA-AMC 2023 (dawniej CADTH) [26] Kanada	Decyzja pozytywna, warunkowa Dapagliflozyna powinna być refundowana u pacjentów spełniających następujące kryteria rozpoznania PChN: - eGFR 25-75 ml/min/1,73 m² oraz - stosunek albumina/kreatynina w moczu (uACR) 200-5 000 mg/g oraz - leczonych inhibitorem ACE lub ARB w maksymalnie tolerowanej dawce. Uzasadnienie: Kryteria rozpoczęcia leczenia odzwierciedlają kryteria włączenia do badania DAPA-CKD (eGFR 25-75 ml/min/1,73 m² oraz UACR 200-5 000 mg/g) i są zgodne z praktyką kliniczną w Kanadzie oraz ze standardem opieki określonym w wytycznych. W badaniu DAPA-CKD wszyscy uczestnicy musieli otrzymywać stabilną dawkę inhibitora ACE lub ARB przez co najmniej 4 tygodnie. Spośród 2 152 pacjentów w ramieniu dapagliflozyny 673 (31,3%) przyjmowało inhibitor ACE, a 1 444 (67,1%) – ARB. Korzyści z dapagliflozyny u chorych na PChN z niższą proteinurią (tj. uACR <200 mg/g) nie są jasne i pozostają luką dowodową. Dyskontynuacja leczenia: Pacjenci, u których czynność nerek pogarsza się do stadium 5 schyłkowej niewydolności nerek (ESRD), którzy rozpoczynają dializoterapię lub poddawani są przeszczepieniu nerki, a którym dapagliflozynę przepisano wyłącznie z powodu PChN, powinni przerwać stosowanie dapagliflozyny. Brakuje danych potwierdzających korzyści ze stosowania dapagliflozyny u chorych w późniejszych stadiach choroby nerek.

*względem SMC2428, rekomendacja SMC2763 zwiększa populację kwalifikującą się do dapagliflozyny w PChN, pozostawiając bez zmian wymóg optymalnej terapii podstawowej (ACEI/ARB)

5. Dobór komparatora

Zgodnie z Wytycznymi HTA [27] komparator stanowić powinna przede wszystkim technologia medyczna stanowiąca aktualną praktykę medyczną, która prawdopodobnie zostanie zastąpiona przez lek objęty wnioskiem, uwzględniając przede wszystkim interwencje finansowane ze środków publicznych w Polsce. Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia: np. wyleczenie, wydłużenie przeżycia, opóźnienie rozwoju choroby, zapobieganie i kontrola objawów, zapobieganie/przeciwdziałanie działaniom niepożądanym. Dotyczy to wnioskowanej populacji, stanowiącej w opracowanej analizie populację dorosłych z przewlekłą chorobą nerek:

- + 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.

Zgodnie z treścią polskich oraz zagranicznych wytycznych klinicznych obecnie za terapię standardową uważa się stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-i) lub antagonistów receptora angiotensyny (ARB), dla której flozyny (*dapagliflozyna* oraz *empagliflozyna*) stanowią terapię dodaną, a w przypadku utrzymującej się albuminurii u pacjenta również antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRA).

Analiza obecnej sytuacji refundacyjnej w Polsce oraz zarejestrowanych wskazań produktów leczniczych zawierających wyżej wymienione substancje czynne, wykazała iż obecnie dla chorych na PChN refundowane są leki zawierające ACE-i, ARB, finerenon oraz *empagliflozynę*.

Obecnie jedynym refundowanym w przewlekłej chorobie nerek antagonistą receptora mineralokortykoidowego jest lek Kerendia (finerenon), którego zapis refundacyjny uwzględnia również wymóg diagnozy u pacjentów cukrzycy typu 2. W związku z tym substancja finerenon, pod względem stanowienia potencjalnego komparatora dla wnioskowanego leku, analizowana będzie w dokumencie APD Diafrix dotyczącego wskazania cukrzycy typu 2.

Zgodnie z analizą technologii opcjonalnych, przedstawioną szczegółowo w tabeli poniżej, mając na uwadze obecną sytuację refundacyjną, zarejestrowane wskazania oraz wytyczne kliniczne. **jako komparator w analizie przyjęto empagliflozynę, jako substancję refundowaną oraz stanowiącą rzeczywistą alternatywę terapeutyczną.** W załączniku 9.1 określono szczegółowo sposób i poziom finansowania przyjętego komparatora zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu refundowanych leków [28].

Tabela 17. Omówienie technologii terapeutycznych stanowiących potencjalny komparator

Technologia opcjonalna	Parametr	Opis
Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-i) ChPL Enarenal (enalapryl) [29]	Mechanizm działania wg ChPL [29]	Enzym konwertujący angiotensynę (ACE) jest dipeptydazą peptydylu katalizującą przekształcanie angiotensyny I do substancji wywołującej skurcz naczyń krwionośnych - angiotensyny II. Po wchłonięciu, (enalapryl jest hydrolizowany do enalaprylatu), który hamuje ACE. W wyniku hamowania ACE następuje zmniejszenie angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zwiększenia aktywności reniny w osoczu (w następstwie zahamowania ujemnego sprzężenia zwrotnego uwalniania reniny), a w konsekwencji do zmniejszonego wydzielania aldosteronu. ACE jest identyczny z kinazą II. W ten sposób (enalapryl) może także hamować rozkład bradykininy - peptydu silnie rozszerzającego naczynia krwionośne.
	Wskazania wg ChPL [29]	+ Leczenie nadciśnienia tętniczego. + Leczenie objawowej niewydolności serca. + Zapobieganie objawowej niewydolności serca u pacjentów z bezobjawowym zaburzeniem czynności (dysfunkcją) lewej komory serca (frakcja wyrzutowa $\leq 35\%$).
	Rekomendacje i wytyczne kliniczne w leczeniu PChN	W przypadku braku klinicznych efektów lub braku możliwości wystarczającego dostosowania trybu życia pacjenta zaleca się stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, dążąc do osiągnięcia maksymalnej tolerowanej dawki leku w ciągu pierwszego miesiąca leczenia.
	Zakres wskazań objętych refundacją/ Status refundacyjny w Polsce	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. <i>Off-label:</i> + niewydolność serca inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia (Enarenal®) + nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL (Dironorm®) + nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci od 6 do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci od 6 do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci od 6 do 18 roku życia (Puslaren®) + przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia (Ramiprilum®)
Antagoniści receptora angiotensyny (ARB) ChPL Cozaar (losartan) [30]	Mechanizm działania wg ChPL [30]	(Losartan) jest syntetycznym, stosowanym doustnie antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT1). Angiotensyna II, lek o silnym działaniu zwężającym naczynia krwionośne jest głównym aktywnym hormonem układu renina-angiotensyna oraz ważnym czynnikiem biorącym udział w patofizjologii nadciśnienia tętniczego. Angiotensyna II wiąże się z receptorami AT1 występującymi w wielu tkankach (np. mięśniach gładkich naczyń, nadnerczach, nerkach i sercu) i wywołuje wiele istotnych działań biologicznych, w tym zwężanie naczyń i uwalnianie aldosteronu. Angiotensyna II pobudza także proliferację komórek mięśni gładkich.
	Wskazania wg ChPL [30]	+ Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat. + Leczenie chorób nerek u pacjentów dorosłych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 z białkomoczem $\geq 0,5$ g/dobę, jako składowa leczenia przeciwnadciśnieniowego. + Leczenie przewlekłej niewydolności serca (u dorosłych pacjentów), gdy leczenie inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) nie jest właściwe z powodu występowania złej tolerancji, zwłaszcza kaszlu, lub przeciwwskazania. U pacjentów z niewydolnością serca, których stan został ustabilizowany podczas stosowania inhibitora ACE, nie należy zmieniać leczenia na losartan. Frakcja wyrzutowa lewej komory serca u pacjentów powinna wynosić $\leq 40\%$, a ich stan kliniczny powinien być ustabilizowany podczas leczenia zgodnego ze standardami dla przewlekłej niewydolności serca. + Zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru mózgu u pacjentów dorosłych z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca potwierdzonym w EKG

	Rekomendacje i wytyczne kliniczne w leczeniu PChN	W przypadku braku klinicznych efektów lub braku możliwości wystarczającego dostosowania trybu życia pacjenta zaleca się stosowanie antagonistów receptora angiotensyny, dążąc do osiągnięcia maksymalnej tolerowanej dawki leku w ciągu pierwszego miesiąca leczenia.
	Zakres wskazań objętych refundacją/ Status refundacyjny w Polsce	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. <i>Off-label:</i> + nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia (Cozaar®) + nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL (Dipperam®); + nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia (Losacor®);
Antagoniści receptora mineralokortykoidowego (MRA) ChPL Kerendia (finerenon) [31]	Mechanizm działania wg ChPL [31]	Finerenon jest niesteroidowym, selektywnym antagonistą receptora mineralokortykoidowego (ang. mineralocorticoid receptor, MR), który jest aktywowany przez aldosteron i kortyzol oraz reguluje transkrypcję genów. Wiązanie finerenonu z MR prowadzi do powstania specyficznego kompleksu receptor-ligand, który blokuje rekrutowanie koaktywatorów transkrypcyjnych biorących udział w ekspresji mediatorów prozapalnych i prołóknieniowych.
	Wskazania wg ChPL [31]	Produkt leczniczy Kerendia jest wskazany w leczeniu przewlekłej choroby nerek (z albuminurią) powiązanej z cukrzycą typu 2. u dorosłych
	Rekomendacje i wytyczne kliniczne w leczeniu PChN	W przypadku braku skuteczności stosowania ACEi lub ARB oraz flozyn, przy utrzymującej się albuminurii, zaleca się włączenie do leczenia antagonistów receptora mineralokortykoidowych (MRA).
	Zakres wskazań objętych refundacją/ Status refundacyjny w Polsce	Przewlekła choroba nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) w przebiegu cukrzycy typu 2, u dorosłych pacjentów leczonych insuliną
Empagliflozyna (EMPA) ChPL Jardiance [32]	Mechanizm działania wg ChPL [32]	Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2). Empagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek obwodowych i jest 5 000 razy bardziej selektywna wobec SGLT2 niż wobec SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za wchłanianie glukozy z jelita. SGLT2 ulega dużej ekspresji w nerkach, natomiast jego ekspresja w innych tkankach jest mała lub zerowa. Odpowiedzialny jest, jako najważniejszy transporter, za resorpcję glukozy z przesączu kłębuszkowego z powrotem do krwiobiegu. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią większa ilość glukozy ulega filtracji i resorpcji. Empagliflozyna poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez zmniejszanie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach. Ilość glukozy usuniętej przez nerki przez taki mechanizm wydalania z moczem zależy od stężenia glukozy we krwi oraz wartości GFR. Hamowanie SGLT2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią powoduje wydalanie nadmiaru glukozy z moczem. Ponadto rozpoczęcie leczenia empagliflozyną powoduje zwiększone wydalanie sodu, co prowadzi do diurezy osmotycznej i zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej. U pacjentów z cukrzycą typu 2 wydalanie glukozy z moczem zwiększa się natychmiast po podaniu pierwszej dawki empagliflozyny i utrzymuje się przez 24-godzinny okres pomiędzy kolejnymi dawkami. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem utrzymywało się na koniec 4-tygodniowego okresu leczenia, osiągając przeciętnie około 78 g/dobę. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem powodowało natychmiastowe zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu pacjentów z cukrzycą typu 2. Empagliflozyna poprawia stężenie glukozy w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłku. Mechanizm działania empagliflozyny jest niezależny od czynności komórek beta i działania insuliny, w związku z czym wiąże się z małym ryzykiem hipoglikemii. Zaobserwowano poprawę zastępczych

		wskaźników oceny czynności komórek beta, w tym modelu oceny homeostazy (HOMA-β, ang. Homeostasis Model Assessment– β). Ponadto wydalanie glukozy z moczem wywoływało utratę kalorii, co wiązało się z ubytkiem tkanki tłuszczowej i zmniejszeniem masy ciała. Glukozuria obserwowana podczas leczenia empagliflozyną wiąże się z diurezą, co może przyczynić się do trwałego i umiarkowanego zmniejszenia ciśnienia krwi. <u>Empagliflozyna zmniejsza również wchłanianie zwrotne sodu i zwiększa dostarczanie sodu do kanalikula dalszego. Może to wpływać na kilka czynności fizjologicznych, w tym między innymi na: zwiększenie sprężenia zwrotnego kanalikowo-kłębuszkowego i zmniejszenie ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego, zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego serca, hamowanie aktywności układu współczulnego oraz zmniejszenie napięcia ściany lewej komory serca, o czym świadczą niższe wartości NT-proBNP, co może mieć korzystny wpływ na przebudowę serca, ciśnienie napełniania i funkcję rozkurczową, jak również zachowanie struktury i czynności nerek. Inne działania, takie jak zwiększenie hematokrytu, zmniejszenie masy ciała i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, mogą dodatkowo przyczynić się do korzystnego wpływu na serce i nerki.</u>
	Wskazania wg ChPL [32]	+ Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2 łącznie z dietą i aktywnością fizyczną: - o w monoterapii, kiedy nie można stosować metforminy z powodu jej nietolerancji, - o w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy + Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca; + Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.
	Rekomendacje i wytyczne kliniczne w leczeniu PChN	Terapię flozynami (w tym empagliflozyną) rozpoczyna się w drugim miesiącu leczenia i w zależności od charakterystyki leczonego pacjenta: + w przypadku współistniejącej cukrzycy zaleca się stosowanie empagliflozyny w populacji pacjentów z eGFR 20-90 ml/min/1,73 m². + w populacji niezależnie od cukrzycy zaleca się stosowanie flozyn w populacji: - o eGFR >20 ml/min/1,73 m² oraz przy obecności albuminurii lub niewydolności serca; - o eGFR 20-45 ml/min/1,73 m², niezależnie od obecności albuminurii; - o eGFR 45-90 ml/min/1,73 m² przy obecności albuminurii.
	Zakres wskazań objętych refundacją/ Status refundacyjny w Polsce	+ Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c ≥7% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3. obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥55 lat dla mężczyzn i ≥60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość; + Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów w pełnym zakresie LVEF oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA: – pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (z frakcją wyrzutową z LVEF ≤40%) lub – pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF >40%); + Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z: – eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii, lub – eGFR w zakresie od ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii.

Wykaz skrótów: ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; ACE-i - inhibitory konwertazy angiotensyny; ARB - antagoniści receptora angiotensyny; MRA - antagoniści receptora mineralokortykoidowego; EMPA – empagliflozyna, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory serca (ang. left ventricular ejection fraction); n/d – nie dotyczy.

6. Efekty zdrowotne

W badaniach klinicznych oceniających skuteczność leczenia przewlekłej choroby nerek (PChN) stosuje się punkty końcowe, takie jak: zgon z przyczyn nerkowych, rozpoczęcie dializoterapii, przeszczep nerki lub podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy. Za klinicznie istotny punkt końcowy uznaje się również wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek. Za klinicznie istotny twardy punkt końcowy w ocenie skuteczności terapii może służyć także zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, ze względu na to, że stanowi on główną przyczyną zgonów w PChN.

Pierwszorzędownym celem oceny skuteczności powinno być zapobieganie lub spowolnienie pogarszania się czynności nerek. Definiuje się je jako klinicznie istotną i trwałą redukcję GFR, rozpatrywaną samodzielnie lub w połączeniu z równorzędnymi pierwszorzędownymi punktami końcowymi, takimi jak białkomocz/albuminuria czy wystąpienie PChN w stadium 3.

W prewencji wtórnej w PChN celem jest spowolnienie spadku GFR oraz zmniejszenie białkomoczu/albuminurii. Rekomendowanym pierwszorzędownym punktem końcowym jest czas do uprzednio zdefiniowanej i uzasadnionej redukcji GFR, na przykład o 50% (dopuszczalne są mniejsze progi procentowe, o ile kwalifikują się do danej jednostki chorobowej lub populacji). W chorobie zaawansowanej lub szybko postępującej śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny powinna stanowić część pierwszorzędownego punktu końcowego. Należy zawsze raportować łączny wskaźnik obejmujący śmiertelność ogólną i niewydolność nerek (EMA 2016 [18]).

Jako źródło zestawienia punktów końcowych stosowanych w ocenie skuteczności leczenia PChN wykorzystano opis przeprowadzonego badania DAPA-CKD, w ramach którego badano substancję dapagliflozyna w przedmiotowej jednostce chorobowej.

OCENA SKUTECZNOŚCI [33]

- + Złożony punkt końcowy definiowano jako czas do wystąpienia któregoś z wymienionych:
 - o podtrzymany $\geq 50\%$ 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 $\geq 50\%$ 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 [33]

- + Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs);
- + Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych;
- + Zdarzenia niepożądane istotne z punktu widzenia bezpieczeństwa pacjenta z PChN:
 - o hipowolemia/odwodnienie (zmniejszenie objętości krwi krążącej);
 - o zdarzenia nerkowe;
 - o ciężkie epizody hipoglikemii;
 - o złamania,
 - o cukrzycowa kwasica ketonowa (DKA);
 - o zdarzenia niepożądane prowadzące do amputacji;
 - o zdarzenia zwiększające ryzyko amputacji kończyn dolnych („zdarzenia poprzedzające”).

7. Rodzaj i jakość dowodów

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w procesie przygotowania analiz dla leku Diafrix (*dapagliflozyna*), poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji, jednocześnie uwzględniających ocenę we wskazanych w rozdziale 6. punktach końcowych.

Ocenę skuteczności przeprowadzono na podstawie przede wszystkim dowodów naukowych najwyższej jakości, zgodną z klasyfikacją przedstawioną w tabeli poniżej. Dowody o niższej jakości wykorzystywano uzupełniająco. Do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, czy rejestrów pacjentów.

Tabela 18. Klasyfikacja doniesień naukowych (na podstawie Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York 1996 (AOTMiT 2016))

Badanie eksperymentalne (<i>clinical trial, interventional study</i>)		
Badanie eksperymentalne z grupą kontrolną	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
	IIA	Kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (<i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczne badanie kliniczne z randomizacją (pRCT)
	IIB	Kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT) z pseudorandomizacją
	IIC	Kontrolowane badanie kliniczne bez randomizacji (<i>non-randomized clinical controlled trial</i>)
Badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej	IID	Badanie jednoramienne (<i>single-arm study</i>)
Badanie obserwacyjne (<i>observational study</i>)		
+ Badanie analityczne (<i>analytical study</i>)		
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Badanie kohortowe porównawcze (<i>comparative cohort study</i>) z równoczesną grupą kontrolną (<i>prospective cohort study with a parallel control group</i>)
	IIIC	Badanie kohortowe porównawcze (<i>comparative cohort study</i>) z historyczną grupą kontrolną (<i>prospective cohort study with a historical control group</i>)
	IIID	Badanie kohortowe porównawcze na danych historycznych z równoczesną grupą kontrolną (<i>retrospective cohort study with a parallel control group</i>)
	IIIE	Badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne) (<i>case-control study</i>)
Badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej		Badanie kohortowe bez grupy kontrolnej
		Badanie kohortowe na danych historycznych bez grupy kontrolnej
		Badanie przekrojowe (<i>cross-sectional study</i>)
		Seryjne badania przekrojowe, Badanie wzdłuż czasu (<i>longitudinal study, Repeated cross-sectional study</i>)
+ Badanie opisowe (<i>descriptive study</i>); Badanie jakościowe (<i>qualitative research</i>)		
	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (<i>case series</i>)
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (<i>case series</i>)
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku (<i>case report</i>)
Opinia ekspertów		
	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty paneli ekspertów

8. Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (Diaflox) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek, którzy nie są obecnie objęci refundacją.

Dla potrzeb niniejszej analizy określono zestaw odpowiednich komparatorów dla dapagliflozyny, odpowiadających aktualnej praktyce klinicznej w analizowanym wskazaniu. Wybór komparatorów oparto na wytycznych klinicznych oraz dostępnych technologiach refundowanych w polskich systemie ochrony zdrowia.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) umożliwiający określenie populacji, interwencji, komparatorów, ocenianych efektów zdrowotnych oraz typu analizowanych badań, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Kontekst kliniczny według schematu PICO(S)

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek (PChN) 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.
Interwencja (I)	Dapagliflozyna (Diaflox) w dawce 10 mg w skojarzeniu z terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.
Komparator (C)	Empagliflozyna w skojarzeniu z terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.
Efekty zdrowotne (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/1,73m² 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: + Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs); + Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych; + Zdarzenia niepożądane istotne z punktu widzenia bezpieczeństwa pacjenta z PChN: - o hipowolemia/odwodnienie (zmniejszenie objętości krwi krążącej); - o zdarzenia nerkowe; - o ciężkie epizody hipoglikemii;

	○ złamania, ○ cukrzycowa kwasica ketonowa (DKA); ○ zdarzenia niepożądane prowadzące do amputacji; ○ zdarzenia zwiększające ryzyko amputacji kończyn dolnych („zdarzenia poprzedzające”).
Typ badań (S)	+ 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.

9. Załączniki

9.1 Refundowane technologie opcjonalne – sposób i poziom ich finansowania

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Empagliflozyna – A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym												
Empagliflozinum	Jardiance, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	251.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny	117,00	126,36	133,94	149,75	142,47	<1>Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3. obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość; <2>Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów w pełnym zakresie	-	30%	50,02
		60 szt.		250,71	270,77	287,01	307,56	305,30				93,85

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
									LVEF oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA: – pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (z frakcją wyrzutową z LVEF ≤40%) lub – pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF>40%); <3>Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z: – eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii, lub – eGFR w zakresie od ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub			

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

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
									białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii.			
Empagliflozyna – D 2. Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 pkt 2 ustawy												
Empagliflozinum	Jardiance, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	-	bezpłatny	0
		60 szt.		j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.				

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Klasyfikacja przewlekłej choroby nerek według kategorii przesączania kłębuszkowego i albuminurii – macierz ryzyka progresji choroby.....	13
--	----

11. Spis tabel

Tabela 1. Wskazania rejestracyjne i refundacyjne a proponowany zapis refundacyjny – definicja populacji docelowej dla leku Diaflox w PChN	11
Tabela 2. Kategorie przesączania kłębuszkowego w PChN	12
Tabela 3. Kategorie albuminurii w PChN	13
Tabela 4. Czynniki ryzyka rozwoju PChN.....	14
Tabela 5. Obraz kliniczny PChN w zależności od kategorii (stadium) GFR.....	16
Tabela 6. Powikłania PChN	17
Tabela 7. Dane epidemiologiczne na podstawie Global Burden of Disease	18
Tabela 8. Liczba pacjentów z PChN w Polsce w latach 2015-2019 na podstawie danych NFZ	18
Tabela 9. Liczba pacjentów z PChN w Polsce w poszczególnych grupach wiekowych w 2019 roku na podstawie danych NFZ	19
Tabela 10. Spis odnalezionych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia PChN	20
Tabela 11. Streszczenie odnalezionych wytycznych klinicznych - postępowanie terapeutyczne w leczeniu PChN	20
Tabela 12. Charakterystyka produktu leczniczego Diaflox (dapagliflozyna).....	30
Tabela 13. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo i z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu.....	32
Tabela 14. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego	34
Tabela 15. Rekomendacje Prezesa AOTMiT dotyczące dapagliflozyny w leczeniu PChN	34
Tabela 16. Rekomendacje refundacyjne dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu.....	36
Tabela 17. Omówienie technologii terapeutycznych stanowiących potencjalny komparator	40
Tabela 18. Klasyfikacja doniesień naukowych (na podstawie Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York 1996 (AOTMiT 2016)	44
Tabela 19. Kontekst kliniczny według schematu PICO(S).....	45

12. Bibliografia

1. ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego Diafrix
<https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>.
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. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.* Kidney Int. 2024 Apr;105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018. PMID: 38490803.
4. ICD-10. Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych.
<http://lista.icd10.pl/>.
5. Wytyczne konsultanta krajowego w dziedzinie nefrologii, konsultanta krajowego w dziedzinie medycyny rodzinnej oraz prezesa Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, dotyczące diagnostyki i leczenia przewlekłej choroby nerek w POZ, z uwzględnieniem opieki koordynowanej. <https://ptmr.info.pl/wytyczne-pchn-ok/>. 2024.
6. Bikbov, B., GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2020;395(10225):709-733. doi:10.1016/S0140-6736(20)30045-3, 2020.
7. Myśliwiec, M., Przewlekła choroba nerek. Portal Medycyna Praktyczna.
<https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.2>, 2025.
8. Hill, N.R., Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016;11(7):e0158765. Published 2016 Jul 6. doi:10.1371/journal.pone.0158765.
9. Rutkowski, B., Przewlekła choroba nerek — dziesięć lat w teorii i praktyce. Forum Nefrologiczne 2013;6(1):63-70.
10. Król, E., Przewlekła choroba nerek - klasyfikacja, epidemiologia i diagnostyka. Forum Nefrologiczne 2008;1(1):1-6.
11. NFZ, NFZ Zdrowe dane. Przewlekła choroba nerek.
<https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/przewlekla-choroba-nerek>. 2020.
12. MZ, Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych, Analizy, Przewlekła choroba nerek.
<https://basiw.mz.gov.pl/analizy/problemy-zdrowotne/przewlekla-choroba-nerek/>. 2022.
13. MQIC, *Diagnosis and Management of Adults with Chronic Kidney Disease*. 2024.
14. NHS, West Yorkshire, *West Yorkshire Guideline for the Management of Chronic kidney Disease (CKD) for Adults*. 2025.
15. NICE, *Chronic kidney disease: assessment and management*. 2021.
16. AOTMiT, Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 18/2022 z dnia 8 marca 2022 roku.
<https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7619-181-2021-zlc>.
17. AOTMiT, Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 52/2023 z dnia 17 maja 2023 roku
<https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8015-19-2023-zlc?highlight=WyJmb3J4aWdhliwiMDU5MDk5OTA5NzU4ODQsZm9yeGlnYSJd>.
18. NICE, *Dapagliflozin for treating chronic kidney disease. Technology appraisal guidance* Published: 2 July 2025 www.nice.org.uk/guidance/ta1075. 2025.
19. SMC, Advice document SMC2763, dapagliflozin film-coated tablets (Forxiga®)
<https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dapagliflozin-forxiga-abb-smc2763/>. 2025.

20. AWMSC, Informacja dostępna na stronie: <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/dapagliflozin-forxiga4/>.
21. NCPE, Informacja dostępna na stronie: <https://www.ncpe.ie/dapagliflozin/>.
22. HAS, TRANSPARENCY COMMITTEE SUMMARY 27 OCTOBER 2021 dapagliflozin FORXIGA 10 mg film-coated tablets New indication https://www.has-sante.fr/jcms/p_3305327/fr/forxiga-dapagliflozine-maladie-renale-chronique. 2021.
23. ZIN, GVS advice extension further conditions for dapagliflozin (Forxiga®) <https://english.zorginstituutnederland.nl/documents/2022/03/28/gvs-advice-extension-further-conditions-for-dapagliflozin-forxiga>. 2022.
24. G-BA/IQWiG, Beschluss Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Niereninsuffizienz) <https://www.g-ba.de/beschluesse/5282/>; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) <https://www.iqwig.de/projekte/a21-109.html>. 2022.
25. PBAC, Public Summary Document – March 2022 PBAC Meeting DAPAGLIFLOZIN, Tablet 10 mg, Forxiga®, AstraZeneca Pty Ltd, The Early Re-Entry submission requested an Authority Required (STREAMLINED) general schedule listing for dapagliflozin for the treatment of chronic kidney disease (CKD) https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/dapagliflozin_tablet_10_mg%3B_forxiga_. 2022.
26. CDA-AMC, CADTH Reimbursement Recommendation Dapagliflozin, Reimbursement request: Dapagliflozin for the treatment of chronic kidney disease in adults, with or without diabetes mellitus, to reduce the risk of sustained estimated glomerular filtration rate decline, endstage kidney disease, and cardiovascular and renal death. <https://www.cda-amc.ca/dapagliflozin-3>. 2023.
27. AOTMiT, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Wersja 3.0. 2016. 2016.
28. MZ, 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. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-wrzesnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2025-r>.
29. ChPLEnarenal, data dostępu: 06.10.2025.
30. ChPLCozaar, data dostępu: 06.10.2025.
31. ChPLKerendia, data dostępu: 06.10.2025.
32. ChPLJardiance, data dostępu: 06.10.2025.
33. EMA, Extension of indication variation assessment report, Procedure No. EMEA/H/C/WS1941. 2021.