

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

Analiza kliniczna

Warszawa, 2023

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

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

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	6
Streszczenie	8
Słowa kluczowe.....	26
1 Cel analizy klinicznej.....	27
2 Analiza problemu decyzyjnego	34
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne.....	35
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania	37
3 Metody	39
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	39
3.1.1 Kryteria włączenia	39
3.1.2 Kryteria wykluczenia	41
3.2 Źródła danych.....	41
3.3 Strategie wyszukiwania badań	42
3.4 Selekcja informacji	44
3.5 Ocena wiarygodności badań	44
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	45
3.7 Analiza statystyczna	45
4 Wyniki przeglądu systematycznego.....	46
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych.....	46
4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych	60
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	65
4.2.1 Metody badań randomizowanych	67
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	69
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia.....	70
4.2.4 Charakterystyka populacji.....	71
4.2.4.1 Populacja całkowita z badania DAPA-CKD	71
4.2.4.2 Subpopulacja chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m ² - dane nieopublikowane	73
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych.....	74
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia/badania.....	75
4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych	78
5 Subpopulacja chorych z ACR 30-199 mg/g.....	80
6 Analiza skuteczności	81
6.1 Populacja całkowita z badania DAPA-CKD	85
6.1.1 Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV	85
6.1.2 $\geq 50\%$ redukcja eGFR.....	88

6.1.3	Schyłkowa niewydolność nerek	89
6.1.4	Zgon z przyczyn nerkowych	92
6.1.5	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	93
6.1.6	≥50% redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych.....	97
6.1.7	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca	100
6.1.8	Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe.....	102
6.1.9	Zgon niezależnie od przyczyny.....	105
6.1.10	Nagłe pogorszenie czynności nerek	109
6.1.11	Regresja i progresja wskaźnika ACR.....	112
6.1.12	Zmiana eGFR	116
6.1.13	Zmiana ACR.....	121
6.1.14	Zmiana ciśnienia krwi	123
6.1.15	Zmiana masy ciała	124
6.1.16	Jakość życia	124
6.1.16.1	KDQoL	125
6.1.16.2	EQ-5D	128
6.1.17	Ryzyko hospitalizacji - analiza post hoc	128
6.1.18	Wyniki długoterminowe - model Markowa	131
6.2	Subpopulacja chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m ² - dane nieopublikowane	133
6.2.1	Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: ≥50% redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV	135
6.2.2	≥50% redukcja eGFR.....	136
6.2.3	Schyłkowa niewydolność nerek	138
6.2.4	Zgon z przyczyn nerkowych	141
6.2.5	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.....	142
6.2.6	Zgon niezależnie od przyczyny.....	143
6.2.7	≥50% redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych.....	144
6.2.8	Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF.....	146
6.3	Subpopulacje chorych bez cukrzycy typu 2 z mikroalbuminurią i makroalbuminurią	147
6.4	Ekstrapolacja wyników badania DAPA-CKD na chorych z wyjściowym UACR <200 mg/g ..	150
6.4.1	Regresja Poissona.....	150
	█ █	152
7	Analiza bezpieczeństwa	154
7.1	Populacja całkowita z badania DAPA-CKD	156
7.1.1	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	156
7.1.2	Poważne zdarzenia niepożądane	156
7.1.3	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.....	157
7.1.4	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania.....	158
7.1.5	Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki	159

7.1.6	Zdarzenia niepożądane mające możliwy związek z leczeniem.....	159
7.1.7	Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.....	160
7.1.8	Poważne zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA	163
7.1.9	Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane.....	168
7.1.10	Poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek	173
7.2	Subpopulacja chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ² - dane nieopublikowane	175
7.2.1	Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.....	178
7.3	Subpopulacje chorych bez cukrzycy typu 2 z mikroalbuminurią i makroalbuminurią	181
8	Dodatkowe dowody naukowe	184
8.1	Dodatkowe badania RCT	185
8.1.1	DECLARE-TIMI 58.....	205
8.1.1.1	Złożony „sercowo-nerkowy” i „nerkowy” punkt końcowy w populacji całkowitej	205
8.1.1.2	Wyniki badania w subpopulacjach chorych z różnym wyjściowym eGFR.....	210
8.1.1.3	Wyniki badania w zależności od liczby markerów PChN	212
8.1.1.4	Zmiana ACR w zależności od wyjściowego poziomu ACR	215
8.1.1.5	Zmiana eGFR w subpopulacjach chorych z wyjściowym UACR 30-300 mg/g, UACR > 300 mg/g lub eGFR < 60 ml/min/1,73m ²	223
	227
8.1.1.7	Podsumowanie.....	231
8.1.2	DAPA-HF.....	232
8.1.3	DELIVER	241
8.1.3.1	Sercowo-naczyniowe punkty końcowe u chorych w zależności od wyjściowego poziomu eGFR 241	
8.1.3.1.1	Pacjenci z wyjściowym eGFR 45- < 60 ml/min/1,73 m ²	241
8.1.3.1.2	Pacjenci z wyjściowym eGFR < 45 ml/min/1,73 m ²	244
8.1.3.2	Złożony punkt końcowy nerkowy - definicja <i>post hoc</i> : trwała $\geq 50\%$ redukcja eGFR, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyny nerkowej	247
8.1.3.2.1	Populacja całkowita.....	247
8.1.3.2.2	Subpopulacja chorych z wyjściowym eGFR 45- < 60 ml/min/1,73 m ²	249
8.1.3.2.3	Subpopulacja chorych z wyjściowym eGFR < 45 ml/min/1,73 m ²	251
8.1.3.3	Złożony punkt końcowy dotyczący nerek - definicja alternatywna, nieutrzymujący się spadek eGFR: utrzymujący się $\geq 40\%$ spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyny nerkowej 254	
8.1.3.4	Złożony punkt końcowy dotyczący nerek - definicja alternatywna, utrzymujący się spadek eGFR: nieutrzymujący się $\geq 40\%$ spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyny nerkowej 256	
8.1.3.5	Zmiana eGFR w czasie.....	258
8.1.3.5.1	Populacja całkowita.....	258
8.1.3.5.2	Subpopulacja chorych z wyjściowym eGFR 45- < 60 ml/min/1,73 m ²	259
8.1.3.5.3	Subpopulacja chorych z wyjściowym eGFR < 45 ml/min/1,73 m ²	260
8.1.3.6	Bezpieczeństwo	260

8.1.3.6.1	Subpopulacja chorych z wyjściowym eGFR 45-<60 ml/min/1,73 m ²	260
8.1.3.6.2	Subpopulacja chorych z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m ²	267
8.1.4	DELIGHT	274
8.1.5	DERIVE	277
8.1.6	Kohan 2014	281
8.1.7	DIAMOND	285
	■ [REDACTED]	289
9	Analiza efektywności praktycznej	291
9.1	OPTIMISE-CKD	291
10	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	299
10.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 300	
10.2	Europejska Agencja Leków	300
10.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	302
10.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych	302
11	Ograniczenia	304
12	Dyskusja	306
13	Wyniki końcowe z przeglądu badań	312
14	Wnioski	322
15	Aneks	325
15.1	Arkusze oceny badania wg Jadad	325
15.2	Arkusze oceny badania wg skali Cochrane	326
15.3	Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR 2	328
15.4	Spis badań włączonych	333
15.5	Spis badań wykluczonych	340
15.6	Krytyczna ocena badań RCT włączonych do analizy	346
15.7	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	348
	Spis rysunków	350
	Spis tabel	360
	Bibliografia	367

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
ACE/ACEI	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting enzyme inhibitor</i>)
ACR/UACR	wskaźnik albumina/kreatynina w moczu
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARB	antagoniści receptora angiotensyny (ang. <i>angiotensin receptor blocker</i>)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CV	sercowo-naczyniowe (ang. <i>cardiovascular</i>)
DBP	rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. <i>diastolic blood pressure</i>)
eGFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego/wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i>
ESKD/ESRD	schyłkowa niewydolność nerek (ang. <i>end stage kidney disease, end stage renal disease</i>)
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i>
FPG	poziom glukozy na czczo (ang. <i>fasting plasma glucose</i>)
HbA1c	hemoglobina glikowana (ang. <i>glycated hemoglobin</i>)
HF	niewydolność serca (ang. <i>heart failure</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
IRD	bezwzględna częstość zdarzeń (ang. <i>incidence rate difference</i>)
IRR	względna częstość zdarzeń (ang. <i>incidence rate ratio</i>)
MACE	<i>Major Adverse Cardiovascular Events</i>
MD	różnica średnich (ang. <i>Mean difference</i>)
MedDRA	międzynarodowa klasyfikacja układów i narządów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
na	nie dotyczy (ang. <i>Not applicable</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PLA	placebo
RCT	randomizowane badania kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)

RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SBP	skurczowe ciśnienie krwi (ang. <i>systolic blood pressure</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
ZN	zdarzenia niepożądane

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (Forxiga®, AstraZeneca) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m², albuminurią lub białkomoczem, leczonych terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Wnioskowane wskazanie zmienia zapis w aktualnym wskazaniu refundacyjnym „z albuminurią ≥ 200 mg/g” na zapis „z albuminurią lub białkomoczem”, czyli wprowadza możliwość pomiaru jakościowego albuminurii lub białkomoczu za pomocą testu paskowego typu dipstick bez konieczności pomiaru ilościowego. W związku z tym, albuminurię obecną w zapisach wskazania refundacyjnego zdefiniowano jako wskaźnik albumina/kreatynina ≥ 30 mg/g, a więc **równocześnie z ułatwieniem preskrypcji wnioskowane jest rozszerzenie populacji o chorych ze wskaźnikiem albumina/kreatynina 30-199 mg/g.**

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

Lekarze nefrologi dotychczas w praktyce klinicznej w Polsce i na świecie bardzo rzadko wykonywali badanie albuminurii i jak pokazują doświadczenia innych krajów (DISCOVER-CKD², REVEAL-CKD¹, Henry Ford Health System³) badanie to upowszechnia się bardzo powoli. W Polsce ilościowy pomiar albuminurii (ACR, UACR) nie jest dostępny w podstawowym koszyku POZ, a wprowadzona od października 2022 roku możliwość wykonywania badania UACR w ramach opieki koordynowanej POZ nie jest obecnie dostępna dla większości chorych, badania UACR nie zlecają również lekarze specjaliści - szczególnie w *Analizie Problemu Decyzyjnego*.

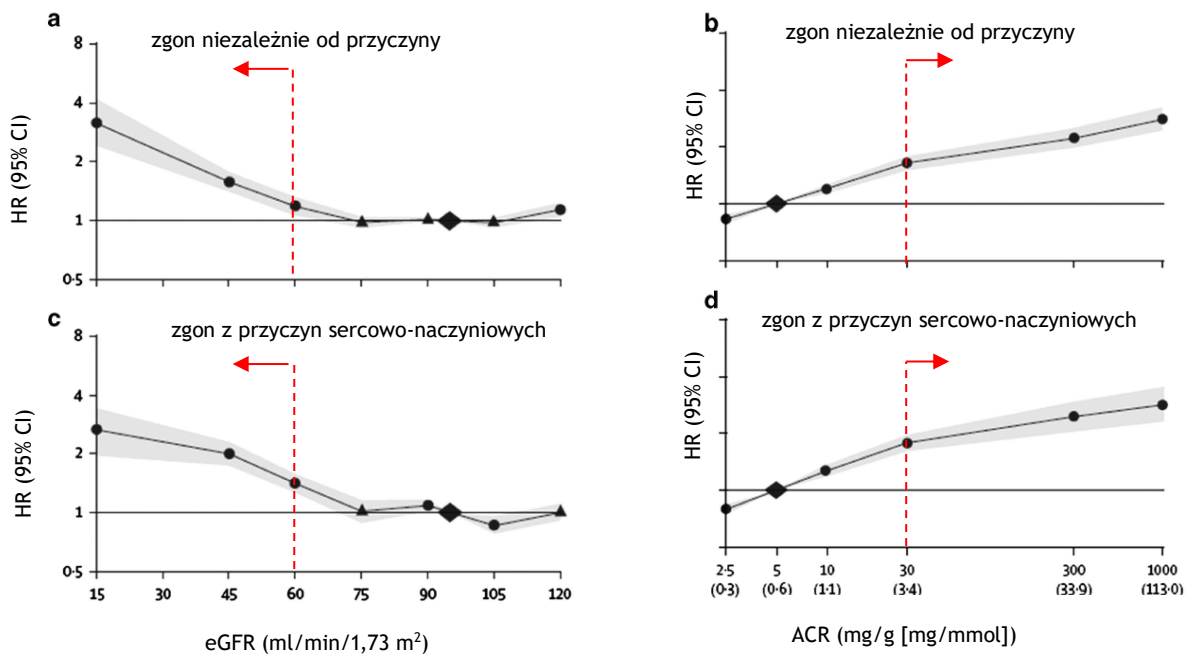
Kolejnym problemem dotyczącym braku ilościowego oznaczania albuminurii w Polsce, podniesionym przez ekspertów w dziedzinie nefrologii na spotkaniu doradczym z Wnioskodawcą, jest brak odpowiedniego przygotowania laboratoriów - nie wszystkie laboratoria i szpitale wykonują to badanie, często zamiast wyniku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

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja nadal **jest istotnie węższa** niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego¹⁰ (tj. w leczeniu przewlekłej choroby nerek u osób dorosłych - niezależnie od wartości eGFR i albuminurii), co wynika z ograniczeń budżetowych płatnika publicznego w Polsce, a więc konieczności objęcia refundacją jedynie pacjentów o największym ryzyku progresji choroby, którzy odniosą najwięcej korzyści z leczenia dapagliflozyną.

Ryzyko wystąpienia powikłań PChN jest wypadkową kategorii eGFR i ACR. Jak widać na poniższym rysunku wg KDIGO 2012⁴⁸ zarówno spadek eGFR, jak i wzrost albuminurii

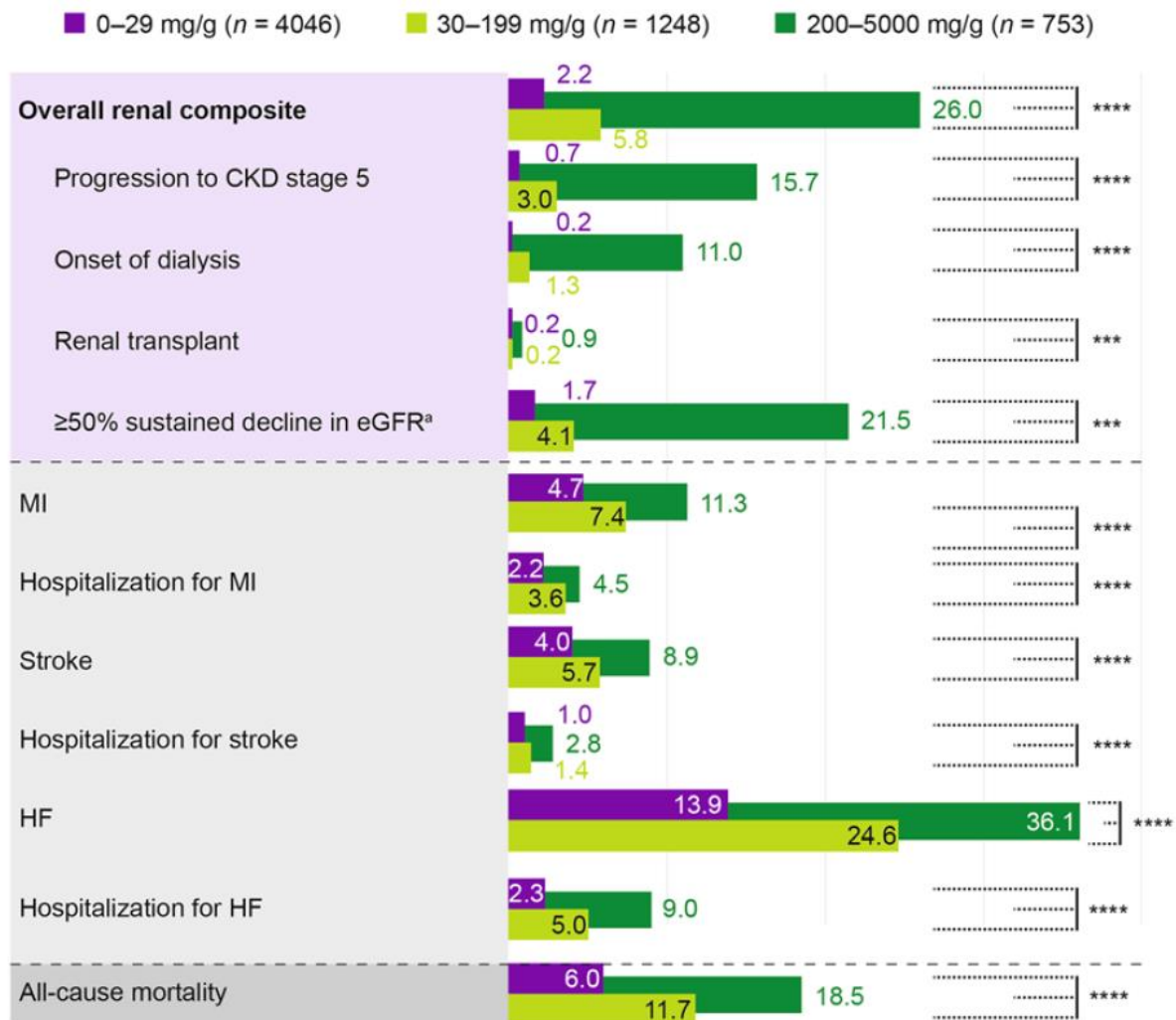
(analizowane osobno) istotnie wpływają na ryzyko wystąpienia zgonu niezależnie od przyczyny oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. **Wskaźniki eGFR <60 ml/min/1,73 m² i ACR ≥30 mg/g wyraźnie korelują ze zwiększoną śmiertelnością**, a wdrożenie leczenia dapagliflozyną na tym etapie pozwoli na opóźnienie wejścia pacjenta w stadium ACR ≥300 mg/g, kiedy ryzyko wystąpienia zgonów niezależnie od przyczyny oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych jest już bardzo wysokie.

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

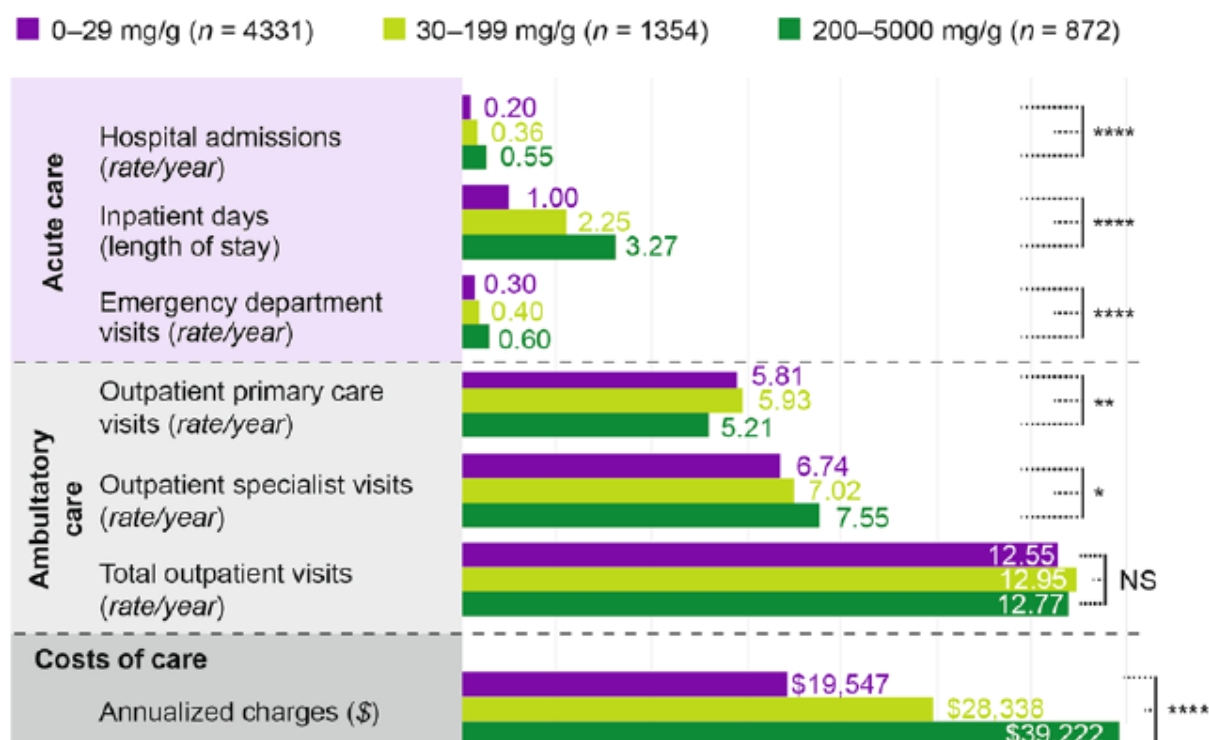


Zgodnie z wynikami badania DISCOVER-CKD ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń klinicznych, takich jak $\geq 50\%$ redukcja eGFR, niewydolność nerek, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, udar, zawał serca, zgon niezależnie od przyczyny, zgon z powodów sercowo-naczyniowych szczególnie rośnie od poziomu eGFR <60 ml/min/1,73 m² i UACR ≥ 30 mg/g, co jest zgodne z treścią wnioskowanego wskazania.²

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

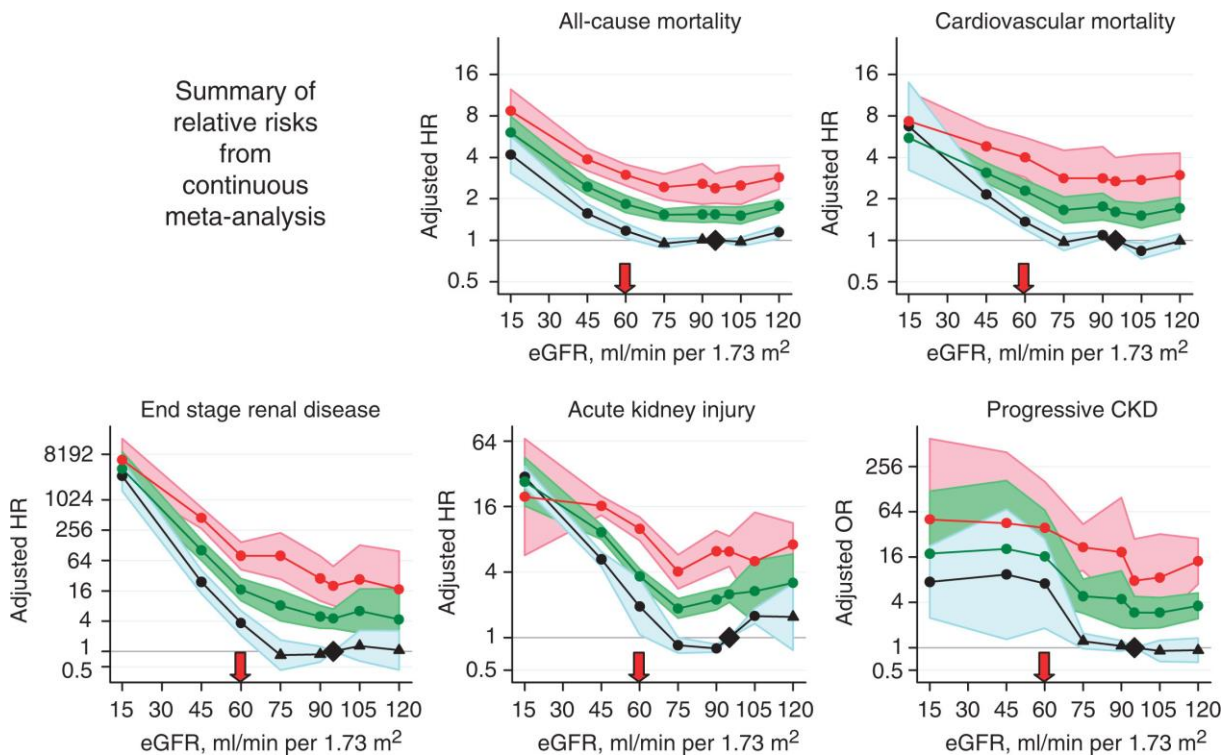
Rys. 2. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła progresja PChN, zdarzenie CV lub zgon w ciągu 5 lat obserwacji w zależności od wyjściowego poziomu UACR.³

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

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

Wyniki metaanalizy 45 kohort, obejmującej 1,5 mln uczestników⁴, przedstawione w wytycznych KDIGO 2012^{5,48}, wskazują, że **największe ryzyko wystąpienia progresji PChN, zgonów niezależnie od przyczyny i z przyczyn sercowo-naczyniowych, schyłkowej niewydolności nerek oraz ostrego uszkodzenia nerek, występuje u chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² i ACR ≥30 mg/g**. Dodatkowo badanie wykazało, że **podwyższona albuminuria na poziomie 30-299 już zwiększa ryzyko zgonu, ESKD, AKI i progresji PChN na wszystkich poziomach eGFR^{4,5}** jest to zatem ostatni moment, kiedy można podać dapagliflozynę prewencyjnie, przed przejściem do stadium ACR >300 mg/g, kiedy ryzyko wystąpienia zgonów niezależnie od przyczyny i z przyczyn sercowo-naczyniowych, ESKD, ostrego uszkodzenia nerek i progresji PChN jest kilkakrotnie wyższe.

Rys. 4. Związek między albuminurią, zmniejszonym eGFR i względnym ryzykiem zgonu niezależnie od przyczyny i schyłkowej niewydolności nerek.^{4,5}

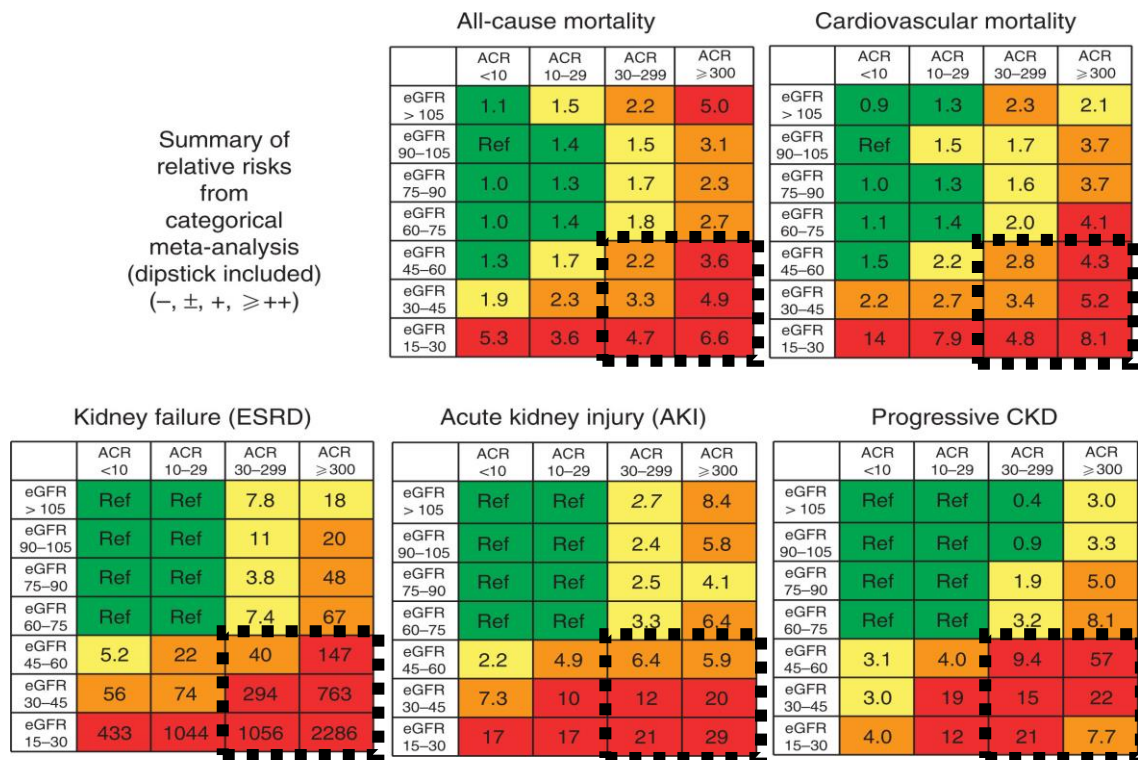


Kolor niebieski - UACR <30 mg/g lub ujemny wynik testu paskowego lub ślad, zielony - UACR 30-299 mg/g lub wynik testu paskowego 1+, czerwony - UACR ≥300 mg/g lub wynik testu paskowego ≥2+.

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

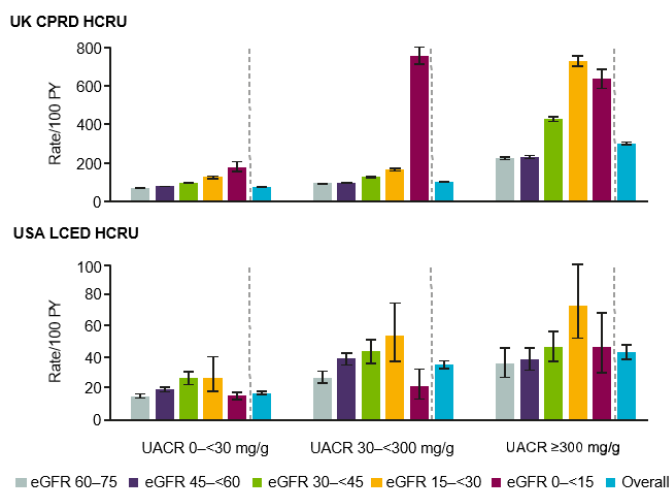
Na istotnie zwiększone ryzyko wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, schyłkowej niewydolności nerek (ESKD), ostrego uszkodzenia nerek (AKI) i postępującej postaci PChN u chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² i ACR ≥30 mg/g wskazują również poniższe tabele. W niektórych przypadkach, np. zgonu niezależnie od przyczyny, **można zaobserwować liniowy wzrost śmiertelności wraz ze wzrostem albuminurii**. Ryzyko zgonu u chorych z eGFR >60 ml/min/1,73 m² i ACR 30-299 mg/g jest w przybliżeniu takie samo jak u chorych z eGFR 30 ml/min/1,73 m² i normoalbuminurią, co wskazuje na **znaczny udział umiarkowanego wydalania albumin w zwiększeniu ryzyka zgonu**.^{4,5}

Rys. 5. Ryzyko wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zgonu z przyczyn CV, ESKD, AKI i progresji PChN w zależności od kategorii G i A.^{4,5}



Analiza kohorty DISCOVER CKD z 2020 roku, obejmująca pacjentów z USA i Wielkiej Brytanii, również wykazała wzrost zużycia zasobów medycznych wraz z progresją choroby, w tym hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych. Wskaźniki hospitalizacji rosły wraz ze wzrostem UACR i spadkiem eGFR. Istotny wzrost hospitalizacji można zauważyć już w grupie chorych z UACR 30-<300 mg/g.⁶

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



W związku z powyższym, wnioskowana populacja, w tym rozszerzenie aktualnie obowiązującego wskazania refundacyjnego, mieści się w definicji chorych o największym ryzyku progresji PChN, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści z leczenia dapagliflozyną, przy czym należy podkreślić, że nadrzędnym celem wnioskowanego

wskazania jest ułatwienie dostępu do leczenia chorym kwalifikującym się do aktualnie refundowanego wskazania, u których dapagliflozyna już została uznana przez AOTMiT (pozytywna rekomendacja) i Ministerstwo Zdrowia (decyzja refundacyjna z 1 lipca 2022 r) za klinicznie ważną i opłacalną opcję terapeutyczną.

Niniejsza analiza jest aktualizacją złożonej w listopadzie 2021 roku, pozytywnie zaopiniowanej przez AOTMiT analizy klinicznej, będącej podstawą wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla dapagliflozyny w leczeniu PChN. Dodatkowo, ze względu na wnioskowane rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego, zawiera dostępne dowody naukowe w populacji chorych z albuminurią 30-199 mg/g.

Z uwagi na brak innych refundowanych w Polsce technologii medycznych w leczeniu PChN w określonej populacji uznano, że odpowiednim komparatorem będzie kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej, w tym stosowanie leków z grupy ACEI, ARB i statyn, przy czym terapia dapagliflozyną będzie dodawana do istniejącego schematu leczenia (ang. „add-on”).

Metody

Przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano także z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane.

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek (wyszukiwania nie ograniczono do chorych z eGFR<60 ml/min/1,73 m², albuminurią lub białkomoczem, leczonych terapią opartą na ACEI/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii, ze względu na spodziewany brak badań klinicznych przeprowadzonych w tak ściśle określonej populacji chorych), w zakresie istotnych klinicznie twardych punktów końcowych, takich jak zgony z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych, w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. placebo (kontynuacja dotychczas stosowanego leczenia, przy założeniu że dapagliflozyna dodawana będzie do aktualnego leczenia).

Przy pomocy zastosowanych strategii poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej dapagliflozyny w analizowanej populacji chorych oraz opracowań wtórnych.

Ze względu na przenikające się wzajemnie stany chorobowe, jakimi są cukrzyca, niewydolność serca oraz przewlekła choroba nerek, w ramach dodatkowych dowodów naukowych włączono badania pierwotne, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w zakresie nerkowych punktów końcowych, niezależnie od występowania PChN.

Wyniki przeglądu badań wtórnych

Do analizy włączono 16 opracowań wtórnych. Włączone opracowania przedstawiały wyniki cząstkowe porównania dapagliflozyny z placebo w badaniach włączonych do niniejszego opracowania. Należy zaznaczyć jednak, że daty odcięcia niektórych opracowań uniemożliwiły włączenie do nich badania DAPA-CKD, a tym samym uniemożliwiły pełną ocenę dapagliflozyny w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do 21 listopada 2022 r., w wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych odnaleziono **jedno randomizowane badanie kliniczne DAPA-CKD**, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek.

Badanie DAPA-CKD to międzynarodowe, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny vs placebo przy jednoczesnym stosowaniu terapii standardowej (dotychczas stosowana terapia), charakteryzujące się wysoką jakością (5 punktów w skali Jadad) oraz niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie większości domen (z wyjątkiem domeny: „Selektywne raportowanie”) zgodnie z oceną wg Cochrane.

Kryteria włączenia do badania DAPA-CKD obejmowały chorych z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m², natomiast we wniosku populację zawężono do eGFR <60 ml/min/1,73 m². Zgodnie z danymi Wnioskodawcy populacja z eGFR ≥25 i <60 ml/min/1,73 m² stanowiła [REDACTED] populacji całkowitej z badania DAPA-CKD, w związku z czym w części głównej przeglądu przedstawiono opublikowane wyniki dla populacji całkowitej z badania DAPA-CKD oraz dodatkowo - nieopublikowane wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w subpopulacji chorych z badania DAPA-CKD z eGFR ≥25 i <60 ml/min/1,73 m², dostarczone przez Wnioskodawcę. Ponadto, w obecnym wniosku wskazano populację chorych z ACR ≥30 mg/g, natomiast do badania DAPA-CKD włączono chorych z ACR 200-5000 mg/g, w związku z czym dodatkowo wykorzystano analizę *post hoc* z badania przeprowadzoną u chorych z mikroalbuminurią oraz wyniki ekstrapolacji wyników DAPA-CKD na populację chorych z wyjściowym UACR <200 mg/g.

Ocenę skuteczności w badaniu DAPA-CKD przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem określonej jako wszyscy pacjenci randomizowani, natomiast ocenę bezpieczeństwa w populacji wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę dapagliflozyny lub placebo. W badaniu oceniano skuteczność leczenia dapagliflozyną w oparciu o twarde punkty końcowe.

Analiza skuteczności na podstawie wyników badania DAPA-CKD wykazała:

- **39% redukcję ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego (≥50% redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych) w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo (HR=0,61 [95%CI: 0,51; 0,72], p<0,001);**
- **47% zmniejszenie ryzyka wystąpienia ≥50% redukcji eGFR podczas stosowania dapagliflozyny w porównaniu ze stosowaniem placebo (HR=0,53 [95%CI: 0,42; 0,67], p<0,05);**
- **36% redukcję ryzyka rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek u chorych leczonych dapagliflozyną w porównaniu do chorych leczonych placebo (HR=0,64 [95%CI: 0,50; 0,82], p<0,05). Stosowanie dapagliflozyny związane było również z 33% redukcją ryzyka osiągnięcia eGFR<15 ml/min/1,73 m² (HR=0,67 [95%CI: 0,51; 0,88], p<0,05), 34% redukcją ryzyka długoterminowej dializoterapii (HR=0,66 [95%CI: 0,48; 0,90], p<0,05) oraz 34% redukcją ryzyka przeszczepu nerki lub długoterminowej dializoterapii (HR=0,66 [95%CI: 0,49; 0,90], p<0,05);**

- 65% redukcję ryzyka zgonu z przyczyn nerkowych w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo, jednak wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (HR=0,35 [95%CI: 0,07; 1,73], p=ns);
- 19% redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych podczas stosowania dapagliflozyny w porównaniu ze stosowaniem placebo, jednak wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (HR=0,81 [95%CI: 0,58; 1,12], p=ns);
- **44% zmniejszenie ryzyka wystąpienia $\geq 50\%$ redukcji eGFR, rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu z przyczyn nerkowych u chorych stosujących dapagliflozynę w porównaniu do grupy placebo (HR=0,56 [95%CI: 0,45; 0,68], p<0,001);**
- **29% redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca podczas stosowania dapagliflozyny w porównaniu ze stosowaniem placebo (HR=0,71 [95%CI: 0,55; 0,92], p=0,009);**
- **73% redukcję ryzyka zgonu z powodu niewydolności serca podczas stosowania dapagliflozyny w porównaniu ze stosowaniem placebo (HR=0,27 [95% CI: 0,08; 0,98], p<0,05);**
- **46% redukcję ryzyka zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe ogółem, w tym 58% redukcję ryzyka zgonu z powodu nowotworu podczas stosowania dapagliflozyny w porównaniu ze stosowaniem placebo (odpowiednio HR=0,54 [95%CI: 0,36; 0,82], p<0,05 oraz HR=0,42 [95%CI: 0,19; 0,97], p<0,05);**
- **31% redukcję ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny podczas stosowania dapagliflozyny w porównaniu ze stosowaniem placebo (HR=0,69 [95%CI: 0,53; 0,88], p=0,004);**
- **32% redukcję ryzyka wystąpienia nagłego pogorszenia czynności nerek (definiowanego jako co najmniej podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi w ciągu 100 dni [mediana]) podczas stosowania dapagliflozyny w porównaniu ze stosowaniem placebo (HR=0,68 [95%CI: 0,49; 0,94], p=0,02);**
- stosowanie dapagliflozyny związane było ze **zwiększeniem o 81% szansy wystąpienia regresji do ACR <300 mg/g oraz z 59% redukcją ryzyka wystąpienia progresji do ACR ≥ 3000 mg/g** w porównaniu ze stosowaniem placebo (odpowiednio HR=1,81 [1,60; 2,05], p<0,05 oraz HR=0,41 [95%CI: 0,32; 0,52], p<0,05);
- stosowanie dapagliflozyny powodowało istotnie statystycznie **mniejszą redukcję eGFR (MD=0,95 [95% CI: 0,63; 1,27], p<0,05), istotnie statystycznie większą redukcję ACR (MD=-29,3 [95% CI: -33,1; -25,2], p<0,05) oraz istotnie statystycznie większą redukcję skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi (odpowiednio MD=2,9 mmHg [95% CI: 2,3; 3,6], p<0,0001 oraz MD=1,0 mmHg [95% CI: 0,6; 1,4], p<0,0001)** w całym okresie badania w porównaniu do placebo.

Dapagliflozyna jest lekiem o pierwotnym wskazaniu do leczenia cukrzycy typu 2 i choroba ta występowała u większości (67,5%) chorych z badania DAPA-CKD, jednak dodatkowe analizy w subpopulacjach chorych z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy typu 2 wykazały, że dapagliflozyna jest równie skuteczna u chorych bez współistniejącej cukrzycy.

Mając na uwadze podobną charakterystykę kliniczną PChN u chorych z cukrzycą typu 2 i bez, jak również mechanizm działania dapagliflozyny na nerki niezależny od obniżania stężenia glukozy we krwi można przyjąć, że skuteczność działania dapagliflozyny u chorych z cukrzycą typu 2 jest zbliżona do skuteczności u chorych bez cukrzycy typu 2.^{7,8,9}

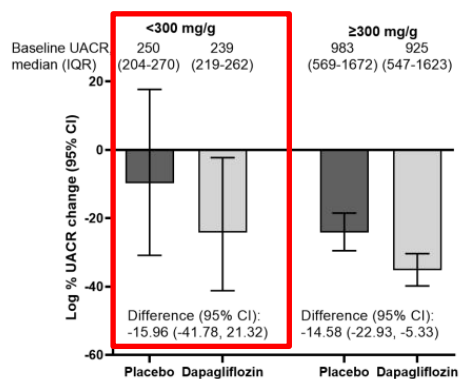
Wyniki dodatkowych analiz skuteczności klinicznej przeprowadzonych w subpopulacji chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² na podstawie danych nieopublikowanych są zbliżone do wyników otrzymanych w populacji całkowitej z badania (tj. z eGFR ≥25 i <75 ml/min/1,73 m²) i wskazują na znaczną przewagę dapagliflozyny w porównaniu do placebo w leczeniu PChN.

Analiza skuteczności u chorych z wyjściowym UACR 30-200 mg/g:

1. Analiza *post hoc* z badania DAPA-CKD (Heerspink 2022):

- Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w efekcie leczenia dapagliflozyną w porównaniu do placebo pomiędzy subpopulacjami chorych z UACR 30-<300 mg/g vs UACR ≥300 mg/g pod względem zmiany eGFR (MD=1,8 vs 1,2 ml/min/1,73 m², p=0,62) i procentowej zmiany UACR (MD=-16,0 vs -14,6%, p=0,36).
- Częstość występowania złożonego nerkowego punktu końcowego (trwała ≥50% redukcja eGFR, niewydolność nerek, zgon z powodu niewydolności nerek) była numerycznie niższa w w grupie dapagliflozyny (1 zdarzenie) w porównaniu do grupy placebo (3 zdarzenia) w subpopulacji chorych z UACR 30-<300 mg/g.
- Wyniki przeprowadzonej analizy *post hoc* wskazują, że dapagliflozyna jest skuteczna u chorych z PChN bez względu na występowanie cukrzycy typu 2 oraz wyjściowy poziom UACR, a wyniki badania DAPA-CKD można rozszerzyć na chorych z mikroalbuminurią.

Rys. 7. Procentowa zmiana UACR u chorych bez cukrzycy typu 2 z mikroalbuminurią (A2) i makroalbuminurią (A3): badanie DAPA-CKD, analiza *post hoc*.

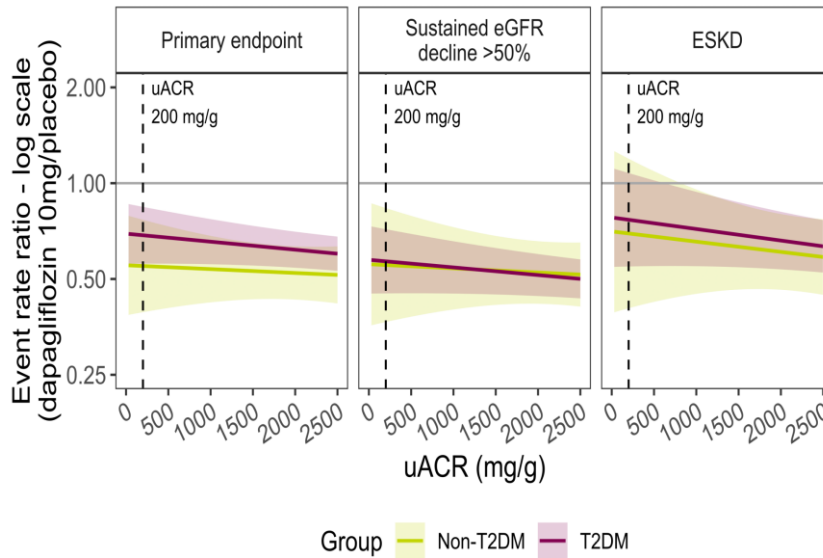


2. Ekstrapolacja wyników badania DAPA-CKD na chorych z wyjściowym UACR <200 mg/g z wykorzystaniem regresji Poissona (Davis 2022):

- Ekstrapolacja efektów leczenia dapagliflozyną w porównaniu do placebo uzyskanych w badaniu DAPA-CKD wskazuje na istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia pierwszorzędownego punktu końcowego (trwała ≥50% redukcja eGFR, ESKD lub zgon z przyczyn CV lub nerkowych) oraz trwałej ≥50% redukcji eGFR u chorych z niskim UACR. W przypadku ESKD przy niższych poziomach UACR wyniki również wskazują na redukcję ryzyka, jednak nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej.

- Redukcja częstości zdarzeń w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo numerycznie była większa u chorych bez cukrzycy typu 2 w porównaniu do chorych z cukrzycą typu 2 w przypadku wszystkich 3 analizowanych punktów końcowych.

Rys. 8. Częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego, trwałego $\geq 50\%$ spadku eGFR i ESKD (na podstawie rocznej częstości występowania na 100 pacjentów) dla dapagliflozyny vs placebo w zależności od wyjściowego poziomu UACR i statusu T2DM.



[Redacted text block]



4. Wyniki badania DECLARE-TIMI 58 (publikacje pełnotekstowe).

- Redukcja ACR do <30 mg/g u chorych z wyjściowym ACR 30-300 mg/g występowała istotnie statystycznie częściej w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo (HR=1,36 [95% CI: 1,25; 1,47], p<0,0001, OR=1,49 [95% CI: 1,32; 1,69], p<0,00001, RD=0,10 [95% CI: 0,07; 0,13], p<0,00001, NNT=11 [8; 15]).
- Progresja ACR do >300 mg/g u chorych z wyjściowym ACR 30-300 mg/g występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo (HR=0,65 [95% CI: 0,57; 0,73], p<0,0001, OR=0,61 [95% CI: 0,53; 0,71], p<0,00001, RD=-0,09 [95% CI: -0,12; -0,06], p<0,00001, NNT=11 [95% CI: 9; 16]).
- Progresja ACR o ≥ 1 poziom u chorych z wyjściowym ACR ≤ 300 mg/g występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo (HR=0,86 [95% CI: 0,82; 0,90], p<0,0001, OR=0,83 [0,78; 0,88], p<0,00001, RD=-0,05 [95% CI: -0,06; -0,03], p<0,00001, NNT=22 [95% CI: 16; 32]).
- W subpopulacji chorych z wyjściowym UACR 30-300 mg/g różnica pomiędzy grupami DAPA vs PLA pod względem redukcji eGFR wyniosła MD=0,76 [95% CI: 0,62; 0,91], p<0,0001 w całym okresie obserwacji oraz MD=1,11 [95% CI: 0,86; 1,36], p<0,0001 w fazie przewlekłej.
- Odsetek pacjentów z szybką redukcją eGFR (średni roczny spadek eGFR ≥ 3 ml/min/1,73 m²) w okresie od 6 mies. do 4 lat był istotnie statystycznie mniejszy w grupie DAPA w porównaniu do grupy PLA w subpopulacji chorych z wyjściowym UACR

30-300 mg/g (OR=0,62 [95% CI: 0,54; 0,71], $p<0,00001$, RD=-0,11 [95% CI: -0,14; -0,08], $p<0,00001$, NNT=9 [95% CI: 7; 13]).

5. [REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

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

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

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

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

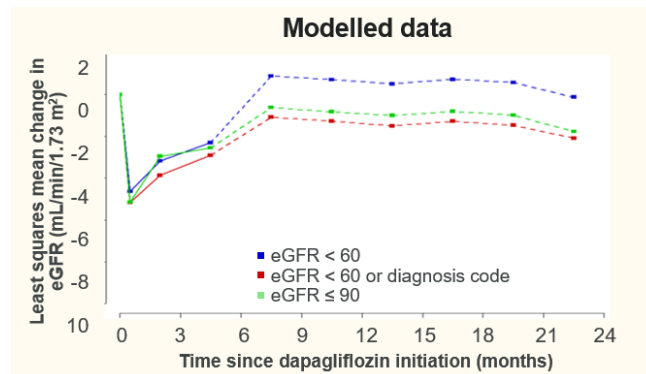
[REDACTED]

[REDACTED]

7. Wyniki badania efektywności praktycznej OPTIMISE-CKD (Tangri 2022).

- Po rozpoczęciu leczenia dapagliflozyną u chorych z wyjściowym UACR 30-200 mg/g poziom UACR uległ redukcji o 39% w populacji całkowitej, 36% w populacji chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² lub diagnozą PChN, 23% w populacji chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² oraz 36% w populacji chorych z eGFR ≤90 ml/min/1,73 m². Największą 44% redukcję obserwowano w podgrupie chorych bez cukrzycy typu 2 niezależnie od eGFR (nie oszacowano zmian w subpopulacji chorych bez cukrzycy typu 2 w poszczególnych podgrupach w zależności od poziomu eGFR ze względu na zbyt małą liczebność populacji).
- U wszystkich pacjentów obserwowano początkowy 14-dniowy ostry spadek poziomu eGFR (ok. 5 ml/min/1,73 m²), który następnie rósł i osiągał stabilny poziom po ok. 6 mies. leczenia dapagliflozyną. Zmiana eGFR była podobna bez względu na występowanie cukrzycy typu 2, PChN oraz niezależnie od wyjściowego poziomu UACR. Ostry spadek, a następnie wzrost poziomu eGFR obserwowano także u chorych z niskim lub nieznanym UACR u chorych z cukrzycą typu 2 lub bez.
- Otrzymane wyniki w badaniu OPTIMISE-CKD były zbliżone do obserwacji z badań klinicznych, co daje pewność, że pozytywnych efektów leczenia dapagliflozyną można się spodziewać również w rzeczywistej praktyce klinicznej we wszystkich podgrupach, w tym u chorych z wyjściowym poziomem UACR 30-200 mg/g.

Rys. 12. Zmiana eGFR w ciągu 24 miesięcy leczenia dapagliflozyną w badaniu OPTIMISE-CKD u pacjentów z PChN bez cukrzycy typu 2 oraz z niskim lub nieznanym poziomem UACR - prognoza na podstawie dostępnych danych krótkoterminowych.



Analiza bezpieczeństwa na podstawie wyników badania DAPA-CKD wykazała:

- porównywalne częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupach dapagliflozyny i placebo (OR=0,96 [95%CI: 0,74; 1,24], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,02; 0,01], p=ns; NNH_{2,4 roku}=na);
- istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych dapagliflozyną niż u chorych stosujących placebo (OR=0,81 [95%CI: 0,72; 0,93], p=0,002; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; -0,02], p=0,002; NNT_{2,4 roku}=23 [95% CI: 14; 60]);
- istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (OR=0,65 [95%CI: 0,50; 0,84], p=0,0008; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,01], p=0,0008; NNT_{2,4 roku}=41 [95%CI: 26; 98]);
- porównywalne częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmiany dawkowania w grupach dapagliflozyny i placebo (OR=1,02 [95%CI: 0,85; 1,22], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,02; 0,02], p=ns; NNH_{2,4 roku}=na);
- zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki u chorych stosujących dapagliflozynę i placebo (OR=1,26 [95%CI: 0,78; 2,03], p=ns; RD=0,004 [95%CI: -0,004; 0,01], p=ns; NNH_{2,4 roku}=na);
- istotnie statystycznie większe częstości występowania zdarzeń niepożądanych mających możliwy związek z leczeniem w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (OR=1,27 [95%CI: 1,06; 1,54], p=0,01; RD=0,02 [95%CI: 0,01; 0,04], p=0,01; NNH_{2,4 roku}=40 [95%CI: 22; 179]).

Analiza bezpieczeństwa u chorych z wyjściowym UACR 30-200 mg/g

1. Analiza *post hoc* z badania DAPA-CKD (Heerspink 2022):

- Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami DAPA oraz PLA w częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz poważnych zdarzeń niepożądanych w subpopulacji chorych z wyjściowym UACR 30-<300.

Wnioski

Wyniki zidentyfikowanego badania DAPA-CKD jednoznacznie wskazują, że stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do placebo związane jest z istotnie statystycznie mniejszym o:

- 39% ryzykiem wystąpienia pierwszorzędownego złożonego punktu końcowego ($\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych),
- 47% ryzykiem wystąpienia $\geq 50\%$ redukcji eGFR,
- 36% ryzykiem rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek,
- 33% ryzykiem redukcji eGFR do < 15 ml/min/1,73 m²,
- 34% ryzykiem długoterminowej dializoterapii,
- 34% ryzykiem przeszczepu nerki lub długoterminowej dializoterapii,
- 44% ryzykiem wystąpienia $\geq 50\%$ redukcji eGFR, rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu z przyczyn nerkowych,
- 32% ryzykiem wystąpienia nagłego pogorszenia czynności nerek,
- 59% ryzykiem progresji ACR do ≥ 3000 mg/g.

Oprócz redukcji ryzyka związanego z wystąpieniem typowo nefrologicznych punktów końcowych należy podkreślić, że stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do placebo miało również istotny wpływ na typowo kardiologiczny punkt końcowy, tj. było związane z mniejszym o:

- 29% ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

Ponadto, stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do placebo związane było z istotnie statystycznie mniejszym o:

- 73% ryzykiem wystąpienia zgonu z powodu niewydolności serca,
- 46% ryzykiem wystąpienia zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe,
- 58% ryzykiem wystąpienia zgonu z powodu nowotworu,
- 31% ryzykiem wystąpienia zgonu niezależnie od przyczyny.

Co więcej, stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do placebo związane było z istotnie statystycznie mniejszą redukcją eGFR oraz istotnie statystycznie większą redukcją albuminurii i ciśnienia tętniczego krwi.

Na podstawie modelu Markowa oszacowano, że leczenie dapagliflozyną zapobiega wystąpieniu 83 zgonów niezależnie od przyczyny, 19 hospitalizacji z powodu niewydolności serca, 39 nagłych pogorszeń czynności nerek na 1000 pacjentów w ciągu 10 lat. Ponadto, dapagliflozyna w ciągu 10 lat uchroni 51 pacjentów przed rozpoczęciem terapii nerkozastępczej (u 45 chorych - dializoterapii, u 6 chorych - przeszczepu nerki).

Dapagliflozyna jest lekiem o pierwotnym wskazaniu do leczenia cukrzycy typu 2 i choroba ta występowała u większości (67,5%) chorych z badania DAPA-CKD, jednak dodatkowa analiza w subpopulacjach chorych z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy typu 2 wykazała, że

dapagliflozyna jest równie skuteczna u chorych bez współistniejącej cukrzycy. Mając na uwadze podobną charakterystykę kliniczną PChN u chorych z cukrzycą typu 2 i bez, jak również mechanizm działania dapagliflozyny na nerki niezależny od obniżania stężenia glukozy we krwi można przyjąć, że skuteczność działania dapagliflozyny u chorych z cukrzycą typu 2 jest zbliżona do skuteczności u chorych bez cukrzycy typu 2.

Wyniki dodatkowych analiz skuteczności klinicznej przeprowadzonych w subpopulacji chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² na podstawie danych nieopublikowanych dostarczonych przez Wnioskodawcę są zbliżone do wyników otrzymanych w populacji całkowitej z badania (tj. z eGFR ≥ 25 i <75 ml/min/1,73 m²) i wskazują na znaczną przewagę dapagliflozyny w porównaniu do placebo w leczeniu PChN.

Analiza *post hoc* z badania DAPA-CKD przeprowadzona w subpopulacji chorych z mikroalbuminurią (UACR 30-<300 mg/g) oraz ekstrapolacja wyników badania DAPA-CKD na chorych z wyjściowym UACR <200 mg/g przy użyciu regresji Poissona jednoznacznie wskazują, że dapagliflozyna jest również skuteczna w subpopulacji chorych z wyjściowym UACR 30-200 mg/g, stanowiącej wnioskowane rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego dla dapagliflozyny.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Ponadto, w subpopulacji chorych z wyjściowym UACR 30-300 mg/g obserwowano istotną statystycznie mniejszą redukcję eGFR oraz mniejszy wzrost (a u części pacjentów - redukcję) UACR w grupie dapagliflozyny w porównaniu do placebo.

[REDACTED]

Dodatkowo, wyniki badania obserwacyjnego OPTMISE-CKD były zbliżone do obserwacji z badań klinicznych, co daje pewność, że pozytywnych efektów leczenia dapagliflozyna można się spodziewać również w rzeczywistej praktyce klinicznej we wszystkich analizowanych podgrupach, w tym u chorych z wyjściowym poziomem UACR 30-200 mg/g.

Dapagliflozyna ma ugruntowaną pozycję w leczeniu cukrzycy typu 2 i dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa, który został potwierdzony w populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek w badaniu DAPA-CKD. Stosowanie dapagliflozyny związane było z porównywalną lub istotnie statystycznie mniejszą częstością występowania większości zdarzeń niepożądanych

(w tym zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmiany dawkowania lub redukcji dawki), z wyjątkiem zdarzeń niepożądanych mających możliwy związek z leczeniem, **co wskazuje na korzystny profil bezpieczeństwa dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek.**

Korzystne wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny oraz inhibitorów SGLT-2 ogółem w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek potwierdzają również wyniki opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych włączonych w ramach analizy dodatkowych dowodów naukowych.

Schyłkowa niewydolność nerek wiąże się z bardzo wysoką śmiertelnością, zachorowalnością na choroby współistniejące (powikłania) i obniżoną jakością życia. Ponadto, dializoterapia stanowi istotne obciążenie finansowe dla systemu ochrony zdrowia. **Możliwość terapii przewlekłej choroby nerek w jej mniej zaawansowanych stadiach może znacząco obniżyć koszty społeczne i ekonomiczne leczenia tej choroby i jej powikłań, a także może pozwolić utrzymać aktywność zawodową chorych.** Mając na uwadze dane kliniczne i epidemiologiczne, a także niezwykle wysokie koszty terapii nerkozastępczej, należy dołożyć wszelkich starań, by zapewnić powszechny dostęp do wszelkich form diagnostyki chorób nerek, **prewencji progresji przewlekłej choroby nerek i dostępności do wszystkich form leczenia nerkozastępczego, w tym przeszczepienia nerki. Z uwagi na fakt, iż główne koszty bezpośrednie leczenia chorych z PChN stanowią koszty dializ (1,26 mld PLN spośród 1,46 mld PLN w 2015 roku, ok. 86%),¹³ niezwykle pożądanym zjawiskiem jest opóźnienie wejścia pacjentów do leczenia nerkozastępczego i uchronienie części z nich przed taką koniecznością.**

Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy klinicznej stosowanie dapagliflozyny związane jest z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia twardych punktów końcowych, w tym z redukcją ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny, rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek, długoterminowej dializoterapii oraz redukcją ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca, dzięki czemu stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną zarówno w wymiarze klinicznym, jak i wymiarze ekonomicznym.

Zmiana treści wskazania refundacyjnego dla dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek ułatwi dostęp do terapii o udowodnionej na twardych punktach końcowych wysokiej skuteczności oraz może stanowić podstawowy element terapii farmakologicznej w analizowanej populacji chorych. Mając na uwadze istotnie zwiększone ryzyko wystąpienia progresji PChN, ESKD, AKI, zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów, a tym samym zwiększone zużycie zasobów medycznych oraz kosztów medycznych i społecznych u chorych z $ACR \geq 200$ mg/g, niezwykle ważne jest ułatwienie dostępu do leczenia (poprzez możliwość jakościowego oznaczania albuminurii) oraz umożliwienie rozpoczęcia leczenia dapagliflozyną we wczesnym stadium PChN, zgodnym z rozszerzeniem aktualnego wskazania refundacyjnego ($ACR 30-199$ mg/g), w celu opóźnienia progresji do bardziej zaawansowanych kategorii PChN.

Słowa kluczowe

dapagliflozyna, Forxiga, przewlekła choroba nerek, analiza kliniczna

1 Cel analizy klinicznej

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (Forxiga®, AstraZeneca) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m², albuminurią lub białkomoczem, leczonych terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Wnioskowane wskazanie zmienia zapis w aktualnym wskazaniu refundacyjnym „z albuminurią ≥ 200 mg/g” na zapis „z albuminurią lub białkomoczem”, czyli wprowadza możliwość pomiaru jakościowego albuminurii lub białkomoczu za pomocą testu paskowego typu dipstick bez konieczności pomiaru ilościowego albuminurii. W związku z tym, albuminurię obecną w zapisach wskazania refundacyjnego zdefiniowano jako wskaźnik albumina/kreatynina ≥ 30 mg/g, a więc **równocześnie z ułatwieniem preskrypcji wnioskowane jest rozszerzenie populacji o chorych ze wskaźnikiem albumina/kreatynina 30-199 mg/g.**

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

Lekarze nefrologi dotychczas w praktyce klinicznej w Polsce i na świecie bardzo rzadko wykonywali badanie albuminurii i jak pokazują doświadczenia innych krajów (DISCOVER-CKD, REVEAL-CKD, Henry Ford Health System) badanie to upowszechnia się bardzo powoli. W Polsce ilościowy pomiar albuminurii (ACR, UACR) nie jest dostępny w podstawowym koszyku POZ, a wprowadzona od października 2022 roku możliwość wykonywania badania UACR w ramach opieki koordynowanej POZ nie jest obecnie dostępna dla większości chorych, badania UACR nie zlecają również lekarze specjaliści - szczegóły w *Analizie Problemu Decyzyjnego*.

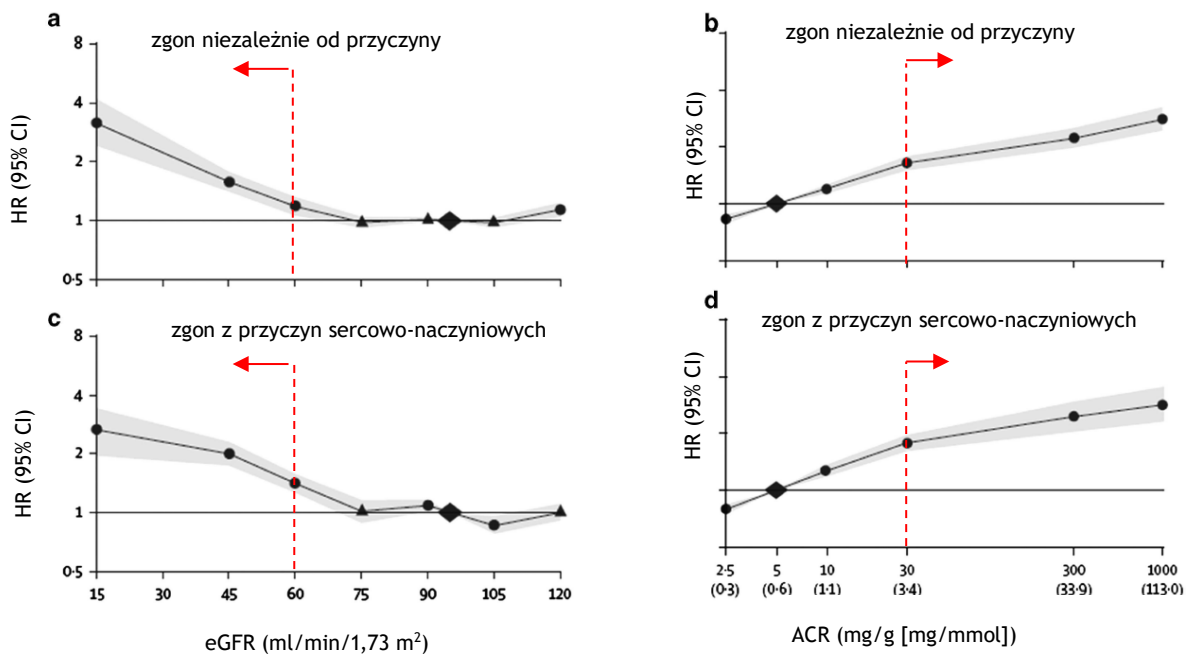
Kolejnym problemem dotyczącym braku ilościowego oznaczania albuminurii w Polsce, podniesionym przez ekspertów w dziedzinie nefrologii na spotkaniu doradczym z Wnioskodawcą, jest brak odpowiedniego przygotowania laboratoriów - nie wszystkie laboratoria i szpitale wykonują to badanie, często zamiast wyniku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

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja nadal **jest istotnie węższa** niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego¹⁰ (tj. w leczeniu przewlekłej choroby nerek u osób dorosłych - niezależnie od wartości eGFR i albuminurii), co wynika z ograniczeń budżetowych płatnika publicznego w Polsce, a więc konieczności objęcia refundacją jedynie pacjentów o największym ryzyku progresji choroby, którzy odniosą najwięcej korzyści z leczenia dapagliflozyną.

Ryzyko wystąpienia powikłań PChN jest wypadkową kategorii eGFR i ACR. Jak widać na poniższym rysunku wg KDIGO 2012⁴⁸ zarówno spadek eGFR, jak i wzrost albuminurii

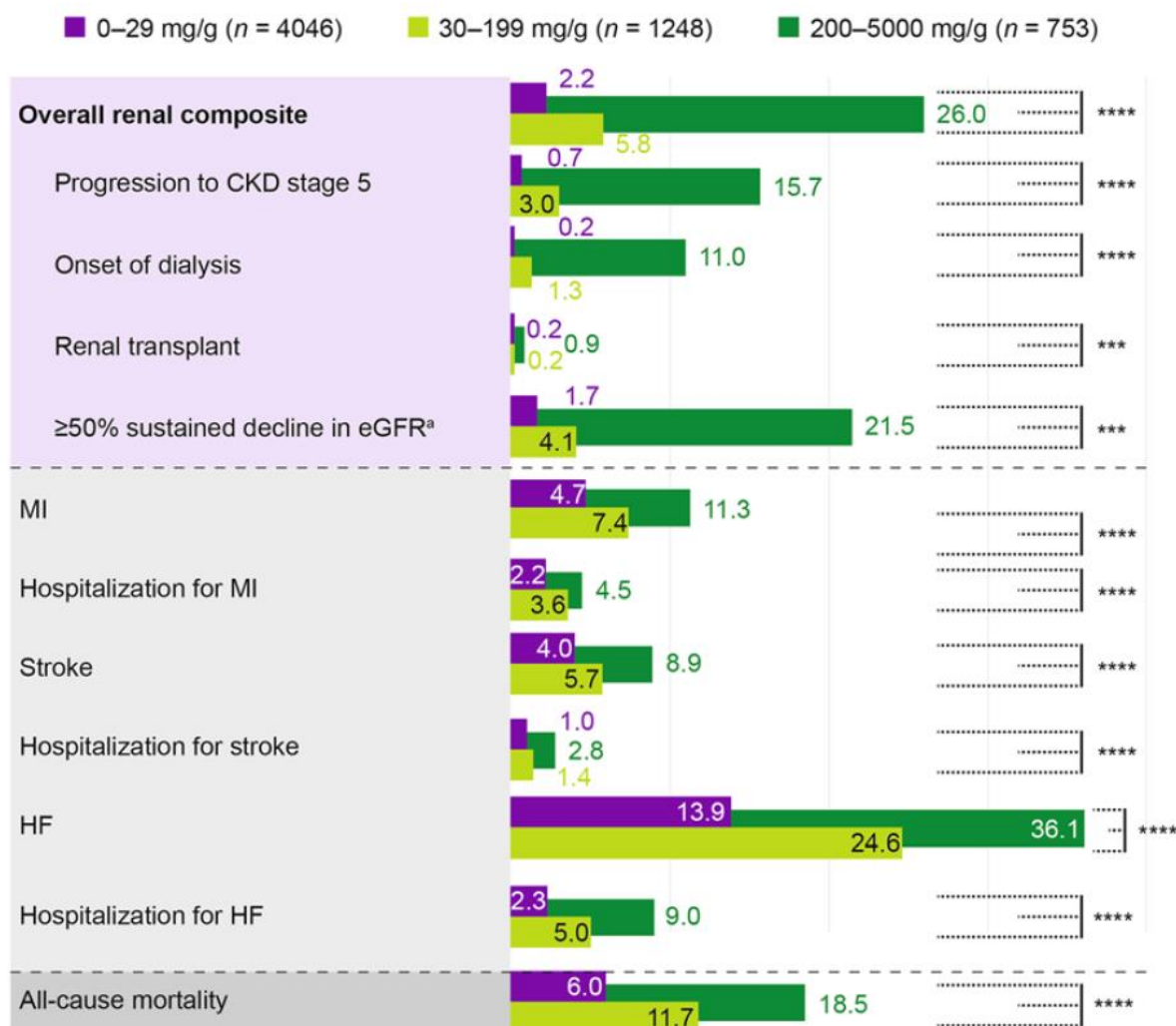
(analizowane osobno) istotnie wpływają na ryzyko wystąpienia zgonu niezależnie od przyczyny oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. **Wskaźniki eGFR <60 ml/min/1,73 m² i ACR ≥30 mg/g wyraźnie korelują ze zwiększoną śmiertelnością**, a wdrożenie leczenia dapagliflozyną na tym etapie pozwoli na opóźnienie wejścia pacjenta w stadium ACR ≥300 mg/g, kiedy ryzyko wystąpienia zgonów niezależnie od przyczyny oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych jest już bardzo wysokie.

Rys. 13. Ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych w zależności od poziomu eGFR i ACR wg KDIGO 2012.⁴⁸

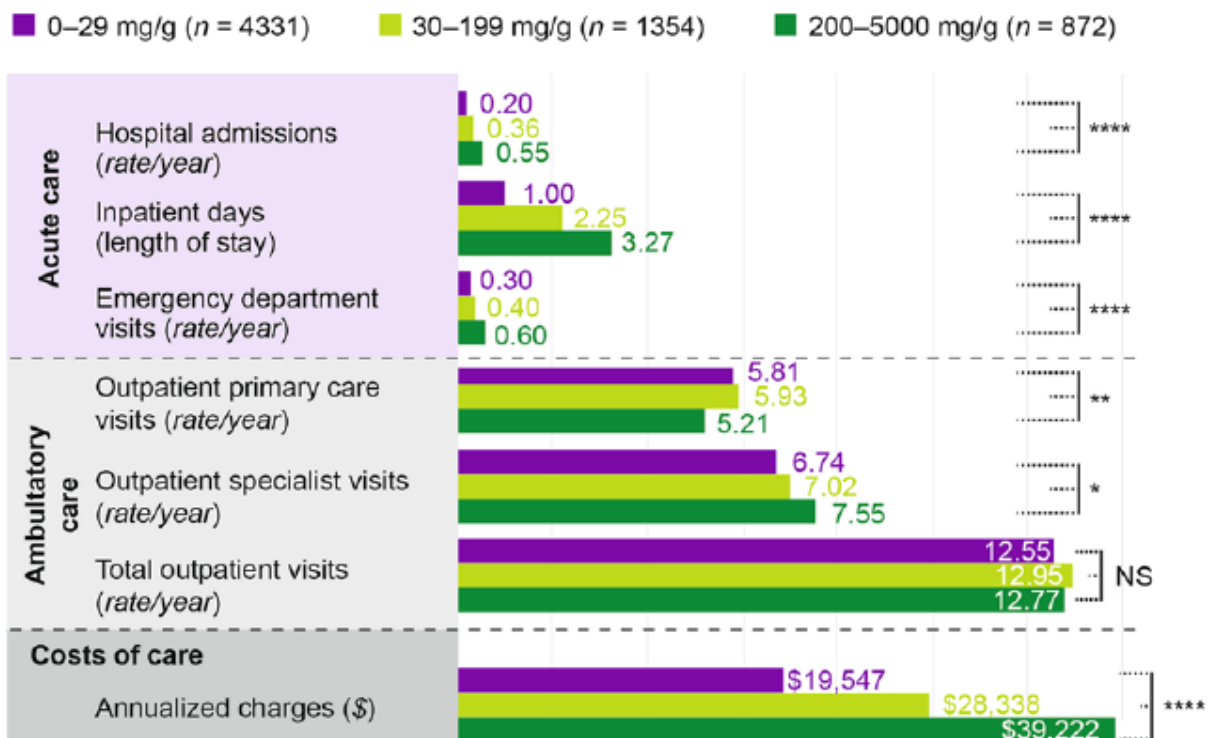


Zgodnie z wynikami badania DISCOVER-CKD ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń klinicznych, takich jak ≥50% redukcja eGFR, niewydolność nerek, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, udar, zawał serca, zgon niezależnie od przyczyny, zgon z powodów sercowo-naczyniowych szczególnie rośnie od poziomu eGFR <60 ml/min/1,73 m² i UACR ≥30 mg/g, co jest zgodne z treścią wnioskowanego wskazania.²

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

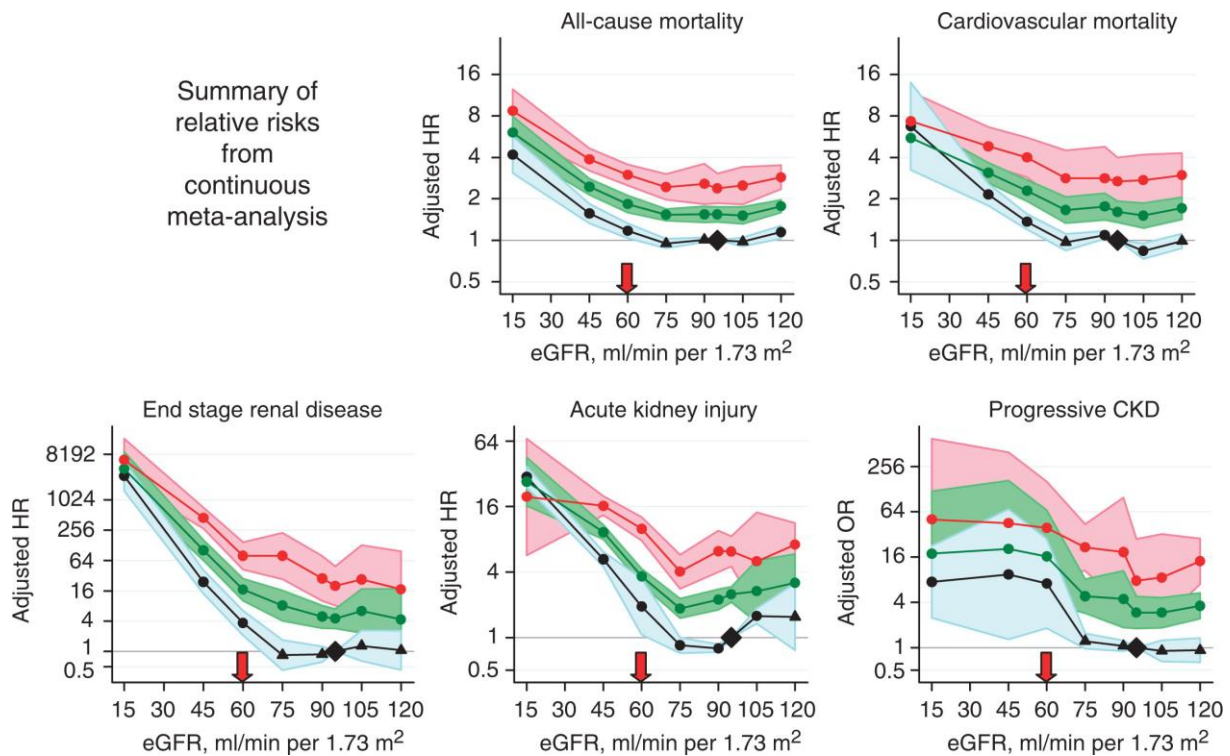
Rys. 14. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła progresja PChN, zdarzenie CV lub zgon w ciągu 5 lat obserwacji w zależności od wyjściowego poziomu UACR.³

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

Rys. 15. Zużycie zasobów medycznych i koszty leczenia chorych z PChN w zależności od wyjściowego poziomu UACR w okresie 5 lat obserwacji.³

Wyniki metaanalizy 45 kohort, obejmującej 1,5 mln uczestników⁴, przedstawione w wytycznych KDIGO 2012^{5,48}, wskazują, że **największe ryzyko wystąpienia progresji PChN**, w tym zgonów niezależnie od przyczyny i z przyczyn sercowo-naczyniowych, schyłkowej niewydolności nerek oraz ostrego uszkodzenia nerek, występuje u **chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² i ACR ≥30 mg/g**. Dodatkowo badanie wykazało, że **podwyższona albuminuria na poziomie 30-299 już zwiększa ryzyko zgonu, ESKD, AKI i progresji PChN na wszystkich poziomach eGFR**,^{4,5} jest to zatem ostatni moment, kiedy można podać dapagliflozynę prewencyjnie, przed przejściem do stadium ACR >300 mg/g, kiedy ryzyko wystąpienia zgonów niezależnie od przyczyny i z przyczyn sercowo-naczyniowych, ESKD, ostrego uszkodzenia nerek i progresji PChN jest kilkakrotnie wyższe.

Rys. 16. Związek między albuminurią, zmniejszonym eGFR i względnym ryzykiem zgonu niezależnie od przyczyny i schyłkowej niewydolności nerek.^{4,5}

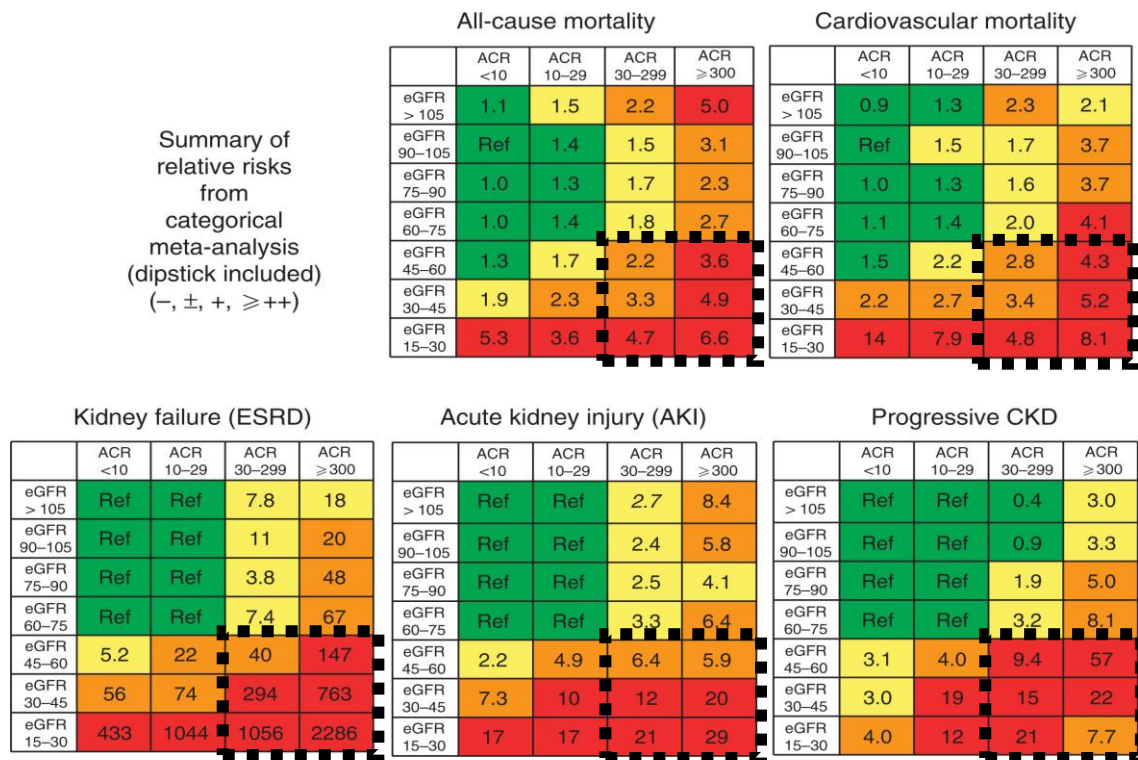


Kolor niebieski - UACR <30 mg/g lub ujemny wynik testu paskowego lub ślad, zielony - UACR 30-299 mg/g lub wynik testu paskowego 1+, czerwony - UACR ≥300 mg/g lub wynik testu paskowego ≥2+.

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

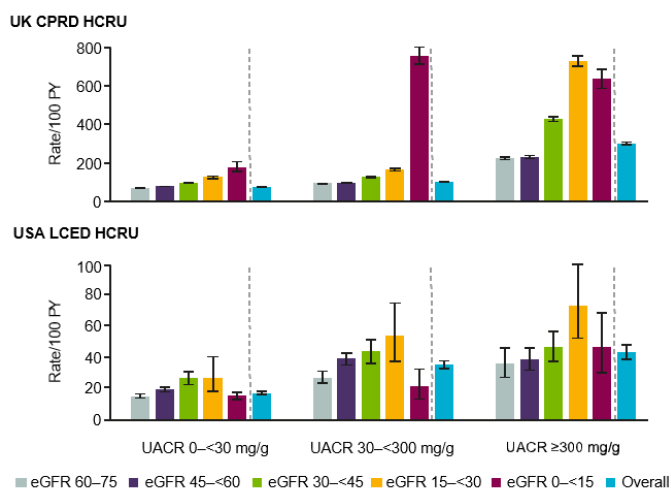
Na istotnie zwiększone ryzyko wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, schyłkowej niewydolności nerek (ESKD), ostrego uszkodzenia nerek (AKI) i postępującej postaci PChN u chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² i ACR ≥30 mg/g wskazują również poniższe tabele. W niektórych przypadkach, np. zgonu niezależnie od przyczyny, **można zaobserwować liniowy wzrost śmiertelności wraz ze wzrostem albuminurii**. Ryzyko zgonu u chorych z eGFR >60 ml/min/1,73 m² i ACR 30-299 mg/g jest w przybliżeniu takie samo jak u chorych z eGFR 30 ml/min/1,73 m² i normoalbuminurią, co wskazuje na **znaczny udział umiarkowanego wydalania albumin w zwiększeniu ryzyka zgonu**.^{4,5}

Rys. 17. Ryzyko wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zgonu z przyczyn CV, ESKD, AKI i progresji PChN w zależności od kategorii G i A.^{4,5}



Analiza kohorty DISCOVER CKD z 2020 roku, obejmująca pacjentów z USA i Wielkiej Brytanii, również wykazała wzrost zużycia zasobów medycznych wraz z progresją choroby, w tym hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych. Wskaźniki hospitalizacji rosły wraz ze wzrostem UACR i spadkiem eGFR. Istotny wzrost hospitalizacji można zauważyć już w grupie chorych z UACR 30-<300 mg/g.⁶

Rys. 18. Częstość hospitalizacji stratyfikowana według eGFR, z kohort brytyjskiej CPRD i USA.⁶



W związku z powyższym, wnioskowana populacja, w tym rozszerzenie aktualnie obowiązującego wskazania refundacyjnego, mieści się w definicji chorych o największym ryzyku progresji PChN, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści z leczenia dapagliflozyną, przy czym należy podkreślić, że nadrzędnym celem wnioskowanego

wskazania jest ułatwienie dostępu do leczenia chorym kwalifikującym się do aktualnie refundowanego wskazania, u których dapagliflozyna już została uznana przez AOTMiT (pozytywna rekomendacja) i Ministerstwo Zdrowia (decyzja refundacyjna z 1 lipca 2022 r) za klinicznie ważną i opłacalną opcję terapeutyczną.

Niniejsza analiza jest aktualizacją złożonej w listopadzie 2021 roku, pozytywnie zaopiniowanej przez AOTMiT analizy klinicznej, będącej podstawą wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla dapagliflozyny w leczeniu PChN. Dodatkowo, ze względu na wnioskowane rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego, zawiera dostępne dowody naukowe w populacji chorych z albuminurią 30-199 mg/g (patrz rozdz. 5).

Jako komparator dla dapagliflozyny w analizowanej populacji chorych wybrano kontynuację dotychczas stosowanej terapii standardowej, w tym stosowanie leków z grupy ACEI, ARB i statyn (placebo). Terapia dapagliflozyną będzie dodawana do istniejącego schematu leczenia.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: ██████████ *Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu przewlekłej choroby nerek z albuminurią lub białkomoczem. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2023*).

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie: ██████████

██████████ Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu przewlekłej choroby nerek z albuminurią lub białkomoczem. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2023. Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m ² *, albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.
Interwencja (I)	Dapagliflozyna (Forxiga®) w dawce 10 mg**
Komparator (C)	Placebo**
Efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • złożony punkt końcowy: ≥50% redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych; • ≥50% redukcja eGFR; • schyłkowa niewydolność nerek; • eGFR <15 ml/min/1,73 m²; • długoterminowa dializoterapia; • przeszczep nerki; • przeszczep nerki lub długoterminowa dializoterapia; • zgon z przyczyn nerkowych; • zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; • ≥50% redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych; • zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca; • zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe; • zgon niezależnie od przyczyny; • nagłe pogorszenie czynności nerek; • regresja i progresja wskaźnika ACR; • zmiana eGFR; • zmiana wskaźnika ACR; • zmiana ciśnienia krwi; <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; • poważne zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu; • zdarzenia niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania; • zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki;

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane mające możliwy związek z leczeniem; • zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania; • poważne zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA; • poszczególne poważne zdarzenia niepożądane; • poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek;
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • Efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

ACR - wskaźnik albumina/kreatynina; eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; * zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego „Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR < 25 ml/min¹⁰, w praktyce wnioskowana populacja będzie obejmowała chorych z eGFR ≥25 i <60 ml/min/1,73 m²; ** dodawane do dotychczasowej terapii, w tym głównie leków z grupy ACEI/ARB i statyn.

2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących występowania przewlekłej choroby nerek w różnych częściach świata wskazują, że częstość występowania PChN oscyluje w granicach 9-15% badanej populacji - zatem średnio 10-11% populacji świata znajduje się w jednym ze stadiów zaawansowania tego zespołu chorobowego.¹¹

Według wyników ogólnosiwiatowego badania *Global Burden of Disease 2017* choroba ta dotknęła w 2017 roku ok. 697,5 miliona ludzi na całym świecie (9,1%) w porównaniu z 549,2 mln w 2007 roku (wzrost o 27%) oraz spowodowała 1,2 mln zgonów, w porównaniu z 920 tys. w 2007 roku (wzrost o 34%). Standaryzowane wiekiem współczynniki zapadalności, chorobowości oraz umieralności w roku 2017 względem roku 2007 wzrosły odpowiednio o 4,2%, 2,2% i 1,5% (patrz poniższa tabela).^{12,13}

Tab. 2. Przewlekła choroba nerek na świecie wg *Global Burden of Disease 2017*.^{12,13}

Wskaźnik	Liczba przypadków w tys. (95% przedział ufności CI)		Zmiana w liczbie przypadków 2007-2017	Standaryzowany wiekiem współczynnik na 100 tys. w 2017 (95%CI)	Zmiana współczynnika standaryzowanego wiekiem 2007-2017
	2007	2017			
Zapadalność	15 001 (13 616 - 16 358)	19 736 (17 727 - 21 983)	31,6%	248,0 (223,9 - 275,8)	4,2%
Chorobowość	549 206 (512 807 - 588 533)	697 510 (649 209 - 752 051)	27,0%	8 724,1 (8 124,3 - 9 403,5)	2,2%
Umieralność	920 (899 - 954)	1 230 (1195 - 1259)	34,0%	15,9 (15,5 - 16,3)	1,5%

Według wyników badania *Global Burden of Disease 2017*, wśród krajów europejskich, największy szacowany odsetek osób chorych na PChN w 2017 r. występował na Łotwie, Estonii, Litwie oraz Ukrainie, a najniższy w Islandii i Irlandii. Na tle Europy Polska należy do krajów o średnim poziomie rozpowszechnienia tej choroby, jako że znajduje się na 19. Miejscu wśród 39 państw europejskich.¹²

Tab. 3. Chorobowość i umieralność z powodu przewlekłej choroby nerek w 2017 r. oraz procentowa zmiana współczynników standaryzowanych względem wieku w latach 1990-2017 wg *Global Burden of Disease 2017*.¹⁴

Region	Chorobowość (95%CI)			Umieralność (95%CI)		
	Liczba, 2017	Standaryzowany wiekiem współczynnik na 100 tys. w 2017	Zmiana współczynnika standaryzowanego wiekiem 1990-2017	Liczba, 2017	Standaryzowany wiekiem współczynnik na 100 tys. w 2017	Zmiana współczynnika standaryzowanego wiekiem 1990-2017
Świat	697 509 472 (649 209 403 do 752 050 655)	8 724 (8 124 do 9 403)	1,2% (-1,1 do 3,5)	1 230 168 (1 195 114 do 1 258 829)	15,9 (15,5 do 16,3)	2,8% (-1,5 do 6,3)
Europa Środkowa	13 951 402 (12 930 450 do 15 136 020)	7 659 (7 115 do 8 282)	-2,7% (-6,2 do 1,4)	16 284 (15 806 do 16 706)	7,5 (7,3 do 7,7)	-21,2% (-23,6 do -18,9)
Polska	4 335 349 (3 981 687 do 4 770 568)	7 271 (6 702 do 7 943)	-6,0% (-12,9 do 0,9)	3 442 (3 238 do 3 669)	4,8 (4,5 do 5,1)	-50,1% (-53,5 do -46,2)

Dane dotyczące epidemiologii PChN w Polsce nie są systematycznie zbierane i udostępniane. O ile dane dotyczące pacjentów w ostatnim stadium choroby można pozyskać z uwagi na fakt, że większość pacjentów w tym stadium podlega ciągłej opiece świadczeniodawców raportujących do NFZ, o tyle dane o chorych w początkowych, bezobjawowych stadiach PChN są szczególnie trudne do pozyskania. Wynika to głównie z powodu późnego wykrycia i późnego objęcia opieką (bądź braku opieki) chorych przez świadczeniodawców raportujących do płatnika.^{13,15}

Szacuje się, że na PChN choruje 382-873 mln osób (średnio 600 mln), w tym w Polsce 2,7-6,2 mln (średnio 4,24 mln).¹⁶ Zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek w Polsce systematycznie wzrasta i wyniosła w 2019 roku 237 tys. (210 tys. bez schyłkowej niewydolności nerek).¹³

Rozbieżność pomiędzy szacunkowymi danymi epidemiologicznymi a danymi raportowanymi przez NFZ wynika z faktu, iż znaczna część chorych nie jest świadomych swojej choroby (brak diagnozy PChN). Według szacunków Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii nawet 90% Polaków nie jest świadomych swojej choroby i jest ona rozpoznawana zbyt późno, z powodu mało specyficznych objawów oraz braku badań przesiewowych. Z tego powodu znaczna część chorych nowodiagnostowanych musi zostać poddana dializoterapii.¹⁷

Szczegółowy opis dostępnych danych epidemiologicznych oraz danych dotyczących obciążenia chorobą (w tym liczby hospitalizacji oraz kosztów leczenia przewlekłej choroby nerek) przedstawiono w osobnym dokumencie (patrz: *Analiza problemu decyzyjnego*).

2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

W procesie postępowania terapeutycznego w przewlekłej chorobie nerek można wyróżnić cztery podstawowe obszary: leczenie przyczyn przewlekłej choroby nerek (itp. cukrzycy i nadciśnienia), leczenie chorób przyspieszających spadek eGFR (nadciśnienia, cukrzycy, niedokrwistości), zwalczanie czynników ryzyka (otyłości, palenia tytoniu) oraz spowalnianie progresji przewlekłej choroby nerek. W spowalnianiu progresji przewlekłej choroby nerek stosuje się leki takie jak: sartany (blokery receptora angiotensynowego) i inhibitory ACE (inhibitory konwertazy angiotensyny), antagoniści wapnia (blokery kanału wapniowego) i statyny.¹⁸

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych¹⁹ obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach powyższych grup leków dostępne są następujące substancje czynne:

- 45.0. Antagoniści angiotensyny II (poziom odpłatności - 30%):
 - amlodypina + walsartan,
 - amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd,
 - kandesartan,
 - kandesartan + amlodypina,
 - kandesartan + hydrochlorotiazyd,
 - losartan,
 - losartan + amlodypina,
 - losartan + hydrochlorotiazyd,
 - telmisartan,
 - telmisartan + amlodypina,
 - telmisartan + hydrochlorotiazyd,
 - walsartan,
 - walsartan + hydrochlorotiazyd;
- 44.0. Inhibitory konwertazy angiotensyny (poziom odpłatności - ryczałt):
 - benazepryl,
 - cilazapryl,
 - enalapryl,
 - lizynopryl,
 - lizynopryl + amlodypina,
 - lizynopryl + hydrochlorotiazyd,
 - perynodopryl,

- perynodopryl + amlodypina,
- perynodopryl + indapamid,
- kwinapryl,
- ramipryl,
- ramipryl + felodypina,
- ramipryl + hydrochlorotiazyd;
- 41.0. Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny (poziom odpłatności - 30% lub ryczałt):
 - amlodypina,
 - felodypina,
 - lacydypina,
 - nitrendypina,
 - ramipril + amlodypina;
- 42.0. Antagoniści wapnia - pochodne fenyloalkiloaminy - werapamil (poziom odpłatności - ryczałt):
 - werapamil;
- 43.0. Antagoniści wapnia - pochodne benzotiazepiny - diltiazem (poziom odpłatności - ryczałt):
 - diltiazem;
- 46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA (poziom odpłatności - 30%):
 - atorwastatyna;
 - lowastatyna,
 - rozuwastatyna,
 - simwastatyna.

Dodatkowo, w leczeniu przewlekłej niewydolności nerek, w ramach wskazania pozarejestacyjnego, refundowany jest także kolekalcyferol (grupa limitowa 18.2, Witamina D i jej metabolity - kolekalcyferol i kalcyfediol, poziom odpłatności - ryczałt).

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

Poszczególne preparaty refundowane w leczeniu przewlekłej choroby nerek, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania, przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: ██████████ *Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu przewlekłej choroby nerek z albuminurią lub białkomoczem. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2023*).

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie dapagliflozyny i placebo, jako terapii typu *add-on* do istniejącego schematu leczenia (do kontynuacji dotychczasowej terapii), stosowanych w przewlekłej chorobie nerek.

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja:

- dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek (wyszukiwania nie ograniczono do chorych z eGFR < 60 ml/min/1,73 m², albuminurią lub proteinurią, leczonych terapią opartą na ACEI/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii, ze względu na spodziewany brak badań klinicznych przeprowadzonych w tak ściśle określonej populacji chorych).

Ze względu na przenikające się wzajemnie stany chorobowe, jakimi są cukrzyca, niewydolność serca oraz przewlekła choroba nerek, w ramach dodatkowych dowodów naukowych włączono badania pierwotne, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w zakresie nerkowych punktów końcowych, niezależnie od występowania PChN.

Interwencja:

- dapagliflozyna w dawce 10 mg/d, dodawana do dotychczasowej terapii.

Komparatory:

- kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej, w tym stosowanie leków z grupy ACEI, ARB i statyn (placebo).

Punkty końcowe:

W ramach oceny skuteczności:¹

- złożony punkt końcowy: ≥50% redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych;
- ≥50% redukcja eGFR;
- schyłkowa niewydolność nerek;
- eGFR < 15 ml/min/1,73 m²;
- długoterminowa dializoterapia;
- przeszczep nerki;
- przeszczep nerki lub długoterminowa dializoterapia;

¹ Do części właściwej przeglądu włączono badania, w których w ramach analizy skuteczności oceniano klinicznie istotne twarde punkty końcowe, takie jak zgony z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych.

- zgon z przyczyn nerkowych;
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych;
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca;
- zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe;
- zgon niezależnie od przyczyny;
- nagłe pogorszenie czynności nerek;
- regresja i progresja wskaźnika ACR;
- zmiana eGFR;
- zmiana wskaźnika ACR;
- zmiana ciśnienia krwi.

W ramach oceny bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki;
- zdarzenia niepożądane mające możliwy związek z leczeniem;
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania;
- poważne zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA;
- poszczególne poważne zdarzenia niepożądane;
- poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek.

Rodzaj badań:

Do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- randomizowane,
- z grupą kontrolną.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie dapagliflozyny u chorych z przewlekłą chorobą nerek. W przypadku oceny efektywności praktycznej nie wprowadzono żadnych predefiniowanych kryteriów ograniczających odnośnie rodzaju lub obecności komparatora.

Do przeglądu **badania/opracowań wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE i/lub *the Cochrane Library*), oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w leczeniu analizowanej populacji chorych, zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych. Włączono opracowania wtórne, w których w ramach analizy skuteczności oceniano klinicznie istotne twarde punkty końcowe, takie jak zgony z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych.

Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (nie dotyczy abstraktów konferencyjnych do opublikowanych pełnotekstowych badań włączonych do analizy głównej),
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki,
- badania przeprowadzone jedynie w populacji chorych rasy innej niż kaukaska,
- badania przeprowadzone w populacji chorych z cukrzycą, niewydolnością serca lub innymi schorzeniami bez współistniejącej choroby nerek;
- nieadekwatny cel badania.

3.2 Źródła danych

Przeszukiwano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 21 listopada 2022 r.,
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 21 listopada 2022 r.,
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 21 listopada 2022 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 21 listopada 2022 r.,

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych, w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

3.3 Strategie wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 21 listopada 2022 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby ██████████. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań pierwotnych, opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo oraz badań oceniających efektywność praktyczną dapagliflozyny zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano również ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji.

Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 21.11.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	“renal insufficiency, chronic”[MeSH Terms]	130 870
#2	chronic kidney disease [tw]	67 621
#3	chronic renal disease [tw]	3 716
#4	#1 OR #2 OR #3	165 503
#5	dapagliflozin [Supplementary Concept]	1 259
#6	dapagliflozin [tw]	2 333
#7	forxiga [tw] OR farxiga [tw]	53
#8	„BMS 512148” [tw]	7
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	2 336
#10	#4 AND #9	230

Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 21.11.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'chronic kidney failure'/exp	189 263
#2	'Chronic Kidney Disease'	111 780
#3	'Chronic Renal Disease'	5 943
#4	#1 OR #2 OR #3	213 805
#5	'dapagliflozin'/exp	6 558
#6	'dapagliflozin'	6 864
#7	forxiga OR farxiga	257
#8	'BMS 512148'	45
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	6 871
#10	#4 AND #9	874
#11	#10 AND [embase]/lim	851

Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 21.11.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] explode all trees	7 577
#2	'Chronic Kidney Disease'	15 034
#3	'Chronic Renal Disease'	12 946
#4	#1 OR #2 OR #3	20 556
#5	dapagliflozin	1 614
#6	forxiga OR farxiga	112
#7	'BMS 512148'	40
#8	#5 OR #6 OR #7	1 621
#9	#4 AND #8	166
#10	#9 in Cochrane Reviews	5
#11	#9 in Cochrane Protocols	4
#12	#9 in Cochrane Trials	156
#13	#9 in Clinical Answers	1

Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*, dane na dzień 21.11.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	dapagliflozin	17
#2	forxiga or farxiga	2
#3	#1 OR #2	17

3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski.

3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przed dwóch analityków [REDACTED].

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań oceniano przy użyciu skali Jadad²⁰ oraz COCHRANE,²¹ a opracowania wtórne przy użyciu skali AMSTAR 2 (patrz rozdz. 15.1, 15.2, 15.3).

Dodatkowo badania oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 4.2.2.

W aneksie 15.6 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych randomizowanych badań klinicznych.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych [REDACTED] przy użyciu przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania elektronicznego formularza, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza [REDACTED] pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne (skuteczność),
- zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne, takie jak iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji.

W badaniu klinicznym DAPA-CKD włączonym do przeglądu, część wyników przedstawiono w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), opisującego prawdopodobieństwo zajścia danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie, zakładając, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.

Do oceny danych ciągłych obliczano różnicę średnich (MD, ang. *mean difference*).

Analizę liczby zdarzeń przeprowadzono z wykorzystaniem bezwzględnej częstości zdarzeń (ang. *incidence rate difference*, IRD) oraz względnej częstości zdarzeń (ang. *incidence rate ratio*, IRR). Wartości te wyznaczono zgodnie z następującymi wzorami:

$$IRD = \frac{\text{l. zdarzeń}_{\text{Int}}}{\text{pacjentoczas}_{\text{Int}}} - \frac{\text{l. zdarzeń}_{\text{Komp}}}{\text{pacjentoczas}_{\text{Komp}}}$$

$$IRR = \frac{\text{l. zdarzeń}_{\text{Int}}}{\text{pacjentoczas}_{\text{Int}}} / \frac{\text{l. zdarzeń}_{\text{Komp}}}{\text{pacjentoczas}_{\text{Komp}}}$$

Dla powyższych miar wyznaczono 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*, 95% CI).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą programu Excel na platformie Microsoft 365. Wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.4.1.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek, przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz strony wybranych agencji oceny technologii medycznych z datą odcięcia 21 listopada 2022 r.

Poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących stosowania dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu (zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia), posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury (co najmniej 2 autorów, wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej 2 bazach, strategia wyszukiwania badań).

Strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdz. 3.3.

W bazach przeszukiwanych pod kątem badań wtórnych odnaleziono 41 publikacji, spośród których 24 nie spełniło kryteriów włączenia do przeglądu (patrz rozdz. 15.5.). Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono publikacji, które spełniłyby kryteria włączenia do przeglądu.

Diagram wg QUOROM²²/PRISMA²³ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych) przedstawiono w rozdziale 4.2.

Ostatecznie do analizy włączono 16 opracowań wtórnych (17 publikacji).

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę i wyniki włączonych opracowań wtórnych. Wyniki opracowań wtórnych przedstawiono w zakresie przede wszystkim twardych punktów końcowych istotnych w chorobach nerek oraz bezpieczeństwa dla dapagliflozyny w porównaniu z placebo w analizowanej populacji chorych.

Tab. 8. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
Arshad 2022	Ocena efektu klasy w zakresie wyników sercowo-naczyniowych w przypadku nowych leków przeciw cukrzycowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek stratyfikowanych wg eGFR i albuminurii	Pacjenci z cukrzycą typu 2 (dostępne dane pozwalające na ocenę i stratyfikację przewlekłej choroby nerek)	Analogi GLP-1, inhibitory DPP-4, inhibitory SGLT-2	Badania RCT	Pierwszorządowe: <ul style="list-style-type: none"> • poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (zawał mięśnia sercowego, udar, niewydolność serca, choroba wieńcowa itp.)
Bhatia 2022	Ocena skuteczności inhibitorów SGLT-2 w zapobieganiu występowania niewydolności serca w różnych grupach ryzyka	Co najmniej 1000 pacjentów (brak dokładnych danych odnośnie choroby)	Inhibitory SGLT-2 vs placebo	Badania RCT	<ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacja z powodu HF, • zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF,
Chalmoukou 2022	Ocena wpływu stosowania nowych leków obniżających poziom glukozy we krwi na progresję uszkodzenia nerek, dodatkowo ocena stosowania w zakresie HBA1c, poziomu ciśnienia krwi i ryzyka sercowo-naczyniowego	Pacjenci z cukrzycą typu 2 lub mieszane kohorty pacjentów z lub bez cukrzycy typu 2	Aktywny lek vs placebo (uwzględniono analogi GLP-1, inhibitory DPP-4 oraz inhibitory SGLT-2)	Badania RCT	Zdarzenia związane z nerkami: <ul style="list-style-type: none"> • pogorszenie czynności nerek: podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy lub redukcja eGFR co najmniej 30%, zgon z powodu choroby nerek, schyłkowa niewydolność nerek, dializoterapia lub przeszczep nerki; • makroalbuminuria; Dodatkowo: <ul style="list-style-type: none"> • HBA1c, • ciśnienie krwi, • BMI.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
Chen 2022	Ocena częstości występowania złożonego sercowo-nerkowego punktu końcowego u chorych z PChN oraz porównanie inhibitorów SGLT-2.	Pacjenci z PChN	SGLT-2 vs PLA	Badania RCT	Złożony sercowo-nerkowy punkt końcowy (redukcja eGFR, ESKD, zgon z przyczyn nerkowych lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych).
Giri Ravindran 2022	Ocena kardioprotekcyjnego i renoprotekcyjnego działania inhibitorów SGLT-2 u pacjentów z cukrzycą typu 2	Pacjenci z cukrzycą typu 2 (włączono również badanie przeprowadzone w populacjach chorych bez cukrzycy typu 2)	Inhibitory SGLT-2	przeglądy systematyczne, metaanalizy i badania RCT	Sercowo-naczyniowe punkty końcowe, punkty końcowe dotyczące nerek i cukrzycy
Li 2021	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów SGLT-2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek, niezależnie od chorób współistniejących	Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z PChN, definiowanym jako eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² lub UACR > 300 mg/g	Inhibitory SGLT-2, (w tym terapie skojarzone) vs placebo/leczenie standardowe	Badania RCT	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pogorszenie funkcjonowania nerek (podwojenie stężenia kreatyniny lub trwała redukcja eGFR $\geq 40\%$) • ESKD (przewlekła dializoterapia, przeszczep nerki lub eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) • Zgon z przyczyn nerkowych <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Złożony punkt końcowy (pogorszenie funkcjonowania nerek, ESKD, zgon z przyczyn nerkowych lub CV) • MACE (zgon z przyczyn CV, zawał serca lub udar) • Roczna zmiana eGFR • Procentowa redukcja UACR

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
					Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • ostre uszkodzenie nerek, amputacja, złamania, nadmierna utrata płynów
Lin 2022	Ocena ochronnego działania na nerki oraz bezpieczeństwa stosowania inhibitorów SGLT-2 u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i cukrzycą typu 2.	Pacjenci z z przewlekłą chorobą nerek i cukrzycą typu 2	Inhibitory SGLT-2 vs placebo/leczenie standardowe	Badania RCT	Punkty końcowe dotyczące ochrony i bezpieczeństwa funkcjonowania nerek (nie sprecyzowano konkretnych punktów końcowych)
Liu 2022	Ocena wpływu inhibitorów SGLT-2 na sercowo-naczyniowe punkty końcowe.	Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z diagnozą PChN, eGFR >30 ml/min/1,73 m ² , z cukrzycą typu 2 lub bez.	Inhibitory SGLT-2 vs PLA, jako terapie dodane do blokerów RAS	Badania RCT	Nerkowe i sercowo-naczyniowe punkty końcowe, w tym zmiana AER i eGFR
Lo 2018	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa insuliny i innych interwencji farmakologicznych obniżających stężenie glukozy u chorych z cukrzycą i przewlekłą chorobą nerek.	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, zdefiniowaną jako eGFR <60 ml/min/1,73 m ²	Interwencje farmakologiczne obniżające stężenie glukozy, w tym dapagliflozyna	Badania RCT lub quasi-RCT	Pierwszorzędowe: HbA1c i stężenie glukozy we krwi na czczo Drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> • funkcje nerek • ciśnienie krwi • lipidy • masa ciała • zgony • zdarzenia naczyniowe • bezpieczeństwo
Menne 2019	Ocena ostrego uszkodzenia nerek i nerkowych zdarzeń niepożądanych podczas	Bd	Inhibitory SGLT-2, w tym dapagliflozyna	Badania RCT lub obserwacyjne z okresem obserwacji ≥ 12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> • ostre uszkodzenie nerek • ostra niewydolność nerek

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
	stosowania inhibitorów SGLT-2				<ul style="list-style-type: none"> • nerkowe zdarzenia niepożądane
Qiu 2021a	Ocena stosowania inhibitorów SGLT-2 i agonistów GLP-1 w zakresie częstości występowania MACE w populacji chorych z cukrzycą typu 2 z chorobami serca i nerek lub bez	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 (z chorobami serca i nerek lub bez)	Inhibitory SGLT-2, w tym dapagliflozyna, i agoniści GLP-1	Badania RCT	<ul style="list-style-type: none"> • MACE (zgon CV, zawał mięśnia sercowego, udar)
Qiu 2021b	Ocena bezpieczeństwa stosowania inhibitorów SGLT-2 w leczeniu cukrzycy typu 2, przewlekłej niewydolności serca lub przewlekłej choroby nerek	Chorzy z cukrzycą typu 2, przewlekłą niewydolnością serca lub przewlekłą chorobą nerek	Inhibitory SGLT-2, w tym dapagliflozyna	Duże badania RCT	<ul style="list-style-type: none"> • złamania, cukrzycowa kwasica ketonowa, amputacja, infekcje dróg moczowych, infekcje narządów płciowych, ostre uszkodzenie nerek, ciężka hipoglikemia, nadmierna utrata płynów
Qiu 2022	Ocena wpływu inhibitorów SGLT-2 na częstość występowania sercowo-nerkowych punktów końcowych u chorych z PChN, HF lub T2DM.	Pacjenci z PChN, HF lub T2DM	Inhibitory SGLT-2 vs placebo lub aktywny komparator	Badania RCT	<ul style="list-style-type: none"> • MACE, zawał serca, udar, zgon z przyczyn CV, zgon z przyczyn CV lub HHF, HHF, pogorszenie funkcjonowania nerek, zgon niezależnie od przyczyny.
Salah 2021	Ocena wpływu stosowania inhibitorów SGLT-2 na sercowo-naczyniowe i nerkowe punkty końcowe u chorych z cukrzycą typu 2 oraz niezależnie od statusu T2DM, u pacjentów z niewydolnością serca i przewlekłą chorobą nerek.	Chorzy z cukrzycą typu 2 oraz niezależnie od statusu T2DM, z niewydolnością serca i przewlekłą chorobą nerek.	Inhibitory SGLT-2, w tym 50apagliflozyna, w porównaniu do placebo	Badania RCTs trwające ≥6 mies.	<ul style="list-style-type: none"> • sercowo-naczyniowe • nerkowe • bezpieczeństwo

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
Toyama 2019	Ocena wpływu inhibitorów SGLT2 na wyniki sercowo-naczyniowe, nerkowe i bezpieczeństwo u chorych z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, zdefiniowaną jako eGFR <60 ml/min/1,73 m ²	Inhibitory SGLT-2, w tym 51apagliflozyna, w porównaniu z placebo lub aktywnym leczeniem	Badania RCT niezależnie od okresu obserwacji	Bd
Zheng 2022	Ocena wpływu inhibitorów SGLT-2 na ryzyko wystąpienia migotania przedsionków	Bd (uwzględniono chorych z cukrzycą typu 2 lub bez)	Inhibitory SGLT-2	Badania RCT	migotanie przedsionków, uwzględniono również wyniki dotyczące występowania udaru

Bd - brak danych; CV - sercowo-naczyniowe; eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; ESKD - schyłkowa niewydolność nerek; GLP-1 - peptyd glukagonopodobny; HbA1c - hemoglobina glikowana; MACE - poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe; RCT - randomizowane kontrolowane badanie kliniczne; SGLT-2 - kotransporter glukozy-sodowy 2; UACR - wskaźnik albumina/kreatynina w moczu.

Tab. 9. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych oraz wyniki.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
Arshad 2022	Cochrane Central, Embase, HMIC, Medline, Pubmed, Scopus z datą odcięcia 13 lutego 2021	Tak/tak/tak	16 badań RCT, w tym DECLARE-TIMI 58	<p><u>DAPA vs PLA, pacjenci z eGFR ≥60 ml/min/1,73 m², HR [95%CI]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> redukcja zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE): 0,95 [0,86; 1,05], p=ns <p><u>DAPA vs PLA, pacjenci z eGFR <60 ml/min/1,73 m², HR [95%CI]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> redukcja zdarzeń sercowo naczyniowych (MACE): 0,89 [0,68; 1,16], p=ns 	Inhibitory SGLT-2 istotnie obniżyły ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z eGFR <60 ml/min/1,73 m ² ; w przypadku populacji pacjentów z eGFR ≥60 ml/min/1,73 m ² nie obserwowano różnic istotnych statystycznie. Wyniki wspierają

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥ 2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
					najnowsze wytyczne dotyczące stosowania inhibitorów SGLT-2 u chorych wysokiego ryzyka z cukrzycą typu 2 i zaburzeniami czynności nerek.
Bhatia 2022	Cochrane Central, Embase, Medline z datą odcięcia 17 listopada 2020	Tak/tak/tak	10 badań RCT, w tym DAPA-CKD, DAPA-HF i DECLARE-TIMI 58	<u>DAPA vs PLA, HR [95%CI] :</u> <ul style="list-style-type: none"> hospitalizacja z powodu HF: DECLARE-TIMI 58: 0,73 [0,61; 0,88], $P < 0,05$; DAPA-HF: 0,70 [0,59; 0,83], $p < 0,05$; zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF: DECLARE-TIMI 58: 0,83 [0,73; 0,95], $P < 0,05$; DAPA-CKD: 0,71 [0,55; 0,92], $p < 0,05$; DAPA-HF : 0,75 [0,66 ; 0,86], $p < 0,05$. 	Inhibitory SGLT-2 istotnie obniżyły ryzyko hospitalizacji z powodu HF oraz ryzyko zgonu z przyczyn CV lub hospitalizacji z powodu HF.
Chalmoukou 2022	Cochrane, Medline z datą odcięcia 6 czerwca 2021 r.	Tak/tak/tak	27 badań, w tym DAPA-CKD, DAPA-HF i DECLARE-TIMI 58	<u>DAPA vs PLA, HR [95%CI] :</u> <ul style="list-style-type: none"> pogorszenie czynności nerek : DECLARE-TIMI 58: 0,53 [0,43; 0,66], $p < 0,05$; DAPA-CKD : 0,58 [0,48 ; 0,71], $p < 0,05$; DAPA-HF : 0,74 [0,41 ; 1,36], $p = ns$ 	Stosowanie inhibitorów SGLT-2 w porównaniu z placebo związane było z istotnym zmniejszeniem złożonego nerkowego punktu końcowego.
Chen 2022	PubMed i Embase z datą odcięcia 1 lipca 2022 r.	Tak/tak/tak	3 badania RCT, w tym DAPA-CKD	<u>DAPA vs PLA, OR [95%CI] :</u> <ul style="list-style-type: none"> złożony sercowo-nerkowy punkt końcowy : DAPA-CKD : 0,59 [0,49 ; 0,72], $p < 0,05$; 	Dapagliflozyna istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia złożonego sercowo-nerkowego punktu końcowego.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥ 2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
Giri Ravindran 2022	Pubmed, Google Scholar z datą odcięcia grudzień 2021 r.	Tak/tak/tak	9 badań, w tym DAPA-CKD, DAPA-HF i DIAMOND	<p><u>DAPA vs PLA, HR:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pogorszenie niewydolności serca lub zgon z przyczyn CV - DAPA-HF: 0,75 u chorych z cukrzycą i 0,73 u chorych bez cukrzycy typu 2; • DAPA-CKD: w grupie DAPA redukcja ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego ($\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych); redukcja pogorszenia się funkcji nerek lub zgonu z powodu niewydolności nerek, hospitalizacji z powodu HF lub CV, zgony bez względu na przyczynę. 	Wyniki badań wskazują na skuteczność inhibitorów SGLT-2 w zakresie ocenianych punktów końcowych sercowo-naczyniowych i nerkowych.
Li 2021	PubMed, Web of Science, ScienceDirect, Embase, clinicaltrials.gov z 53ata odcięcia 15 kwietnia 2021	Tak/tak/tak	9 badań RCT, w tym DAPA-CKD, DAPA-HF i DECLARE-TIMI 58	<p><u>DAPA vs PLA, pacjenci z eGFR <60 ml/min/1,73 m², HR [95%CI]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ESKD, pogorszenie funkcjonowania nerek, zgon z przyczyn nerkowych: DECLARE-TIMI 58: 0,60 [0,35; 1,02], p=ns; DAPA-HF: 0,95 [0,50; 1,81], p=ns; • pogorszenie funkcjonowania nerek, ESKD, zgon z przyczyn nerkowych lub CV: DAPA-CKD: 0,63 [0,51; 0,78], p<0,05; • MACE: DECLARE: 0,92 [0,69; 1,23], p=ns; • ostre uszkodzenie nerek: DECLARE: 0,68 [0,42; 1,10], p=ns; • złamania: DECLARE: 1,14 [0,73; 1,79], p=ns; 	Inhibitory SGLT-2 istotnie obniżyły ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego nerkowych punktów końcowych u chorych z PChN niezależnie od poziomu eGFR. Jedynie w przypadku PChN związanej z niewydolnością serca nie obserwowano istotnych statystycznie różnic.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥ 2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
				<ul style="list-style-type: none"> • nadmierna utrata płynów: • DECLARE: 1,31 [0,80; 2,14], p=ns. 	
Lin 2022	PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane z datą odcięcia 5 marca 2021 r.	Tak/tak/tak	15 badań RCT, w tym DELIGHT, DERIVE i Kohan 2014	<p><u>DAPA vs PLA, MD [95%CI]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana eGFR: -3,08 [-5,09 ; -1,06], p<0,05; • zmiana poziomu UAC : -94,15 [-111,72 ; -76,59]; <p><u>DAPA vs PLA, OR [95%CI]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zakażenia układu moczowego: 0,97 [0,52; 1,78], p=ns; • zdarzenia niepożądane : 0,92 [0,68 ; 1,24], p=ns ; • przerwanie leczenia : 0,49 [0,26 ; 0,91], p<0,05 	Inhibitory SGLT-2 są bezpieczne i mają korzystny wpływ ochronny na nerki: istotnie obniżają eGFR i poziom UACR oraz nie zwiększają częstości występowania zakażeń układu moczowego i zdarzeń niepożądanych.
Liu 2022	Embase, PubMed, Web of Science, Cochrane Library z datą odcięcia grudzień 2020 r.	Tak/tak/tak	10 badań, w tym DAPA-CKD, DELIGHT i DIAMOND	<p><u>DAPA vs PLA, RR [95%CI]:</u></p> <p><u>DAPA-CKD :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon z przyczyn CV: 0,81 [0,59; 1,12]; • HHF: 0,72 [0,56; 0,93]; • ESRD: 0,68 [0,53; 0,86]; • ZN nerkowe: 0,82 [0,67; 1,01]; • zgon z przyczyn nerkowych: 0,33 [0,07; 1,65] <p>DELIGHT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wzrost kreatyniny: 0,34 [0,01; 8,28]; • ZN nerkowe: 0,68 [0,20; 2,36]; • AER: WMD=-0,09 [-0,73; 0,55]; <p>DIAMOND:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eGFR: WMD=-5,30 [-7,64; -2,96]; • ZN nerkowe: 2,94 [0,12; 70,67]. 	Wykazano skuteczność inhibitorów SGLT-2 jako terapii dodanej do blokerów RAS w zmniejszaniu częstości występowania nerkowych i sercowo-naczyniowych punktów końcowych.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥ 2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
Lo 2018	CENTRAL, MEDLINE, and EMBASE z datą odcięcia 12 lutego 2018 r.	Tak/tak/tak	44 badania, w tym 1 włączone w ramach dodatkowych dowodów naukowych do niniejszego opracowania (Kohan 2014)	<u>DAPA vs PLA, RR [95%CI], Kohan 2014:</u> <ul style="list-style-type: none"> • zgon niezależnie od przyczyny: 0,50 [0,15; 1,68], p=ns; • zgon CV: 1,00 [0,09; 10,87], p=ns; • zawal mięśnia sercowego: 0,20 [0,04; 1,01], p=ns; • udar: 2,51 [0,12; 51,80], p=ns; • niewydolność serca: 1,00 [0,19; 5,35], p=ns; • ZN powodujące przerwanie leczenia: 0,61 [0,37; 1,101], p=ns; • schyłkowa niewydolność nerek: 0,50 [0,03; 7,90], p=ns; • hipowolemia: 1,90 [0,74; 4,91], p=ns; • złamania: 13,58 [0,82; 225,70], p=ns; • infekcja dróg moczowych: ,96 [0,50; 1,83], p=ns; • infekcja narządów płciowych: 2,50 [0,74; 8,40], p=ns; • ostre uszkodzenie nerek: 0,17 [0,01; 4,07], p=ns. 	Dowody dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leków obniżających stężenie glukozy w cukrzycy i PChN są ograniczone. Inhibitory SGLT2 są prawdopodobnie skuteczne w obniżaniu stężenia glukozy oraz prawdopodobnie zmniejszają ciśnienie tętnicze, niewydolność serca i hiperkaliemię, ale zwiększają częstość infekcji narządów płciowych i nieznacznie zwiększają stężenie kreatyniny. Nie przedstawiono szczegółowych wniosków dla dapagliflozyny.
Menne 2019	PubMed, EMBASE, Cochrane Library z datą odcięcia 27 września 2019 r.	Tak/tak/tak	117 badań (112 badań RCT i 5 badań obserwacyjnych), w tym 4 włączone w ramach dodatkowych dowodów naukowych do	<u>DAPA vs PLA, OR [95%CI]:*</u> <ul style="list-style-type: none"> • poważne ostre uszkodzenie nerek: DECLARE-TIMI 58: 0,66 [0,48; 0,90], p<0,05; DAPA-HF: 0,50 [0,30; 0,82], p<0,05; DELIGHT: 0,20 [0,01; 4,23], p<0,05; • ostre uszkodzenie nerek: Kohan 2014: 0,17 [0,01; 4,10], p=ns; 	Stosowanie inhibitorów SGLT2 powoduje zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek z hospitalizacją i bez hospitalizacji w badaniach z randomizacją i w

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥ 2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
			niniejszego opracowania (DECLARE-TIMI 58, DERIVE, Kohan 2014, DELIGHT)	<p>DECLARE-TIMI 58: 0,71 [0,56; 0,89], $p < 0,05$;</p> <ul style="list-style-type: none"> nerkowe ZN: <ul style="list-style-type: none"> Kohan 2019: 0,82 [0,29; 2,35], $p = ns$; DERIVE: 0,50 [0,05; 5,57], $p = ns$; DAPA-HF: 0,89 [0,71; 1,12], $p = ns$; DELIGHT: 0,67 [0,19; 2,43], $p = ns$; hipowolemia: <ul style="list-style-type: none"> DERIVE: 7,18 [0,37; 140,09], $p = ns$; Kohan 2019: 2,02 [0,73; 5,60], $p = ns$; DECLARE-TIMI 58: 1,03 [0,85; 1,25], $p = ns$; DAPA-HF: 1,11 [0,89; 1,38], $p = ns$; DELIGHT: 1,02 [0,25; 4,16], $p = ns$. 	warunkach rzeczywistych, pomimo faktu, że odnotowuje się więcej zdarzeń niepożądanych związanych z hipowolemią. Nie przedstawiono szczegółowych wniosków dla dapagliflozyny.
Qiu 2021a	PubMed i EMBASE z datą odcięcia do 3 maja 2020 r.	Tak/tak/tak	11 badań RCT, w tym 1 włączone w ramach dodatkowych dowodów naukowych do niniejszego opracowania (DECLARE-TIMI 58)	<p><u>DAPA vs PLA, HR [95%CI], DECLARE-TIMI 58 (subpopulacja pacjentów z T2DM i PChN):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> MACE: 0,92 [0,69; 1,23], $p = ns$. 	Poszczególne inhibitory SGLT2 i agoniści GLP-1 mają różną skuteczność w zapobieganiu MACE w cukrzycy typu 2, a najskuteczniejsze leki różnią się w zależności od chorób współistniejących - w cukrzycy typu 2 z PChN najbardziej skuteczne są kanagliflozyna i liraglutyd. Nie przedstawiono szczegółowych wniosków dla dapagliflozyny w leczeniu PChN.
Qiu 2021b	PubMed i EMBASE z datą	Tak/tak/tak	8 badań RCTs, w tym DAPA-CKD,	<u>DAPA vs PLA, RR [95% CI]: DAPA-CKD (chorzy z PChN):</u>	Inhibitory SGLT-2 redukują ryzyko wystąpienia ostrego

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥ 2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
	odcięcia do 25 września 2020 r.		DAPA-HF i DECLARE-TIMI 58	<ul style="list-style-type: none"> • złamania: 1,23 [0,90; 1,68], p=ns; • cukrzycowa kwasica ketonowa: 0,20 [0,01; 4,16], p=ns; • amputacja: 0,90 [0,57; 1,41], p=ns; • infekcje dróg moczowych: 1,33 [0,68; 2,60], p=ns; • infekcje narządów płciowych: 3,00 [0,12; 73,60], p=ns; • ostre uszkodzenie nerek: 0,75 [0,50; 1,13], p=ns; • ciężka hipoglikemia: 0,50 [0,26; 0,95], p<0,05; • nadmierna utrata płynów: 1,41 [1,08; 1,84], p<0,05. 	uszkodzenia nerek i ciężkiej hipoglikemii, natomiast zwiększają ryzyko wystąpienia cukrzycowej kwasicy ketonowej, infekcji narządów płciowych, nadmiernej utraty płynów, amputacji, złamań i infekcji dróg moczowych. Nie przedstawiono szczegółowych wniosków dla dapagliflozyny w leczeniu PChN.
Qiu 2022	Pubmed, Embase z datą odcięcia 19 grudnia 2020 r.	Tak/tak/tak	10 badań, w tym DAPA-CKD, DAPA-HF, DECLARE-TIMI 58	<p>DAPA vs PLA, HR [95% CI]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MACE: 0,93 [0,84; 1,03], • zawał serca: 0,89 [0,78; 1,02], • udar: 1,01 [0,84; 1,21], • zgon z przyczyn CV: 0,88 [0,79; 0,99], • zgon z przyczyn CV lub HHF: 0,78 [0,71; 0,85], • HHF: 0,7 [0,62; 0,79], • pogorszenie funkcji nerek: 0,56 [0,48; 0,64], • zgon niezależnie od przyczyny: 0,86 [0,79; 0,94]. 	Obserwowano różnice w skuteczności poszczególnych inhibitorów SGLT-2 dla poszczególnych punktów końcowych. Dapagliflozyna istotnie redukowała częstość występowania zgonów z przyczyn CV, HHF, zgonów z przyczyn CV lub HHF, pogorszenia funkcji nerek i zgonów niezależnie od przyczyny w porównaniu do placebo.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥ 2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
Salah 2021	Medline, EMBASE, the Cochrane Library z datą odcięcia do 18 sierpnia 2020 r. (aktualizacja 24 września 2020).	Tak/tak/tak	8 badań, w tym DECLARE-TIMI 58, DAPA-HF i DAPA-CKD	<p><u>DAPA vs PLA, HR [95% CI]: DECLARE-TIMI 58 (pacjenci z PChN - eGFR<60 ml/min/1,73 m²):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon niezależnie od przyczyny: 0,92 [0,67; 1,25], p=ns; • zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: 0,91 [0,57; 1,44], p=ns; • hospitalizacja z powodu niewydolności serca: 0,70 [0,44; 1,12], p=ns; • zawał serca: 0,88 [0,58; 1,33], p=ns; • udar: 1,22 [0,70; 2,14], p=ns; • złożony nerkowy punkt końcowy: 0,60 [0,35; 1,02], p=ns; 	Stosowanie inhibitorów SGLT2 powodowało poprawę sercowo-naczyniowych i nerkowych punktów końcowych. Największą redukcję ryzyka obserwowano w przypadku hospitalizacji z powodu niewydolności serca i progresji choroby nerek, bardziej umiarkowaną natomiast w przypadku śmiertelności, zawału serca i udaru. Nie przedstawiono osobnych wniosków dla dapagliflozyny w leczeniu PChN.
Toyama 2019	MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials z datą odcięcia 7 sierpnia 2018 r.	Tak/tak/tak	27 badań, w tym 3 włączone w ramach dodatkowych dowodów naukowych do niniejszego opracowania (DECLARE-TIMI 58, DERIVE, Kohan 2014)	<p><u>DAPA vs PLA, HR/RR [95%CI]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MACE (zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny): 0,8 [0,60; 1,24], p=ns; • zawał mięśnia sercowego: 0,52 [0,13; 2,09], p=ns; • udar: 1,26 [0,73; 2,18], p=ns; • zgon CV: 0,90 [0,57; 1,42], p=ns; • niewydolność serca: 0,72 [0,46; 1,13], p=ns; • zgon niezależnie od przyczyny: 0,88 [0,67; 1,15], p=ns; 	Obecnie dostępne dane sugerują, że pomimo jedynie niewielkiego zmniejszenia stężenia HbA1c, inhibitory SGLT2 zmniejszają ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych u chorych z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, bez wyraźnych dowodów wskazujących na dodatkowe obawy dotyczące bezpieczeństwa.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥ 2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
				<ul style="list-style-type: none"> • nerkowy złożony punkt końcowy (podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, terapia nerkozastępcza, zgon z przyczyn nerkowych): 0,70 [0,46; 1,07], p=ns; • nerkowe ZN: DERIVE: 0,50 [0,05; 5,49], p=ns; • ostre uszkodzenie nerek: 0,17 [0,01; 4,06], p=ns; • infekcja dróg moczowych: DERIVE: 0,67 [0,19; 2,33], p=ns; • infekcja narządów płciowych: DERIVE: 1,51 [0,26; 8,91], p=ns; • hipowolemia: DERIVE: 7,04 [0,37; 135,27], p=ns; Kohan 2014: 1,90 [0,74; 4,91], p=ns. 	Nie przedstawiono szczegółowych wniosków dla dapagliflozyny.
Zheng 2022	Pubmed, Embase, ClinicalTrials.gov z datą odcięcia maj 2021 r.	Tak/tak/bd	20 badań, w tym DAPA-CKD, DAPA-HF, DECLARE-TIMI 58	<u>DAPA vs PLA, OR [95%CI]:</u> <ul style="list-style-type: none"> • migotanie przedsionków: DAPA-CKD: 0,47 [0,20; 1,09], p=ns; DAP-HF: 0,81 [0,51; 1,28], p=ns; DECLARE-TIMI 58: 0,81 [0,69; 0,96], p<0,05; • udar: DAPA-CKD: 0,86 [0,51; 1,47], p=ns DAP-HF: 0,93 [0,55; 1,58], p=ns DECLARE-TIMI 58: 0,93 [0,71; 1,21], p=ns. 	Leczenie inhibitorami SGLT-2 zmniejsza ryzyko wystąpienia migotania przedsionków u pacjentów z cukrzycą typu 2, niewydolnością serca lub przewlekłą chorobą nerek. Zastosowanie inhibitorów SGLT-2 nie wpływa na ryzyko udaru u pacjentów z lub bez cukrzycy typu 2.

* wyniki przedstawione w pełnej populacji chorych w badaniach DECLARE-TIMI 58 i DAPA-HF, niezależnie od współwystępowania przewlekłej choroby nerek;
 ** złożony punkt końcowy mierzony częstością występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, ang. *major adverse cardiac events*) - MACE definiowano jako zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny.

4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2. Zidentyfikowane badania wtórne oceniano między innymi pod względem:

- kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- selekcji badań,
- jakości badań,
- wskazania konfliktu interesu.

Opracowania wtórne włączone do analizy klinicznej charakteryzowały się niską i krytycznie niską jakością wg skali AMSTAR 2, co spowodowane było głównie nieprzedstawieniem listy badań wykluczonych z przeglądu oraz brakami w innych domenach, m.in. brakiem przedstawienia kryteriów wyboru badań.

Szczegółową ocenę badań wtórnych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 10. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2, cz. 1.

Ocena jakości badań wtórnych	Arshad 2022	Bhatia 2022	Chalmouk ou 2022	Chen 2022	Giri Ravindran 2022	Li 2021	Lin 2022	Liu 2022
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	tak	nie	nie	częściowo tak	nie	tak	tak	tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	tak	częściowo tak	częściowo tak	bd**	częściowo tak	tak	częściowo tak	tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	bd	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	nie	nie	tak	bd**	nie	nie	nie	bd**
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	bd**	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	nie	nie	nie	bd**	nie	nie	nie	bd**

Ocena jakości badań wtórnych	Arshad 2022	Bhatia 2022	Chalmouk ou 2022	Chen 2022	Giri Ravindran 2022	Li 2021	Lin 2022	Liu 2022
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	tak	tak	tak	tak	nie dotyczy	tak	tak	tak
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	tak	tak	tak	tak	nie dotyczy	tak	nie	tak
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	nie	tak
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	tak	tak	nie	tak	nie	tak	nie	tak
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	tak	tak	tak	nie dotyczy*	nie dotyczy*	nie dotyczy*	tak	bd**
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
Ogólna ocena	niska	niska	niska	na**	niska	niska	krytycznie niska	na**

* nie przeprowadzono testów z powodu zbyt małej liczby badań włączonych do metaanaliz; ** brak dostępu do suplementu, w którym prawdopodobnie opisano przedmiotowe kwestie, przez co brak możliwości oceny badania.

Tab. 11. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2, cz. 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Lo 2018	Menne 2019	Qiu 2021a	Qiu 2021b	Qiu 2022	Salah 2021	Toyama 2019	Zheng 2022
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	tak	tak	tak	nie	tak	tak	nie	tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	tak	tak	częściowo tak	tak	tak	tak	tak	tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	tak	tak	tak	bd	tak	tak	tak	tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	tak	tak	tak	bd	tak	tak	tak	bd
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	tak	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	tak	częściowo tak	częściowo tak	nie	tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	tak	tak	nie	nie	nie	nie	nie	nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak

Ocena jakości badań wtórnych	Lo 2018	Menne 2019	Qiu 2021a	Qiu 2021b	Qiu 2022	Salah 2021	Toyama 2019	Zheng 2022
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	nie	nie	tak	tak	tak	tak	nie	tak
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	tak	nie	tak	tak	tak	tak	nie	tak
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	tak	tak	tak	nie	tak	tak	tak	tak
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	nie	tak	tak	nie	nie	nie	nie dotyczy*	tak
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
Ogólna ocena	niska	niska	niska	krytycznie niska	krytycznie niska	krytycznie niska	krytycznie niska	niska

* nie przeprowadzono testów z powodu zbyt małej liczby badań włączonych do metaanaliz.

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny u dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek, w zakresie istotnych klinicznie twardych punktów końcowych takich jak: zgony z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych, w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. placebo (kontynuacja dotychczas stosowanego leczenia, przy uwzględnieniu że dapagliflozyna dodawana będzie do aktualnego leczenia).

Przy pomocy zastosowanych strategii (patrz rozdz. 3.3) poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej dapagliflozyny w analizowanej populacji chorych (patrz rozdz. 8.2) oraz opracowań wtórnych (patrz rozdz. 4.1).

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Pełne teksty wybranych publikacji oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM²²/PRISMA²³, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono poniżej.

Do 21 listopada 2022 r., w wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek, spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano 1 randomizowane badanie kliniczne: DAPA-CKD (22 publikacje pełnotekstowe i 19 abstraktów i 1 poster).

W ramach dodatkowych dowodów naukowych zidentyfikowano 7 randomizowanych badań klinicznych: DECLARE-TIMI 58, DAPA-HF, DELIVER, DELIGHT, DERIVE, Kohan 2014 oraz DIAMOND.

Zidentyfikowano 1 badanie efektywności praktycznej OPTIMISE-CKD, którego opis i wyniki przedstawiono w formie posteru.

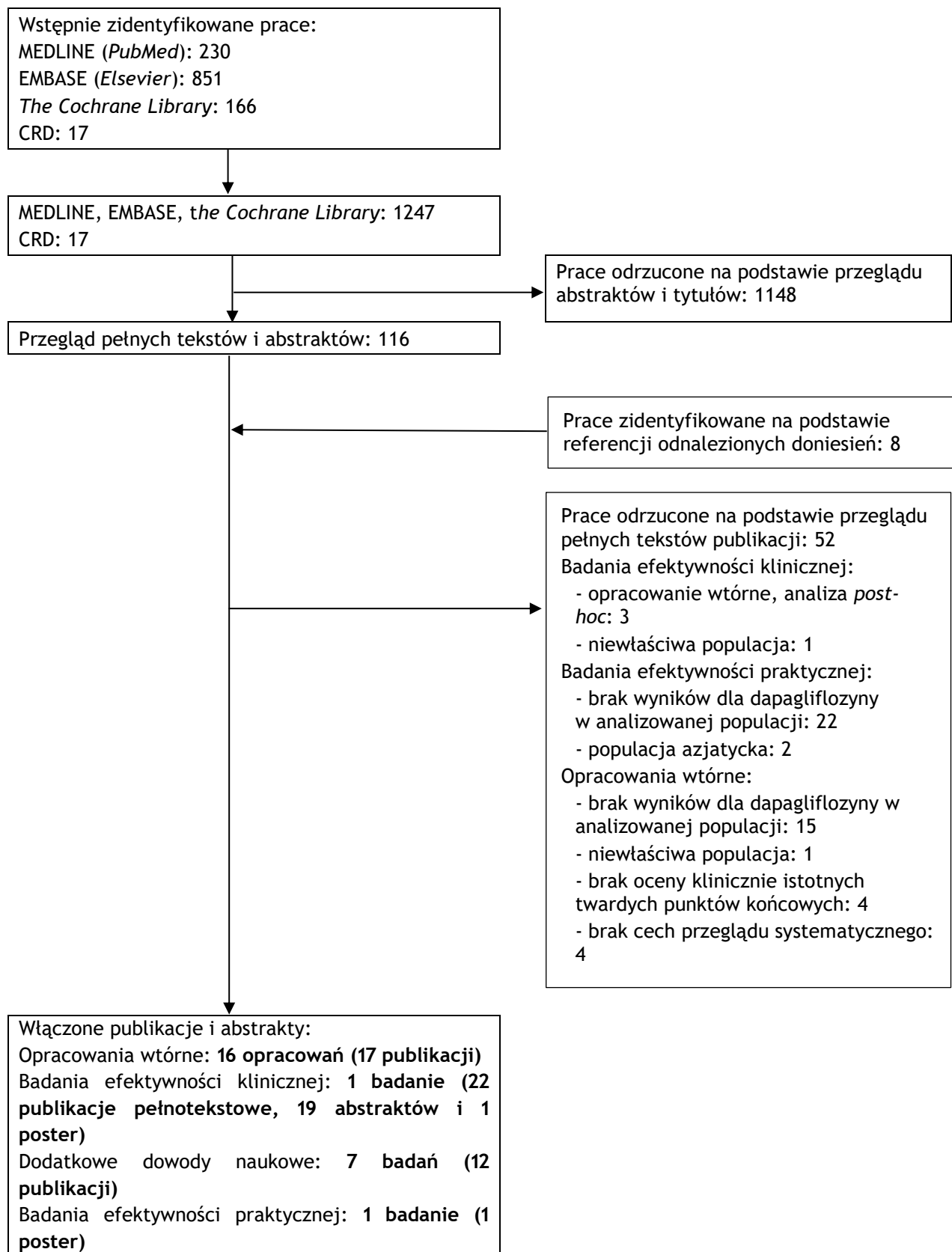
Szczegółową charakterystykę i wyniki badań włączonych do analizy w ramach dodatkowych dowodów naukowych przedstawiono w rozdz. 8.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 15.4.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 15.5.

Rys. 19. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek (diagram QUOROM²²/PRISMA²³).



4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek (badanie DAPA-CKD: DAPA + terapia podstawowa vs PLA + terapia podstawowa).

Badanie DAPA-CKD²⁴ to międzynarodowe, wielośrodkowe randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Do badania włączono dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m² i ACR 200-5000 mg/g, z cukrzycą typu 2 lub bez. Chorzy musieli być leczeni stabilną i maksymalną tolerowaną dawką ACEI lub ARB co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania, jeśli nie było przeciwwskazań. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia chorych przedstawiono w rozdz. 4.2.3.

Kryteria włączenia do badania DAPA-CKD obejmowały chorych z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m², natomiast we wniosku populację zawężono do eGFR <60 ml/min/1,73 m², przy czym zgodnie z danymi Wnioskodawcy subpopulacja chorych z eGFR ≥25 i <60 ml/min/1,73 m² stanowiła [REDACTED] populacji całkowitej z badania DAPA-CKD. Ponadto, we wniosku wskazano populację chorych z ACR ≥30 mg/g, natomiast do badania DAPA-CKD włączono chorych z ACR 200-5000 mg/g.

W związku z powyższym, w niniejszym przeglądzie systematycznym przeprowadzono analizy dla populacji całkowitej z badania DAPA-CKD na podstawie opublikowanych danych (rozdz. 6.1 i 7.1) oraz dodatkowo przedstawiono analizy w subpopulacji chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² dostarczonych przez Wnioskodawcę - dane nieopublikowane (rozdz. 6.1.15 i 7.2). W celu uzupełnienia danych dla pacjentów z wyjściowym UACR 30-200 mg/g, dołączono analizę *post hoc* obejmującą populację chorych z mikroalbuminurią (UACR 30-300 mg/g, rozdz. 6.3) oraz ekstrapolację wyników badania DAPA-CKD na pacjentów z wyjściowym UACR <200 mg/g (rozdz. 6.4).

Chorych randomizowano do grup dapagliflozyny w dawce 10 mg/d lub placebo. Randomizacja była stratyfikowana pod kątem współistnienia cukrzycy typu 2 (tak vs nie) i poziomu ACR (≤1000 mg/g vs >1000 mg/g).

Badanie przeprowadzono w 386 ośrodkach w 21 krajach (w tym w Polsce), w okresie od 2 lutego 2017 do 12 czerwca 2020 roku. Po regularnym spotkaniu przeglądowym w dniu 26 marca 2020 r. niezależny komitet monitorujący dane zalecił przerwanie badania z powodu wyraźnej skuteczności na podstawie 408 pierwszorzędowych zdarzeń końcowych. Kierownictwo badania zaakceptowało zalecenie i wybrało 3 kwietnia 2020 r. jako datę graniczną dla wszystkich analiz skuteczności.

Do badania włączono łącznie 4 304 chorych (2 152 w grupie dapagliflozyny i 2 152 w grupie placebo). Mediana okresu obserwacji wynosiła 2,4 roku (przedział międzykwartyłowy: 2,0-2,7). Charakterystykę chorych włączonych do badania przedstawiono szczegółowo w rozdz. 4.2.4.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT) określonej jako wszyscy pacjenci randomizowani, natomiast ocenę bezpieczeństwa w populacji wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę dapagliflozyny lub placebo.

Charakterystykę badań włączonych do analizy oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 12. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup, N
DAPA vs PLA							
DAPA-CKD	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	386 ośrodków w 21 krajach, w tym w Polsce	4 304*	mediana obserwacji 2,4 roku	dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m ² i ACR 200-5000 mg/g (22,6-565 mg/mmol)	<ul style="list-style-type: none"> • DAPA 10 mg/d: 2 152 • PLA: 2 152

* Początkowo do badania randomizowano 4 094 chorych. Z powodu opóźnień regulacyjnych rejestracja w Chinach rozpoczęła się dopiero w grudniu 2019 r., po czym do marca 2020 r. randomizowano dodatkowo 210 uczestników z Chin.

Tab. 13. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>Intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
DAPA vs PLA						
DAPA-CKD	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez AstraZeneca.	Tak*	H (domyślnie): <i>superiority</i>	Tak

* ocena skuteczności - populacja wszystkich chorych randomizowanych; ocena bezpieczeństwa - populacja wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.²⁰ oraz zgodnie ze skalą Cochrane.²¹

Zgodnie ze skalą Jadad oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badanie DAPA-CKD charakteryzowało się wysoką jakością (5 punktów w skali Jadad).

Zgodnie z oceną Cochrane, metodyka badania DAPA-CKD włączonego do analizy charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie wszystkich domen, z wyjątkiem domeny: „Selektywne raportowanie”, w zakresie której ryzyko błędu systematycznego jest nieznane. W dostępnych publikacjach nie opisano jeszcze wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu zgodnie z protokołem, jednak należy zaznaczyć, że wciąż publikowane są nowe artykuły opisujące brakujące wyniki.

Zestawienie oceny jakości badania włączonego do analizy według skali Jadad, wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przedstawia poniższa tabela.

Tab. 14. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.^{20,25}

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
DAPA-CKD	2*	2	1	5	IIA

*randomizacja blokowa, stratyfikowana; interaktywny system odpowiedzi głosowej lub internetowej.

Tab. 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.²¹

Badanie	DAPA-CKD	Komentarz (DAPA-CKD)
Randomizacja	niskie	Randomizacja blokowa, stratyfikowana.
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	Interaktywny system odpowiedzi głosowej lub internetowej.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	Badanie podwójnie zaślepienie (zaślepienie badaczy i pacjentów).
Zaślepienie oceny efektów	niskie	Wszystkie punkty końcowe oceniane były oceniane przez zaślepiiony niezależny komitet.*
Niekompletność wyników	niskie	Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$.
Selektywne raportowanie	nieznane	W dostępnych publikacjach nie opisano jeszcze wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu zgodnie z protokołem, jednak należy zaznaczyć, że wciąż publikowane są nowe artykuły opisujące brakujące wyniki.
Inne czynniki	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

* z wyjątkiem $\geq 50\%$ redukcji eGFR i utrzymującego się eGFR < 15 ml/min/1,73 m², co zostało ocenione przez laboratorium centralne.

Legenda patrz aneks 15.2.

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badania włączonego do analizy.

Tab. 16. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
DAPA-CKD	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; eGFR ≥ 25 i ≤ 75 ml/min/1,73 m²; ACR ≥ 200 i ≤ 5000 mg/g; stabilna i maksymalna tolerowana dawka ACEI lub ARB co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania, jeśli nie było przeciwwskazań. 	<ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 1; autosomalnie dominująca lub autosomalnie recesywna policystyczna choroba nerek, toczniowe zapalenie nerek lub zapalenie naczyń związane z ANCA; terapia cytotoksyczna, immunosupresyjna lub inna immunoterapia w przypadku pierwotnej lub wtórnej choroby nerek w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania; zastoinowa niewydolność serca klasy IV według <i>New York Heart Association</i>; zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, udar lub przemijający napad niedokrwienny w ciągu 8 tygodni przed włączeniem do badania; rewaskularyzacja wieńcowa (przezskórna interwencja wieńcowa lub pomostowanie tętnic wieńcowych) lub naprawa/wymiana zastawek w ciągu 8 tygodni przed włączeniem do badania; dowolny stan kliniczny poza obszarem badania nerek i układu sercowo-naczyniowego

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<p>o przewidywanej długości życia <2 lat na podstawie oceny klinicznej badacza;</p> <ul style="list-style-type: none"> zaburzenia czynności wątroby [transaminaza asparaginianowa lub transaminaza alaninowa >3-krotność górnej granicy normy (GGN) lub całkowita bilirubina >2-krotność GGN w momencie włączenia do badania].

ACEI - inhibitory konwertazy angiotensyny; ACR - wskaźnik albumina/kreatynina w moczu; ANCA - przeciwciała cytoplazmatyczne antyneutrofilowe (ang. *antineutrophil cytoplasmic antibody*); ARB - antagoniści receptora angiotensyny; eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego.

4.2.4 Charakterystyka populacji

4.2.4.1 Populacja całkowita z badania DAPA-CKD

Do badania DAPA-CKD włączono pacjentów w wieku co najmniej 18 lat z przewlekłą chorobą nerek z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m² i ACR 200-5000 mg/g, z cukrzycą typu 2 lub bez. Chorzy musieli być leczeni stabilną i maksymalną tolerowaną dawką ACEI lub ARB co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania, jeśli nie było przeciwwskazań. Pacjentów randomizowano odpowiednio do grup dapagliflozyny i placebo.

Średnia wieku pacjentów w badaniu wynosiła 61,8 roku (SD=12,1), natomiast 1425 uczestników (33,1%) stanowiły kobiety. Średnie eGFR wynosiło 43,1 ml/min/1,73 m² (SD=12,4), zaś mediana ACR - 949 mg/g.

67,5% spośród uczestników badania miało rozpoznaną cukrzycę typu 2, 37% - chorobę sercowo-naczyniową, natomiast 11% - niewydolność serca.

Proces randomizacji w badaniu DAPA-CKD był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych populacji całkowitej włączonego badania klinicznego przedstawiono w poniższej tabeli.

Chorzy w badaniu DAPA-CKD przed rozpoczęciem badania stosowali m.in. następujące leki:

- ACEI - 31% chorych;
- ARB - 67% chorych;
- diuretyki - 44% chorych;
- statyny - 65% chorych.

Szczegółową charakterystykę populacji chorych włączonych do badania DAPA-CKD przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 17. Charakterystyka pacjentów w badaniu DAPA-CKD (populacja całkowita).

Charakterystyka	Badanie DAPA-CKD	
	DAPA (N=2 152)	PLA (N=2 152)
Wiek, lata, średnia (SD)	61,8 (12,1)	61,9 (12,1)
Kobiety, n (%)	709 (32,9)	716 (33,3)

Charakterystyka	Badanie DAPA-CKD	
	DAPA (N=2 152)	PLA (N=2 152)
Masa ciała, kg, średnia (SD)	81,5 (20,1)	82,0 (20,9)
BMI, kg/m ² , średnia (SD)	29,4 (6,0)	29,6 (6,3)
Palacze, n (%)	283 (13,2)	301 (14,0)
Stężenie hemoglobiny, g/l, średnia (SD)	128,6 (18,1)	127,9 (18,0)
Stężenie potasu w surowicy, mEq/l, średnia (SD)	4,6 (0,5)	4,6 (0,6)
Rasa,* n (%)		
Biała	1124 (52,2)	1166 (54,2)
Afroamerykańska	104 (4,8)	87 (4,0)
Azjatycka	749 (34,8)	718 (33,4)
Inna	175 (8,1)	181 (8,4)
Ciśnienie krwi, mmHg, średnia (SD)		
Skurczowe	136,7 (17,5)	137,4 (17,3)
Rozkurczowe	77,5 (10,7)	77,5 (10,3)
eGFR, ml/min/1,73 m²		
Średnia (SD)	43,2 (12,3)	43,0 (12,4)
≥60, n (%)	234 (10,9)	220 (10,2)
45 do <60, n (%)	646 (30,0)	682 (31,7)
30 do <45, n (%)	979 (45,5)	919 (42,7)
<30, n (%)	128,6 (18,1)	127,9 (18,0)
ACR, mg/g		
Mediana (przedział międzykwartyłowy)	965 (472-1903)	934 (482-1868)
>1000, n (%)	1048 (48,7)	1031 (47,9)
Historia medyczna, n (%)		
Cukrzyca typu 2	1455 (67,6)	1451 (67,4)
Choroba sercowo-naczyniowa**	813 (37,8)	797 (37,0)
Niewydolność serca	235 (10,9)	233 (10,8)
Wcześniej stosowane leczenie, n (%)		
ACEI	673 (31,3)	681 (31,6)
ARB	1444 (67,1)	1426 (66,3)
Diuretyki	928 (43,1)	954 (44,3)
Statyny	1395 (64,8)	1399 (65,0)

ACR - wskaźnik albumina/kreatynina; ACEI - inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*); ARB - antagoniści receptora angiotensyny (ang. *angiotensin receptor blocker*); BMI - wskaźnik masy ciała; eGFR - współczynnik przesączenia kłębuszkowego.

* rasa była raportowana przez badaczy, określenie „inne” obejmuje m.in. rdzennych mieszkańców Hawajów lub innych wysp Pacyfiku, Indian amerykańskich lub rdzennych mieszkańców Alaski;

** choroba sercowo-naczyniowa została zdefiniowana jako historia choroby tętnic obwodowych, dławicy piersiowej, zawału mięśnia sercowego, przezskórnej interwencji wieńcowej, pomostowania

tętnic wieńcowych, niewydolności serca, choroby zastawkowej serca, tętniaka aorty brzusznej, migotania przedsionków, trzepotania przedsionków, udaru niedokrwiennego, przemijającego napadu niedokrwiennego, udaru krwotocznego, zwężenia tętnicy szyjnej, wszczepienia rozrusznika serca, stentu naczyniowego, zwężenia tętnicy wieńcowej, arytmii komorowej, wszczepialnego kardiowertera - defibrylatora, rewaskularyzacji niekoronarnej lub amputacji chirurgicznej.

4.2.4.2 Subpopulacja chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m² - dane nieopublikowane

Charakterystyka subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m² była zbliżona do populacji całkowitej z badania DAPA-CKD, przy czym byli to pacjenci w bardziej zaawansowanym stadium choroby (większy odsetek chorych w stadium 3a i 3b w porównaniu do populacji całkowitej).

Tab. 18. Charakterystyka subpopulacji pacjentów z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m² w badaniu DAPA-CKD (dane nieopublikowane).

Parametr	Wartości, średnia (SE)	Źródło
Wiek (lata)	████████	badanie DAPA-CKD
Kobiety	████████	
BMI (kg/m ²)	████████	
Rasa: biała	████████	
Rasa: czarna	████████	
Rasa: inna	████████	
Palacze	████████	
Charakterystyka kliniczna		
PChN 1	████████	badanie DAPA-CKD
PChN 2	████████	
PChN 3a	████████	
PChN 3b	████████	
PChN 4	████████	
PChN 5 (przed RRT)	████████	
Dializa	████████	
Przeszczep	████████	
ACR: 30-300 mg/g	████████	
ACR: ≥ 300 mg/g	████████	

Parametr	Wartości, średnia (SE)	Źródło
Cukrzyca typu 2	████████	
KZN	████████	
ACEI	████████	
ARB	████████	
MRA	████████	
Diuretyki	████████	
Potas	████████	
Ciśnienie skurczowe	████████	
Hemoglobina	████████	
Dane z wywiadu		
Niewydolność serca	████████	badanie DAPA-CKD
Zawał serca	████████	
Udar	████████	

ACEI - stosowanie leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny; ARB - stosowanie leków z grupy antagonistów receptora angiotensynowego; BMI - wskaźnik masy ciała; KZN - kłębuszkowe zapalenie nerek; MRA - stosowanie leków z grupy antagonistów receptora mineralokortykoidowego; PChN - przelekta choroba nerek; RRT - terapia nerkozastępcza (ang. *renal replacement therapy*).

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu klinicznym włączonym do niniejszego opracowania.

Tab. 19. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
DAPA-CKD [^]	<ul style="list-style-type: none"> złożony nerkowy punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR (potwierdzona drugim pomiarem kreatyniny w surowicy co najmniej 28 dni później), rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek* lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych 	<ul style="list-style-type: none"> złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR (potwierdzona drugim pomiarem kreatyniny w surowicy co najmniej 28 dni później), rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek (utrzymujący się eGFR < 15 ml/min/1,73 m² lub konieczność przewlekłej dializy lub przeszczep nerki) lub zgon z przyczyn nerkowych; hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej; zgon niezależnie od przyczyny; <p>Eksploracyjne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> którakolwiek ze składowych złożonych punktów końcowych;

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • złożony punkt końcowy: przewlekła dializa, przeszczep nerki lub zgon z przyczyn nerkowych; • $\geq 40\%$ redukcja eGFR; • $\geq 30\%$ redukcja eGFR; • zmiana eGFR; • odsetek pacjentów z eGFR > 40 ml/min/1,73 m² na początku badania, którzy osiągnęli stadium 4 PChN; • zmiana ACR; • stężenie potasu w surowicy $> 6,0$ mmol/l, $> 5,5$ mmol/l, $< 3,5$ mmol/l lub $< 3,0$ mmol/l; • podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy (w porównaniu z ostatnim pomiarem przez laboratorium centralne); • odsetek pacjentów bez cukrzycy na początku badania, z nowym rozpoznaniem cukrzycy typu 2 w trakcie badania; • zmiana HbA1c; • złożony punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego, udar lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; • hospitalizacja z powodu HF; • zawał mięśnia sercowego zakończony lub niezakończony zgonem; • udar zakończony lub niezakończony zgonem; • jakość życia (EQ-5D-5L); • zdarzenia niepożądane.

ACR - wskaźnik albumina/kreatynina; eGFR - współczynnik przesączenia kłębuszkowego; HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*);

^ na podstawie publikacji Heerspink 2020b²⁶;

* schyłkową niewydolność nerek (ESRD, ang. *end stage renal disease*) zdefiniowano jako potrzeba podtrzymującej dializy (otrzewnowej lub hemodializy) przez co najmniej 28 dni i przeszczepienie nerki lub utrzymujący się eGFR < 15 ml/min/1,73 m² przez co najmniej 28 dni;

** zgon z przyczyn nerkowych zdefiniowano jako zgon z powodu schyłkowej niewydolności nerek (ESRD), gdy leczenie dializą zostało celowo wstrzymane (dializa nie została rozpoczęta lub została przerwana) z jakiegokolwiek powodu;

28-dniowy przedział czasowy jest uwzględniony w definicji punktu końcowego ESRD, aby uniknąć błędnej klasyfikacji ostrego uszkodzenia nerek (AKI) jako ESRD. Jeśli dializa została przerwana przed dniem 28. z powodu zgonu, nieżyteczności lub decyzji pacjenta o przerwaniu dializy, wówczas komitet zdecydował, czy potrzeba dializy była przewlekła i spełnia kryteria ESRD.

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia/badania

Przyczyny przerwania leczenia w badaniu DAPA-CKD oraz przyczyny przerwania badania przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 20. Przyczyny przerwania leczenia w badaniu DAPA-CKD.

Grupa	Populacja ITT, N	Przerwania leczenia, n (%)	Przyczyny przerwania leczenia, n (%)				
			Decyzja pacjenta	Zdarzenia niepożądane	Poważne odstępstwa od protokołu	Rozwinięcie specyficznych kryteriów wykluczenia	Inne
DAPA	2 149*	274 (13)	142 (7)	118 (5)	1 (<1)	0 (0)	13 (1)
PLA	2 149*	309 (14)	160 (7)	123 (6)	3 (<1)	3 (<1)	20 (1)

* 3 chorych w każdej z grup nie otrzymało leczenia.

Tab. 21. Przyczyny przerwania badania DAPA-CKD.

Grupa	Populacja ITT, N	Przerwanie badania, n (%)	Przyczyny przerwania badania, n (%)	
			Wycofanie zgody	Utrata z obserwacji
DAPA	2 152	10 (<1)	8 (<1)	2 (<1)
PLA	2 152	5 (<1)	3 (<1)	2 (<1)

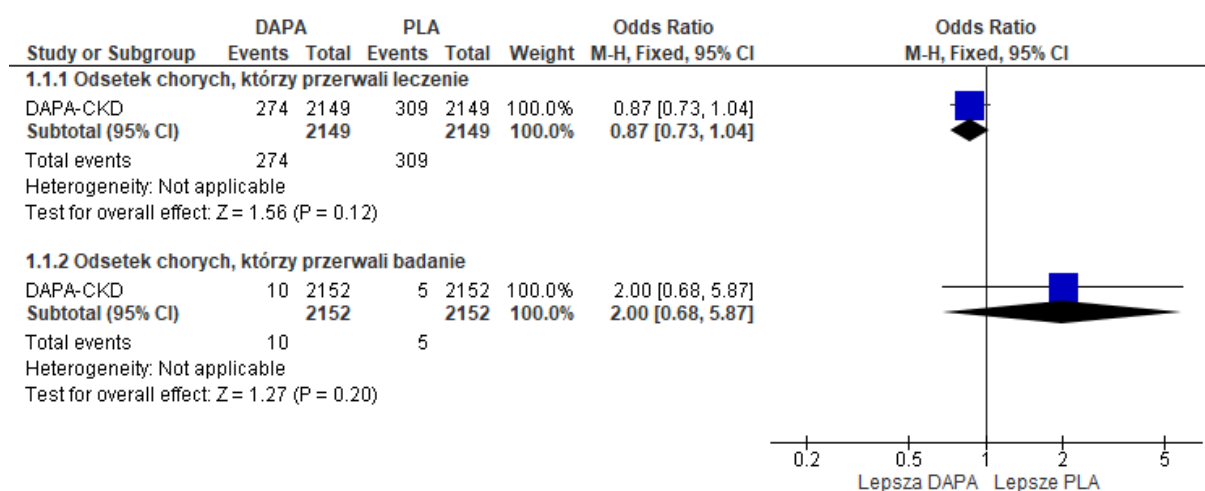
Odsetki chorych przerywających leczenie w grupach dapagliflozyny i placebo były porównywalne (OR=0,87 [95%CI: 0,73; 1,04], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; 0,004], p=ns; NNH_{2,4 roku}=na).

Obserwowano zbliżone częstości przerywania badania w grupach dapagliflozyny i placebo (OR=2,00 [95%CI: 0,68; 5,87], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,001; 0,01], p=ns; NNH_{2,4 roku}=na).

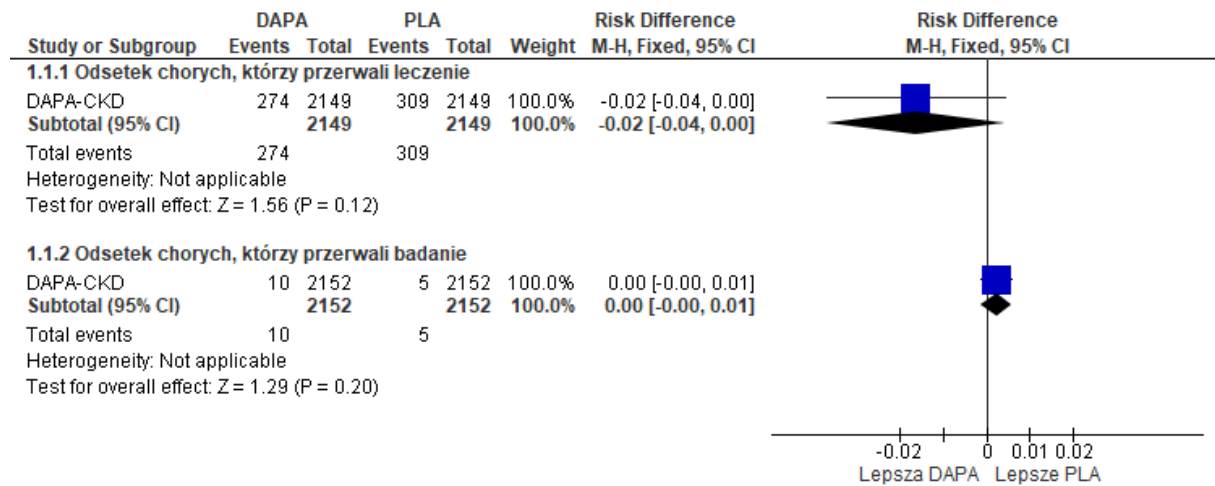
Tab. 22. Chorzy, którzy przegrali leczenie/badanie DAPA-CKD.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Przerwanie leczenia	2152/2152	0,87 [0,73; 1,04]	ns	-0,02 [-0,04; 0,004]	ns	na
Przerwanie badania	2152/2152	2,00 [0,68; 5,87]	ns	0,002 [-0,001; 0,01]	ns	na

Rys. 20. Chorzy, którzy przegrali leczenie/badanie DAPA-CKD (OR).



Rys. 21. Chorzy, którzy przerwali leczenie/badanie DAPA-CKD (RD).



4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych

Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu w celu odnalezienia zakończonych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w populacji dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek.

Wyszukiwania przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okna dialogowego wpisano słowo kluczowe: „dapagliflozin and chronic kidney disease”.

Tab. 23. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 21.11.2022 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT03036150	A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD)	Badanie DAPA-CKD włączone do przeglądu
NCT03190694	A Study to Assess the Renoprotective Effects of the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin in Non-Diabetic Patients With Proteinuria: a Randomized Double Blind 6-Weeks Cross-Over Trial (DIAMOND)	Badanie DIAMOND włączone do analizy w ramach dodatkowych dowodów naukowych
Pozostałe badania		
NCT04595370	A Phase 2b, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Centre Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Oral AZD9977 and Dapagliflozin Treatment in Patients With Heart Failure With Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) Below 55% and Chronic Kidney Disease (MIRACLE)	Brak oceny twardych punktów końcowych, brak wyników badania
NCT04724837	A Phase 2b Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Dose-Ranging Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Zibotentan and Dapagliflozin in Patients With Chronic Kidney Disease With Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) Between 20 and 60 mL/Min/1.73 m ² (ZENITH-CKD)	Brak oceny twardych punktów końcowych, brak wyników badania
NCT04794517	Evaluating the Short-term Renal and Systemic Effects of Dapagliflozin in Non-diabetic Patients With Stage IV CKD at Risk of ESKD Because of Severe Renal Insufficiency and Persistent Proteinuria: A Prospective, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Cross-over Study (ADAPT)	Brak oceny twardych punktów końcowych, brak wyników badania
NCT04764097	A Multi-centre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial to Determine the Effect of Dapagliflozin 10mg Once Daily on Cardiovascular Outcomes in Haemodialysis for Patients With End Stage Renal Disease (ESRD) (DECODED)	Chorzy ze schyłkową chorobą nerek, brak wyników badania

Tab. 24. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 21.11.2022 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
2016-003896-24	A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD)	Badanie DAPA-CKD włączone do przeglądu
2015-002676-24	An exploratory Phase II/III, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel design study to evaluate the efficacy, safety and pharmacodynamics of dapagliflozin and dapagliflozin in combination with saxagliptin in CKD3 patients with type 2 diabetes mellitus and albuminuria treated with ACEI or ARB (DELIGHT)	Badanie DELIGHT włączone do analizy w ramach dodatkowych dowodów naukowych
2017-001090-16	A Study to Assess the Renoprotective Effects of the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin in Non-Diabetic Patients With Proteinuria: a Randomized Double Blind 6-Weeks Cross-Over Trial (DIAMOND)	Badanie DIAMOND włączone do analizy w ramach dodatkowych dowodów naukowych
Pozostałe badania		
2014-000157-37	A study to assess the anti-albuminuric effects and variability in response to dapagliflozin in subjects with type 2 diabetes	Brak oceny twardych punktów końcowych, brak wyników badania, chorzy z cukrzycą typu 2 i albuminurią 100-3500 mg/g
2016-002961-79	An Open Label, Phase IV, Mechanistic, Three-Arm Study to Evaluate the Natriuretic Effect of 2-Week Dapagliflozin treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Either Preserved or Impaired Renal Function and Non Diabetics with Impaired Renal Function (DAPASALT)	Brak oceny twardych punktów końcowych, brak wyników badania
2017-004641-25	Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation (ROTATE-3)	Brak oceny twardych punktów końcowych, brak wyników badania
2020-002263-54	A Phase 2b Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Centre, Dose-Ranging Study of AZD5718 in Participants with Proteinuric Chronic Kidney Disease (FLAIR)	Brak oceny twardych punktów końcowych, brak wyników badania
2020-003126-23	A phase 2b, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, study to evaluate efficacy, safety and tolerability of oral AZD9977 and dapagliflozin treatment in patients with heart failure with left ventricular ejection fraction (LVEF) < 55% and chronic kidney disease (MIRACLE)	Brak oceny twardych punktów końcowych, brak wyników badania

5 Subpopulacja chorych z ACR 30-199 mg/g

Poniżej przedstawiono odniesienia do dowodów klinicznych dla subpopulacji chorych z ACR 30-199 mg/g, stanowiącej wnioskowane rozszerzenie aktualnego nefrologicznego wskazania refundacyjnego dla dapagliflozyny.

Analiza skuteczności u chorych z wyjściowym UACR 30-200 mg/g:

1. Analiza *post hoc* z badania DAPA-CKD (Heerspink 2022) - **rozdz. 6.3.**
2. Ekstrapolacja wyników badania DAPA-CKD na chorych z wyjściowym UACR <200 mg/g z wykorzystaniem regresji Poissona (Davis 2022) - **rozdz. 6.4.1.**

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
4. Wyniki badania DECLARE-TIMI 58 (publikacje pełnotekstowe) - **rozdz. 8.1.1.4 i 8.1.1.5.**

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
7. Wyniki badania efektywności praktycznej OPTIMISE-CKD (Tangri 2022) - **rozdz. 9.1.**

Analiza bezpieczeństwa u chorych z wyjściowym UACR 30-200 mg/g:

1. Analiza *post hoc* z badania DAPA-CKD (Heerspink 2022) - **rozdz. 7.3.**

6 Analiza skuteczności

Ocenę skuteczności dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego - DAPA-CKD.

W analizie skuteczności uwzględniono następujące punkty końcowe:

- złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych;
- $\geq 50\%$ redukcja eGFR;
- schyłkowa niewydolność nerek;
- $eGFR < 15$ ml/min/1,73 m²;
- długoterminowa dializoterapia;
- przeszczep nerki;
- przeszczep nerki lub długoterminowa dializoterapia;
- zgon z przyczyn nerkowych;
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych;
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca;
- zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe;
- zgon niezależnie od przyczyny;
- nagłe pogorszenie czynności nerek;
- regresja i progresja wskaźnika ACR;
- zmiana eGFR;
- zmiana wskaźnika ACR;
- zmiana ciśnienia krwi.

Dapagliflozyna jest lekiem o pierwotnym wskazaniu do leczenia cukrzycy typu 2, dodatkowo cukrzyca typu 2 występowała u większości (67,5%) chorych z badania DAPA-CKD. W związku z tym, oprócz analiz w populacji całkowitej z badania, pokazano również porównania w subpopulacjach chorych z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy typu 2, celem wykazania skuteczności leku również u chorych bez cukrzycy.

W rozdz. 6.2 przedstawiono analizy dla subpopulacji chorych z $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m² na podstawie nieopublikowanych analiz dostarczonych przez Wnioskodawcę. Dodatkowo, mając na uwadze wnioskowane rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego, przedstawiono najnowszą analizę *post hoc* z badania przeprowadzoną u chorych z mikroalbuminurią (rozdz. 6.3) oraz wyniki ekstrapolacji wyników DAPA-CKD na populację chorych z wyjściowym UACR < 200 mg/g (rozdz. 6.4).

Analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono na danych 4 304 pacjentów randomizowanych. W ramach analizy skuteczności nie analizowano wyników w wybranych subpopulacjach chorych przedstawionych w publikacjach McMurray 2021 (chorzy z chorobą sercowo-naczyniową i bez), Wheeler 2021 (chorzy z nefropatią IgA), Persson 2021 (subpopulacje w zależności od wyjściowego poziomu glukozy: normalny, stan przedcukrzycowy, cukrzyca), Chertow 2021 (chorzy w stadium 4 z eGFR <30 ml/min/1,73 m²), McMurray 2021 (chorzy z niewydolnością serca), Chertow 2022 (subpopulacje w zależności od BMI), Provenzano 2022 (subpopulacje w zależności od stosowania MRA), Vart 2022 (wyniki w zależności od regionu geograficznego), Waijer 2022 (wyniki w zależności od grupy ryzyka) oraz Wheeler 2022 (chorzy z ogniskowym segmentalnym stwardnieniem kłębuszków nerkowych) włączonych do przeglądu.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*.

Tab. 25. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA.

Punkt końcowy	DAPA (N=2 152)		PLA (N=2 152)		HR [95%CI]	p
	n (%)	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	n (%)	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: ≥50% redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV	197 (9,2)	4,6	312 (14,5)	7,5	0,61 [0,51; 0,72]	<0,001
≥50% redukcja eGFR	112 (5,2)	2,6	201 (9,3)	4,8	0,53 [0,42; 0,67]	<0,05
Schyłkowa niewydolność nerek	109 (5,1)	2,5	161 (7,5)	3,8	0,64 [0,50; 0,82]	<0,05
eGFR<15 ml/min/1,73 m ²	84 (3,9)	1,9	120 (5,6)	2,8	0,67 [0,51; 0,88]	<0,05
Długoterminowa dializoterapia	68 (3,2)	1,5	99 (4,6)	2,2	0,66 [0,48; 0,90]	<0,05
Przeszczep nerki	3 (0,1)	0,1	8 (0,4)	0,2	-	-
Przeszczep nerki lub długoterminowa dializoterapia	69 (3,2)	-	100 (4,6)	-	0,66 [0,49; 0,90]	<0,05
Zgon z przyczyn nerkowych	2 (0,1)	<0,1	6 (0,3)	0,1	0,35 [0,07; 1,73]	ns
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych*	65 (3,0)	1,4	80 (3,7)	1,7	0,81 [0,58; 1,12]	ns
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych**	41 (1,9)	0,9	50 (2,3)	1,1	0,82 [0,54; 1,24]	ns
- nagły zgon z przyczyn sercowych	24 (1,1)	0,5	27 (1,3)	0,6	0,89 [0,52; 1,55]	ns
- niewydolność serca	3 (0,1)	0,1	11 (0,5)	0,2	0,27 [0,08; 0,98]	<0,05
- ostry zawał mięśnia sercowego	6 (0,3)	0,1	5 (0,2)	0,1	1,21 [0,37; 3,96]	ns
- udar	5 (0,2)	0,1	5 (0,2)	0,1	1,00 [0,29; 3,47]	ns
- inne przyczyny sercowo-naczyniowe***	3 (0,1)	-	2 (0,1)	-	-	-
- nieokreślona przyczyna [#]	24 (1,1)	0,5	30 (1,4)	0,6	0,80 [0,47; 1,38]	ns
Drugorzędowe punkty końcowe						
≥50% redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych	142 (6,6)	3,3	243 (11,3)	5,8	0,56 [0,45; 0,68]	<0,001
Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF	100 (4,6)	2,2	138 (6,4)	3,0	0,71 [0,55; 0,92]	0,009

Punkt końcowy	DAPA (N=2 152)		PLA (N=2 152)		HR [95%CI]	p
	n (%)	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	n (%)	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		
Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe	36 (1,7)	0,8	66 (3,1)	1,4	0,54 [0,36; 0,82]	0,003
- infekcja, w tym sepsa	18 (0,8)	0,4	28 (1,3)	0,6	0,64 [0,36; 1,16]	ns
- nowotwór	8 (0,4)	0,2	19 (0,9)	0,4	0,42 [0,19; 0,97]	<0,05
- niewydolność oddechowa	3 (0,1)	-	1 (0,0)	-	-	-
- żołądkowo-jelitowe	2 (0,1)	-	2 (0,1)	-	-	-
- wątrobowo-żółciowe	0 (0,0)	-	3 (0,1)	-	-	-
- krwotok (inny niż CV/udar)	0 (0,0)	-	4 (0,2)	-	-	-
- uraz	3 (0,1)	-	1 (0,0)	-	-	-
- inne nie-CV***	0 (0,0)	-	2 (0,0)	-	-	-
Zgon niezależnie od przyczyny	101 (4,7)	2,2	146 (6,8)	3,1	0,69 [0,53; 0,88]	0,004
Nagłe pogorszenie czynności nerek ^{##}	63 (2,9)	1,4	91 (4,2)	2,0	0,68 [0,49; 0,94]	0,02
Regresja do ACR <300 mg/g	638/1913 (33,4)	33,4	424/1947 (21,8)	21,8	1,81 [1,60; 2,05]	<0,05
- chorzy z cukrzycą typu 2	464/1288 ()	36,0	282/1310 ()	21,5	2,06 [1,78; 2,39]	<0,05
- chorzy bez cukrzycy typu 2	174/625 ()	27,8	142/637 ()	22,3	1,33 [1,07; 1,66]	<0,05
Progresja do ACR ≥3000 mg/g	95/1909 (5,0)	5,0	215/1911 (11,3)	11,3	0,41 [0,32; 0,52]	<0,05
- chorzy z cukrzycą typu 2	71/1251 ()	5,7	169/1251 ()	13,5	0,39 [0,29; 0,51]	<0,05
- chorzy bez cukrzycy typu 2	24/658 ()	3,6	46/660 ()	7,0	0,50 [0,30; 0,82]	<0,05

ACR - wskaźnik albumina/kreatynina; CV - sercowo-naczyniowy; eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; HF - niewydolność serca.

* w tym zgony z przyczyn nieokreślonych (założono, że zgon z przyczyn nieokreślonych był spowodowany zdarzeniem CV); ** bez zgonów z przyczyn nieokreślonych; *** w tym zdarzenia z udziałem 1 pacjenta; # w publikacji Heerspink 2020 założono, że zgon z przyczyn nieokreślonych był spowodowany zdarzeniem CV; ## co najmniej podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi w ciągu 100 dni [mediana].

6.1 Populacja całkowita z badania DAPA-CKD

6.1.1 Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV

W badaniu DAPA-CKD wykazano 39% redukcję ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego ($\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych) w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo (HR=0,61 [95%CI: 0,51; 0,72], $p < 0,001$).

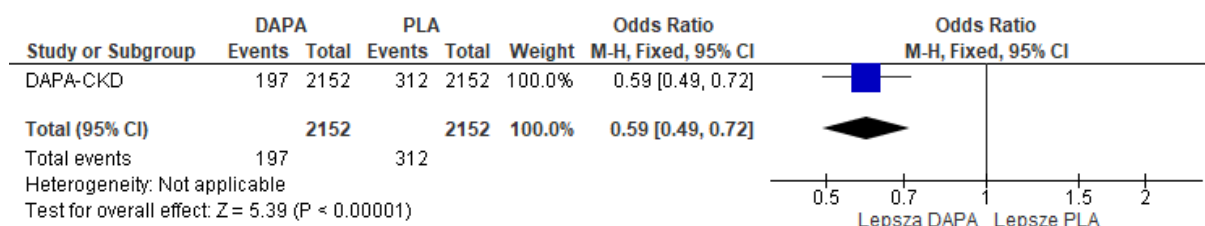
Pierwszorzędowy punkt końcowy raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością u chorych leczonych dapagliflozyną w porównaniu do chorych leczonych placebo (OR=0,59 [95%CI: 0,49; 0,72], $p < 0,00001$; RD=-0,05 [95%CI: -0,07; -0,03], $p < 0,00001$; NNT_{2,4 roku}=19 [95%CI: 14; 30]).

Tab. 26. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV.

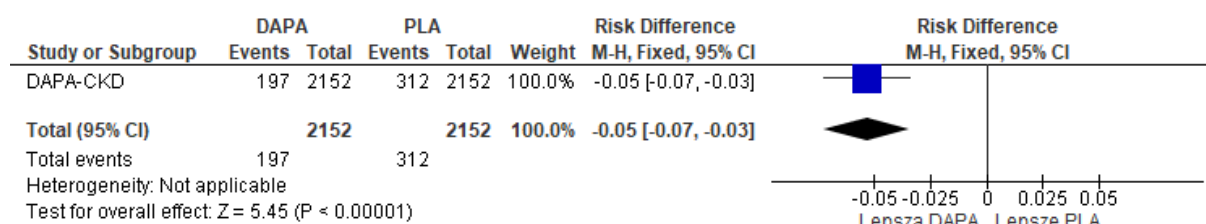
Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI], p	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
$\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV	2152 / 2152	0,61 [0,51; 0,72], $p < 0,001$	0,59 [0,49; 0,72]	$< 0,00001$	-0,05 [-0,07; -0,03]	$< 0,00001$	19 [14; 30]

eGFR - współczynnik przesączenia kłębuszkowego; ESRD - schyłkowa niewydolność nerek; CV - sercowo-naczyniowy.

Rys. 22. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV (OR).

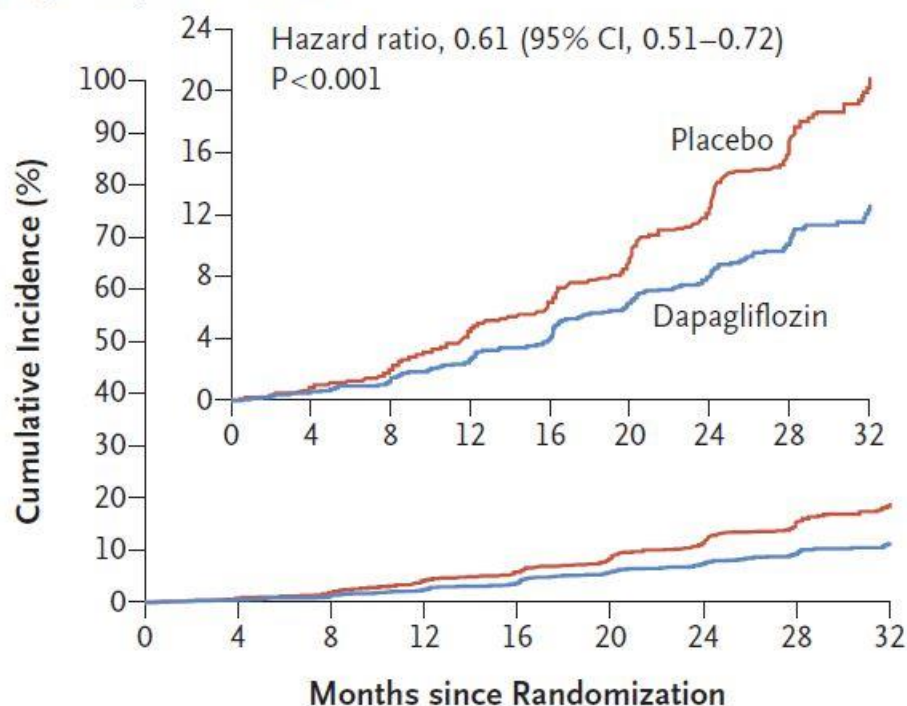


Rys. 23. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwińnięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV (RD).



Rys. 24. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwińnięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV (HR).²⁴

A Primary Composite Outcome



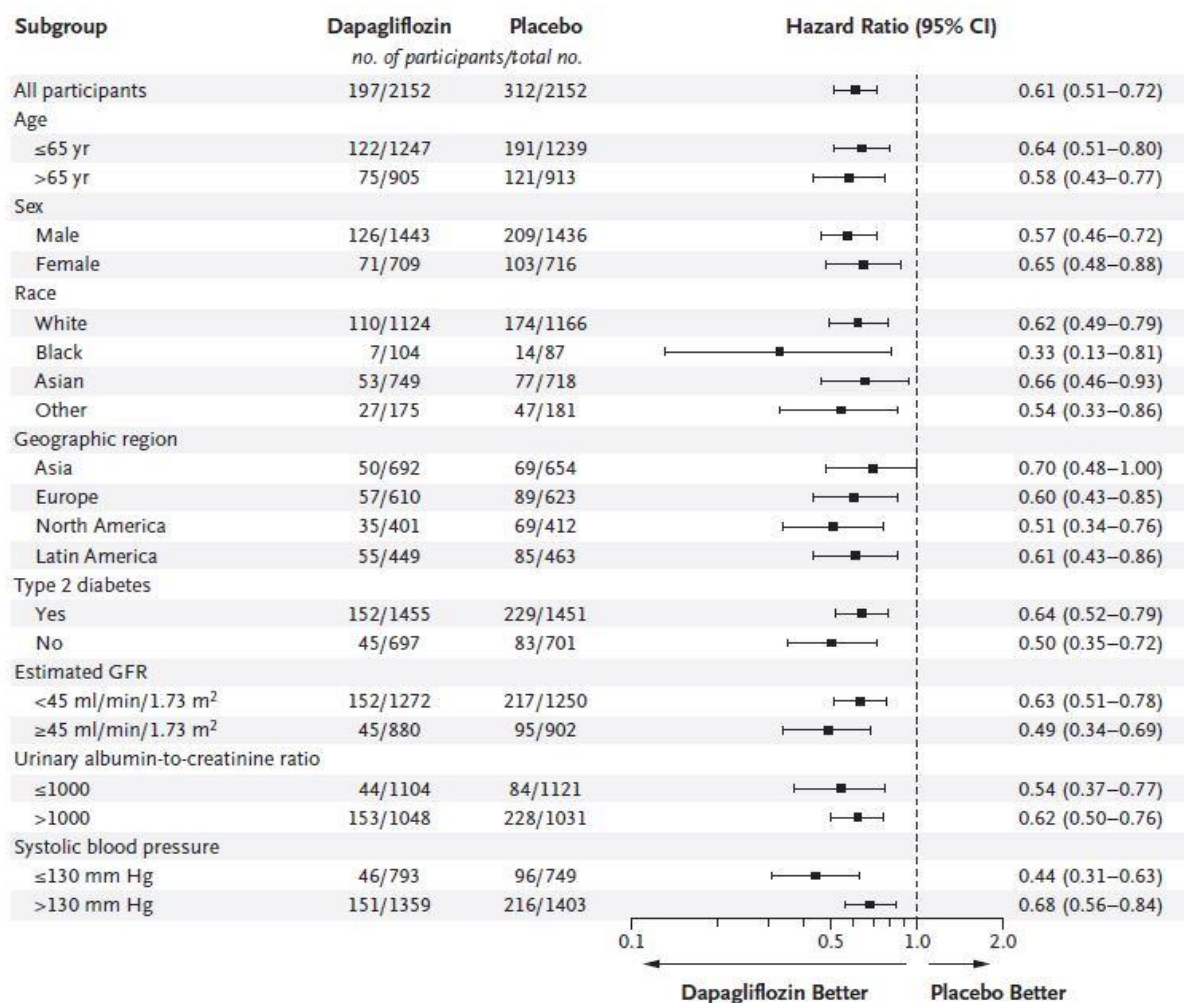
No. at Risk

Placebo	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270
Dapagliflozin	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309

W badaniu DAPA-CKD przeprowadzono ocenę pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwińnięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV również w podgrupach chorych w zależności od m. in. wieku (≤ 65 lat, > 65 lat), płci (męska, żeńska), współwystępowania cukrzycy typu 2 (tak, nie), eGFR (< 45 ml/min/1,73 m², ≥ 45 ml/min/1,73 m²) czy ACR (≤ 1000 mg/g, > 1000 mg/g).

Zgodnie z wynikami badania DAPA-CKD, współistnienie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek nie miało znacznego wpływu na skuteczność dapagliflozyny w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, co świadczy o skuteczności analizowanego leku nie tylko w populacji chorych z cukrzycą typu 2 - u chorych z cukrzycą typu 2 redukcja ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo była numerycznie nawet niższa (HR=0,64 [95% CI: 0,52; 0,79]), niż u chorych bez cukrzycy typu 2 (HR=0,50 [95% CI: 0,35; 0,72]).

Rys. 25. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV, analiza podgrup (HR).²⁴



Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV - analiza liczby zdarzeń

W ramieniu dapagliflozyny obserwowano mniej zdarzeń na 100 pacjento-lat zdefiniowanych w ramach pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego ($\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV) niż w ramieniu placebo, ale wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (IRD=-0,03 [95%CI: -0,10; 0,04], p=ns; IRR=0,61 [95%CI: 0,19; 1,96], p=ns).

Tab. 27. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
$\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV	4,6	7,5	-0,03 (0,03) [-0,10; 0,04]	ns	0,61 (0,59) [0,19; 1,96]	ns

eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; ESRD - schyłkowa niewydolność nerek; CV - sercowo-naczyniowy; * założenie o rozkładzie normalnym.

6.1.2 $\geq 50\%$ redukcja eGFR

Stosowanie dapagliflozyny w badaniu DAPA-CKD związane było z 47% zmniejszeniem ryzyka $\geq 50\%$ redukcji eGFR w porównaniu ze stosowaniem placebo (HR=0,53 [95%CI: 0,42; 0,67], $p < 0,05$).

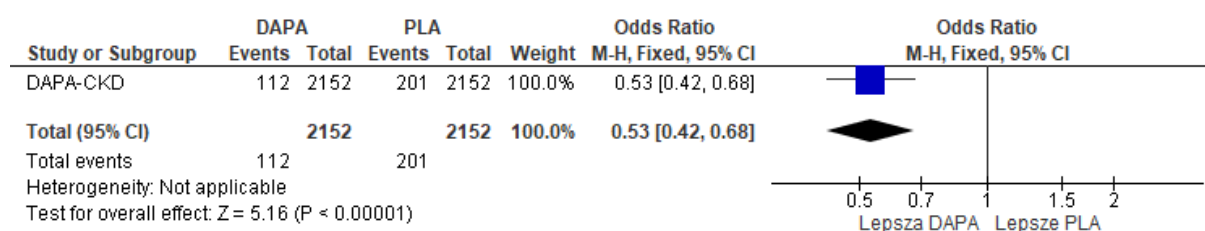
Obserwowano istotnie statystycznie mniejsze odsetki chorych, u których wystąpiła $\geq 50\%$ redukcja eGFR, w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo (OR=0,53 [95%CI: 0,42; 0,68], $p < 0,00001$; RD=-0,04 [95%CI: -0,06; -0,03], $p < 0,00001$; NNT_{2,4 roku}=25 [95%CI: 18; 39]).

Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR.

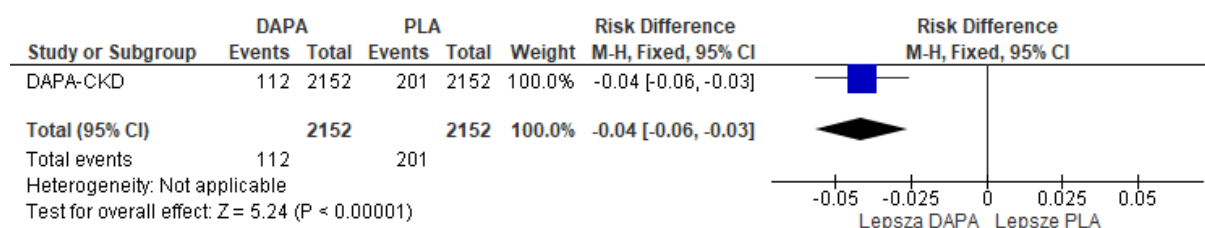
Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI], p	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
$\geq 50\%$ redukcja eGFR	2152/2152	0,53 [0,42; 0,67], $< 0,05$	0,53 [0,42; 0,68]	$< 0,00001$	-0,04 [-0,06; -0,03]	$< 0,00001$	25 [18; 39]

eGFR - współczynnik przesączenia kłębuszkowego.

Rys. 26. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR (OR).



Rys. 27. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR (RD).



Zgodnie z wynikami badania DAPA-CKD, współistnienie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek nie miało znacznego wpływu na skuteczność dapagliflozyny w zakresie $\geq 50\%$ redukcji eGFR, co świadczy o skuteczności analizowanego leku nie tylko w populacji chorych z cukrzycą typu 2 - u chorych z cukrzycą typu 2 redukcja ryzyka wystąpienia $\geq 50\%$ redukcji eGFR w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo była numerycznie nawet niższa (HR=0,55 [95% CI: 0,42; 0,72]), niż u chorych bez cukrzycy typu 2 (HR=0,49 [95% CI: 0,32; 0,75]).

$\geq 50\%$ redukcja eGFR - analiza liczby zdarzeń

U chorych leczonych dapagliflozyną obserwowano mniej zdarzeń $\geq 50\%$ redukcji eGFR na 100 pacjento-lat niż u chorych leczonych placebo, ale wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (IRD=-0,02 [95%CI: -0,08; 0,03], $p = ns$; IRR=0,54 [95%CI: 0,12; 2,45], $p = ns$).

Tab. 29. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
$\geq 50\%$ redukcja eGFR	2,6	4,8	-0,02 (0,03) [-0,08; 0,03]	ns	0,54 (0,77) [0,12; 2,45]	ns

eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; * założenie o rozkładzie normalnym.

6.1.3 Schyłkowa niewydolność nerek

Wykazano 36% redukcję ryzyka rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek u chorych leczonych dapagliflozyną w porównaniu do chorych leczonych placebo (HR=0,64 [95%CI: 0,50; 0,82], $p<0,05$). Stosowanie dapagliflozyny związane było również z 33% redukcją ryzyka osiągnięcia eGFR<15 ml/min/1,73 m² (HR=0,67 [95%CI: 0,51; 0,88], $p<0,05$), 34% redukcją ryzyka długoterminowej dializoterapii (HR=0,66 [95%CI: 0,48; 0,90], $p<0,05$) oraz 34% redukcją ryzyka przeszczepu nerki lub długoterminowej dializoterapii (HR=0,66 [95%CI: 0,49; 0,90], $p<0,05$).

W grupie dapagliflozyny obserwowano istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie placebo odsetki chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (OR=0,66 [95%CI: 0,51; 0,85], $p=0,001$; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,01], $p=0,001$; NNT_{2,4 roku}=42 [95%CI: 26; 104]), eGFR<15 ml/min/1,73 m² (OR=0,69 [95%CI: 0,52; 0,92], $p=0,01$; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,004], $p=0,01$; NNT_{2,4 roku}=60 [95%CI: 34; 248]), długoterminową dializoterapią (OR=0,68 [95%CI: 0,49; 0,93], $p=0,01$; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; -0,003], $p=0,01$; NNT_{2,4 roku}=70 [95%CI: 39; 348]), przeszczepem nerki (OR=0,37 [95%CI: 0,10; 1,41], $p=ns$; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,001], $p=ns$; NNT_{2,4 roku}=431 [95%CI: 1444; 188]) oraz przeszczepem nerki lub długoterminową dializoterapią (OR=0,68 [95%CI: 0,50; 0,93], $p=0,02$; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; -0,003], $p=0,01$; NNT_{2,4 roku}=70 [95%CI: 39; 357]).

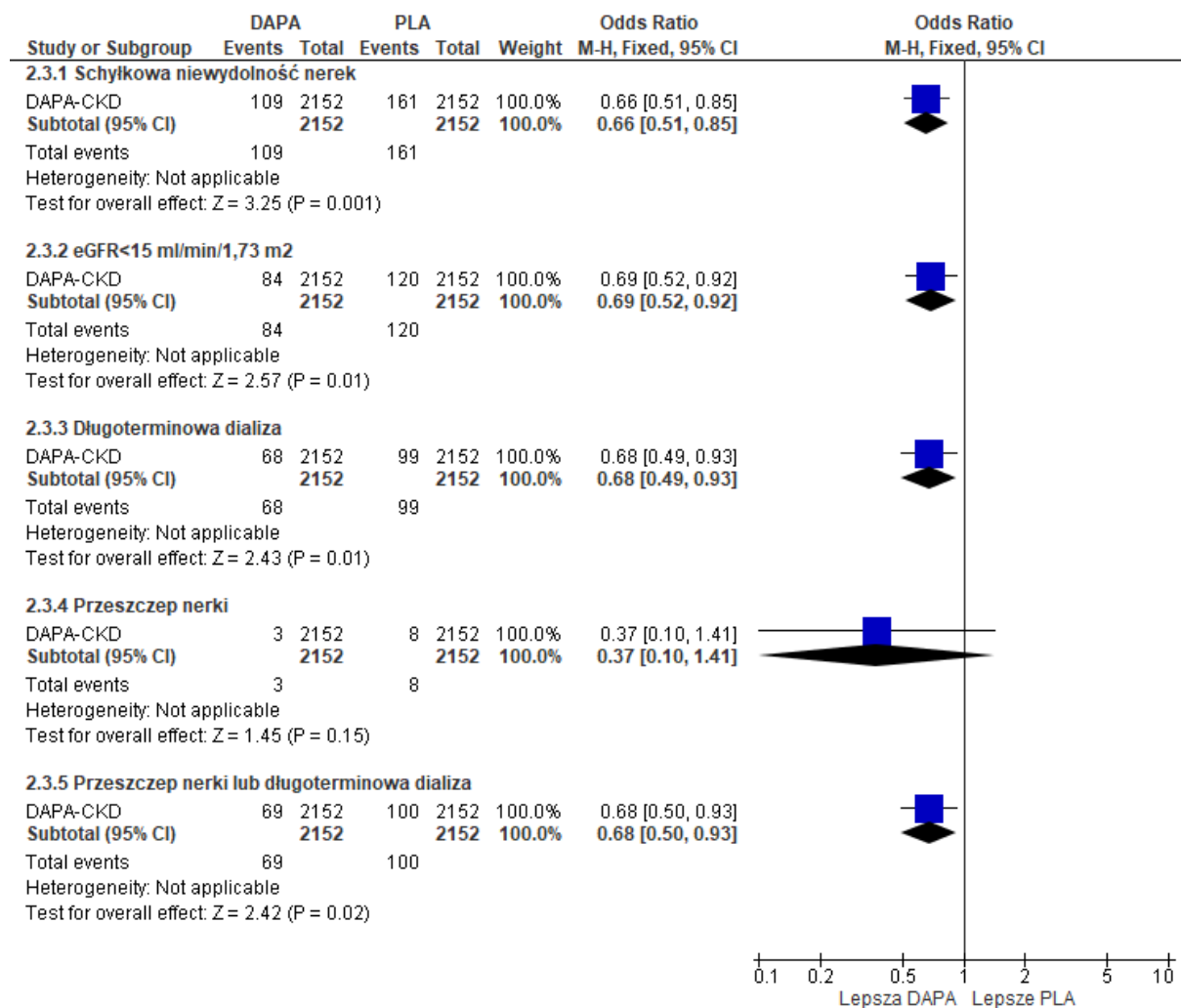
Tab. 30. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Schyłkowa niewydolność nerek.

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI], p	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Schyłkowa niewydolność nerek	2152 / 2152	0,64 [0,50; 0,82], <0,05	0,66 [0,51; 0,85]	0,001	-0,02 [-0,04; -0,01]	0,001	42 [26; 104]
eGFR<15 ml/min/1,73 m ²	2152 / 2152	0,67 [0,51; 0,88], <0,05	0,69 [0,52; 0,92]	0,01	-0,02 [-0,03; -0,004]	0,01	60 [34; 248]
Długoterminowa dializoterapia	2152 / 2152	0,66 [0,48; 0,90], <0,05	0,68 [0,49; 0,93]	0,01	-0,01 [-0,03; -0,003]	0,01	70 [39; 348]
Przeszczep nerki	2152 / 2152	-	0,37 [0,10; 1,41]	ns	-0,002 [-0,01; 0,001]	ns	431 [1444; 188]

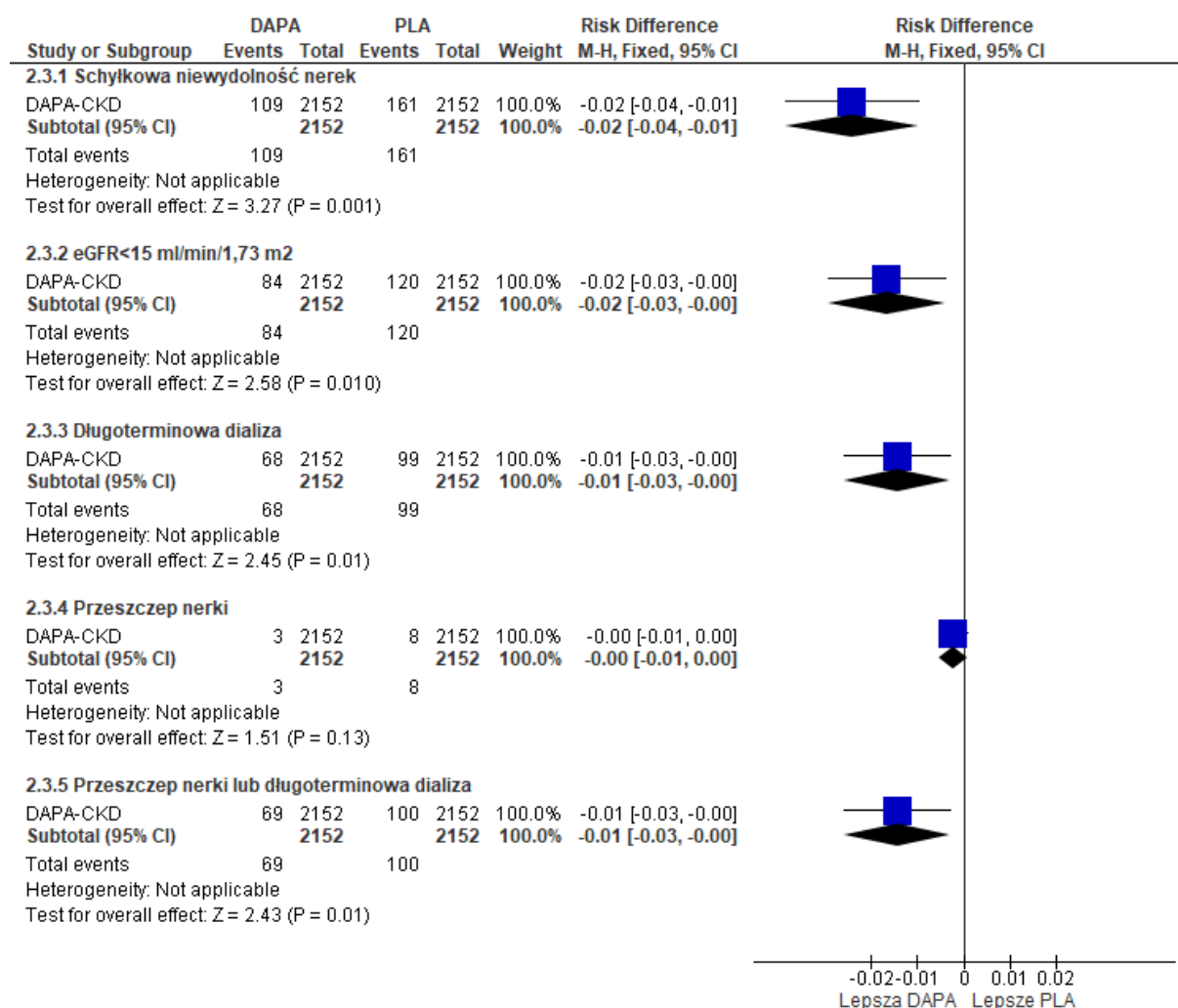
Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI], p	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Przeszczep nerki lub długoterminowa dializoterapia	2152 / 2152	0,66 [0,49; 0,90], <0,05	0,68 [0,50; 0,93]	0,02	-0,01 [-0,03; -0,003]	0,01	70 [39; 357]

eGFR - współczynnik przesączenia kłębuszkowego.

Rys. 28. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Schyłkowa niewydolność nerek (OR).



Rys. 29. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Schyłkowa niewydolność nerek (RD).



Zgodnie z wynikami badania DAPA-CKD, współistnienie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek nie miało znacznego wpływu na skuteczność dapagliflozyny w zakresie schyłkowej niewydolności nerek, co świadczy o skuteczności analizowanego leku nie tylko w populacji chorych z cukrzycą typu 2 - u chorych z cukrzycą typu 2 redukcja ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek, eGFR <15 ml/min/1,73 m² i przewlekłej dializoterapii w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo była numerycznie nawet niższa (odpowiednio: HR=0,69 [95% CI: 0,51; 0,92], HR=0,73 [95% CI: 0,52; 1,03] i HR=0,68 [95% CI: 0,47; 0,98]), niż u chorych bez cukrzycy typu 2 (odpowiednio: HR=0,56 [95% CI: 0,36; 0,87], HR=0,56 [95% CI: 0,35; 0,91] i HR=0,62 [95% CI: 0,36; 1,09]).

Schyłkowa niewydolność nerek - analiza liczby zdarzeń

Liczby zdarzeń na 100 pacjento-lat schyłkowej niewydolności nerek, osiągnięcia eGFR<15 ml/min/1,73 m², długoterminowej dializoterapii oraz przeszczepu nerki były mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo, jednak wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (schyłkowa niewydolność nerek: IRD=-0,01 [95%CI: -0,06; 0,04], p=ns; IRR=0,66 [95%CI: 0,13; 3,25], p=ns; eGFR<15 ml/min/1,73 m²: IRD=-0,01 [95%CI: -0,05; 0,03], p=ns; IRR=0,68 [95%CI: 0,11; 4,28], p=ns; długoterminowa dializoterapia: IRD=-0,01 [95%CI: -0,04;

0,03], p=ns; IRR=0,68 [95%CI: 0,09; 5,43], p=ns; przeszczep nerki: IRD=-0,001 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; IRR=0,50 [95%CI: 0,0003; 990,06], p=ns).

Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Schyłkowa niewydolność nerek - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Schyłkowa niewydolność nerek	2,5	3,8	-0,01 (0,03) [-0,06; 0,04]	p=ns	0,66 (0,81) [0,13; 3,25]	p=ns
eGFR<15 ml/min/1,73 m ²	1,9	2,8	-0,01 (0,02) [-0,05; 0,03]	ns	0,68 (0,94) [0,11; 4,28]	ns
Długoterminowa dializoterapia	1,5	2,2	-0,01 (0,02) [-0,04; 0,03]	ns	0,68 (1,06) [0,09; 5,43]	ns
Przeszczep nerki	0,1	0,2	-0,001 (0,01) [-0,01; 0,01]	ns	0,50 (3,87) [0,0003; 990,06]	ns

eGFR - współczynnik przesączenia kłębuszkowego; * założenie o rozkładzie normalnym.

6.1.4 Zgon z przyczyn nerkowych

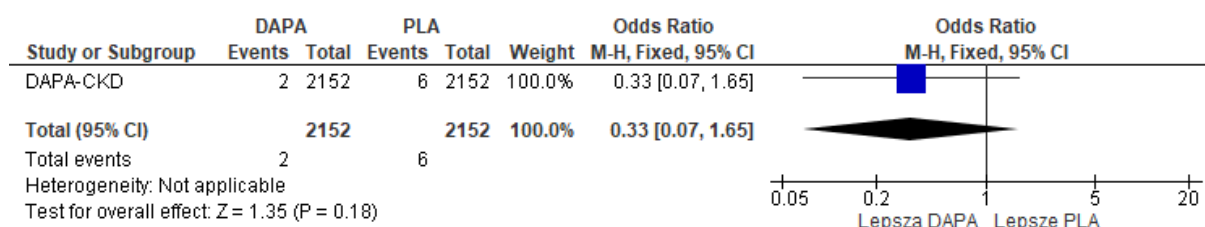
Wykazano 65% redukcję ryzyka zgonu z przyczyn nerkowych w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo, jednak wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (HR=0,35 [95%CI: 0,07; 1,73], p=ns).

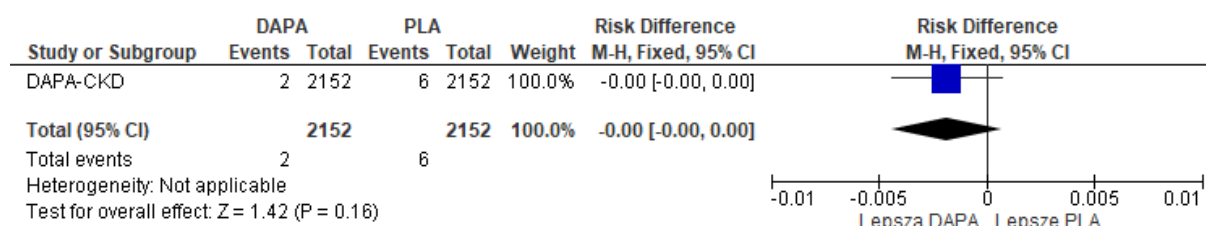
Częstości występowania zgonu z przyczyn nerkowych były mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo, jednak wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (OR=0,33 [95%CI: 0,07; 1,65], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,004; 0,001], p=ns; NNT_{2,4 roku}=na).

Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn nerkowych.

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zgon z przyczyn nerkowych	2152 / 2152	0,35 [0,07; 1,73], ns	0,33 [0,07; 1,65]	ns	-0,002 [-0,004; 0,001]	ns	na

Rys. 30. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn nerkowych (OR).



Rys. 31. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn nerkowych (RD).


Zgon z przyczyn nerkowych - analiza liczby zdarzeń

W grupie dapagliflozyny obserwowano mniej zdarzeń zgonu z przyczyn nerkowych na 100 pacjento-lat niż w grupie placebo, ale wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (IRD=-0,001 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns).

Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn nerkowych - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Zgon z przyczyn nerkowych	0,0	0,1	-0,001 (0,003) [-0,01; 0,01]	ns	-	-

* założenie o rozkładzie normalnym.

6.1.5 Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

Wykazano 19% redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (w tym zgony z nieokreślonej przyczyny) w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo, jednak wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (HR=0,81 [95%CI: 0,58; 1,12], p=ns). W grupie dapagliflozyny obserwowano mniejsze niż w grupie placebo częstości występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, jednak wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (OR=0,81 [95%CI: 0,58; 1,13], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,004], p=ns; NNT_{2,4 roku}=na). Podobne wyniki uzyskano przy wykluczeniu zgonów z nieokreślonej przyczyny.

Obserwowano istotną statystycznie 73% redukcję ryzyka zgonu z powodu niewydolności serca w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo (HR=0,27 [95% CI: 0,08; 0,98], p<0,05). W grupie dapagliflozyny obserwowano istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie placebo częstości występowania zgonu z powodu niewydolności serca (OR=0,27 [95%CI: 0,08; 0,98], p<0,05; RD=-0,004 [95%CI: -0,01; -0,0003], p<0,05; NNT_{2,4 roku}=269 [95% CI: 141; 3155]).

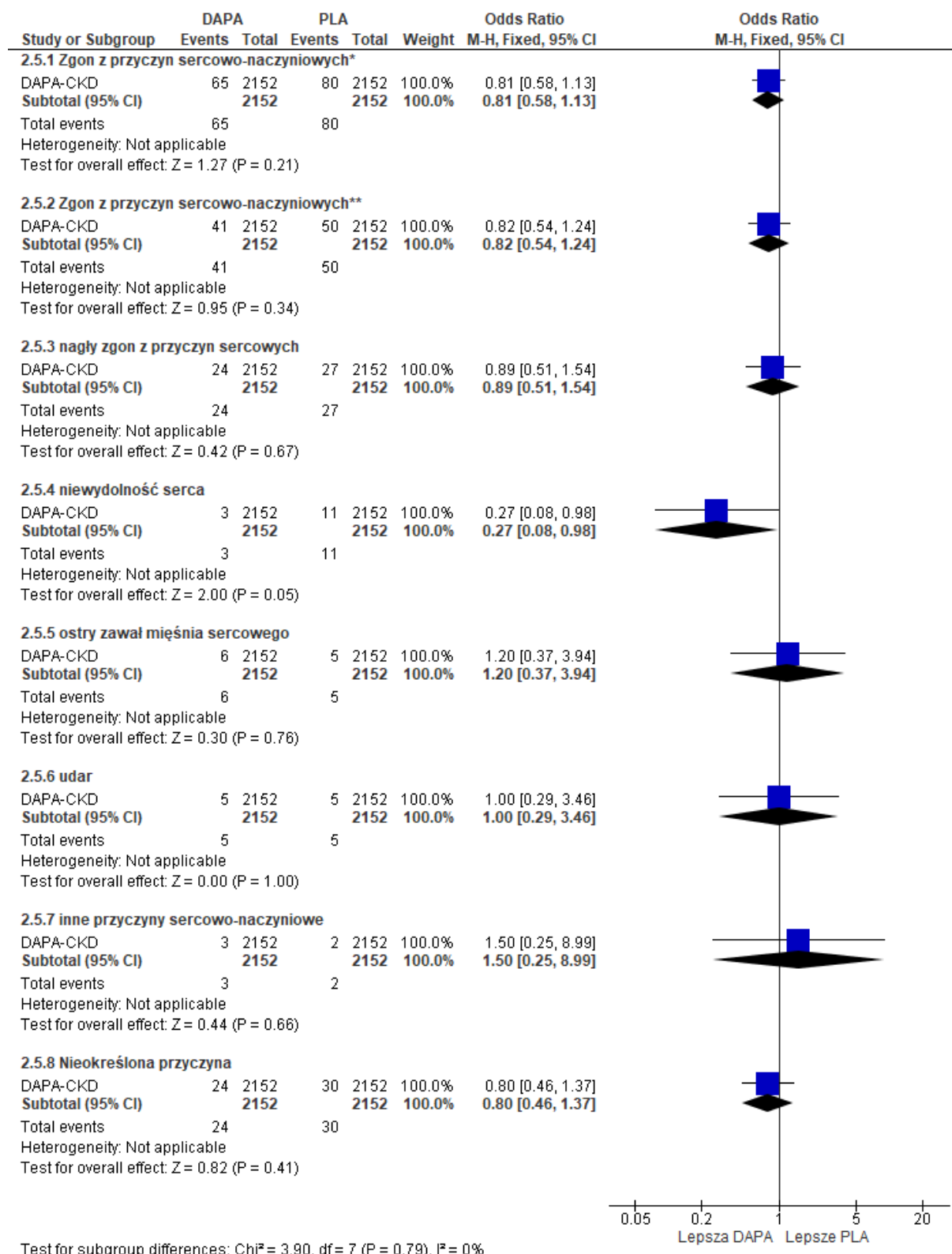
Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV.

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI], p	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zgon z przyczyn CV*	2152/2152	0,81 [0,58; 1,12], ns	0,81 [0,58; 1,13]	ns	-0;01 [-0;02; 0;004]	ns	na
Zgon z przyczyn CV**	2152/2152	0,82 [0,54; 1,24], ns	0,82 [0,54; 1,24]	ns	-0,004 [-0,01; 0,004]	ns	na

-nagły zgon z przyczyn sercowych	2152/ 2152	0,89 [0,52; 1,55], ns	0,89 [0,51; 1,54]	ns	-0,001 [- 0,01; 0,01]	ns	na
-niewydolność serca	2152/ 2152	0,27 [0,08; 0,98], <0,05	0,27 [0,08; 0,98]	0,05	-0,004 [- 0,01; - 0,0003]	0,03	269 [141; 3155]
-ostry zawał mięśnia sercowego	2152/ 2152	1,21 [0,37; 3,96]	1,20 [0,37; 3,94]	ns	0,0005 [- 0,003; 0,003]	ns	na
-udar	2152/ 2152	1,00 [0,29; 3,47]	1,00 [0,29; 3,46]	ns	0,00 [-0,003; 0,003]	ns	na
-inne przyczyny sercowo-naczyniowe***	2152/2 152	-	1,50 [0,25; 8,99]	ns	0,0005 [- 0,002; 0,003]	ns	na
Nieokreślona przyczyna#	2152/ 2152	0,80 [0,47; 1,38], ns	0,80 [0,46; 1,37]	ns	-0,003 [- 0,01; 0,004]	ns	na

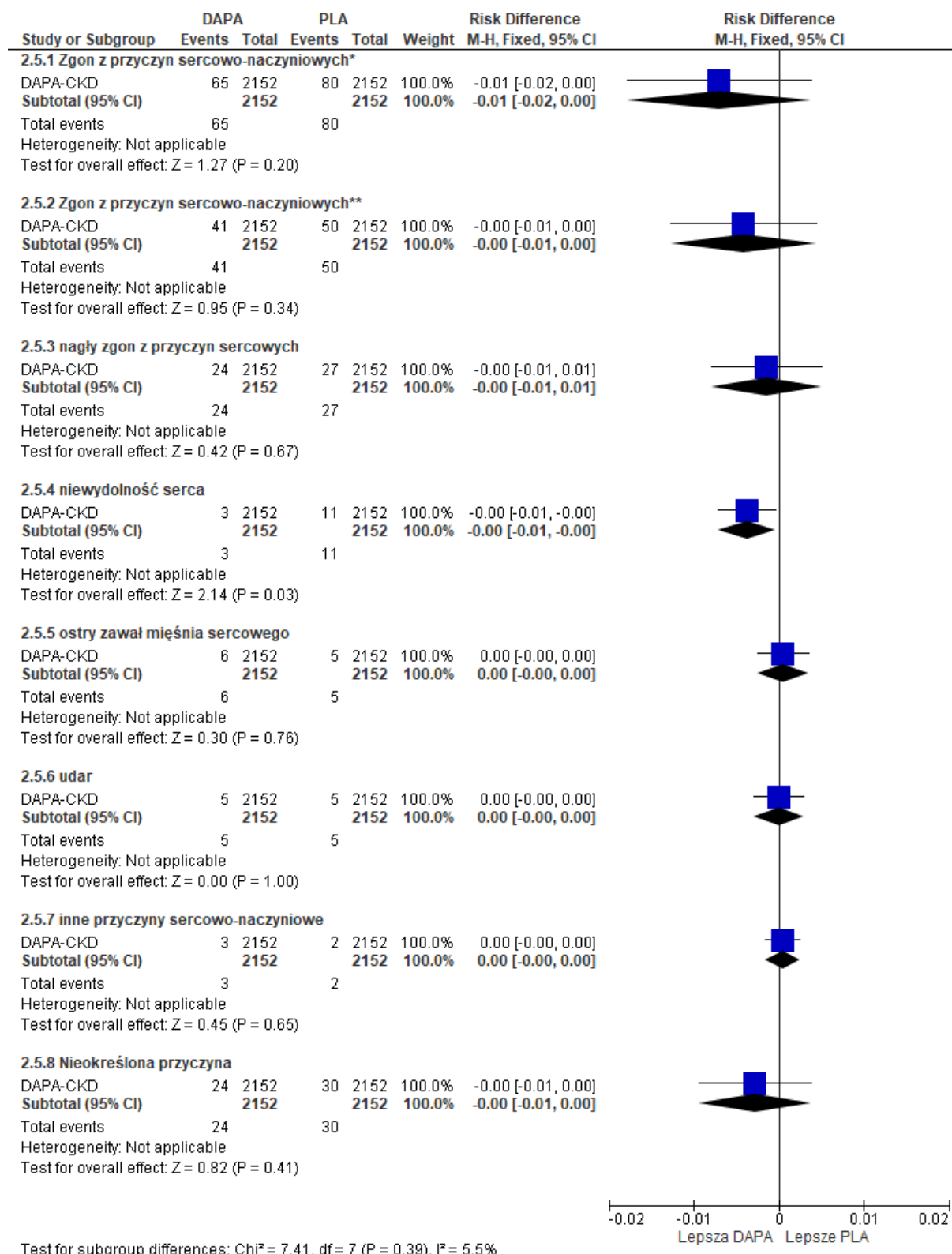
CV - sercowo-naczyniowy; * w tym zgony z przyczyn nieokreślonych (założono, że zgon z przyczyn nieokreślonych był spowodowany zdarzeniem CV); ** bez zgonów z przyczyn nieokreślonych; *** w tym zdarzenia z udziałem 1 pacjenta; # w publikacji Heerspink 2020 założono, że zgon z przyczyn nieokreślonych był spowodowany zdarzeniem CV.

Rys. 32. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV (OR).



* w tym zgony z przyczyn nieokreślonych (założono, że zgon z przyczyn nieokreślonych był spowodowany zdarzeniem CV); ** bez zgonów z przyczyn nieokreślonych.

Rys. 33. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV (RD).



* w tym zgony z przyczyn nieokreślonych (założono, że zgon z przyczyn nieokreślonych był spowodowany zdarzeniem CV); ** bez zgonów z przyczyn nieokreślonych.

Zgodnie z wynikami badania DAPA-CKD, współistnienie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek nie miało znacznego wpływu na skuteczność dapagliflozyny w zakresie zgonu z przyczyn CV, co świadczy o skuteczności analizowanego leku nie

tylko w populacji chorych z cukrzycą typu 2 - u chorych z cukrzycą typu 2 redukcja ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn CV w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo była numerycznie nawet niższa (HR=0,85 [95% CI: 0,59; 1,21]), niż u chorych bez cukrzycy typu 2 (HR=0,65 [95% CI: 0,28; 1,49]).

Zgon z przyczyn CV - analiza liczby zdarzeń

Liczby zdarzeń na 100 pacjento-lat zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych były mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo, jednak wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (IRD=-0,003 [95%CI: -0,04; 0,03], p=ns; IRR=0,82 [95%CI: 0,09; 7,71], p=ns).

Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Zgon z przyczyn CV**	1,4	1,7	-0,003 (0,02) [-0,04; 0,03]	ns	0,82 (1,14) [0,09; 7,71]	ns
Zgon z przyczyn CV***	0,9	1,1	-0,002 (0,01) [-0,03; 0,03]	ns	0,82 (1,42) [0,05; 13,26]	ns
Nagły zgon z przyczyn sercowych	0,5	0,6	-0,001 (0,01) [-0,02; 0,02]	ns	0,83 (1,91) [0,02; 35,54]	ns
Niewydolność serca	0,1	0,2	-0,001 (0,01) [-0,01; 0,01]	ns	0,50 (3,87) [0,00; 990,06]	ns
Ostry zawał mięśnia sercowego	0,1	0,1	-0,00 (0,00) [-0,01; 0,01]	ns	1,00 (4,47) [0,00; 6407,51]	ns
Udar	0,1	0,1	-0,00 (0,00) [-0,01; 0,01]	ns	1,00 (4,47) [0,00; 6407,51]	ns
Nieokreślona przyczyna [#]	0,5	0,6	-0,001 (0,01) [-0,02; 0,02]	ns	0,83 (1,91) [0,02; 35,54]	ns

CV - sercowo-naczyniowy; * założenie o rozkładzie normalnym; ** w tym zgony z przyczyn nieokreślonych (założono, że zgon z przyczyn nieokreślonych był spowodowany zdarzeniem CV); *** bez zgonów z przyczyn nieokreślonych.

6.1.6 $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych

U chorych stosujących dapagliflozynę wykazano 44% zmniejszenie ryzyka wystąpienia $\geq 50\%$ redukcji eGFR, rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu z przyczyn nerkowych w porównaniu do grupy placebo (HR=0,56 [95%CI: 0,45; 0,68], p<0,001).

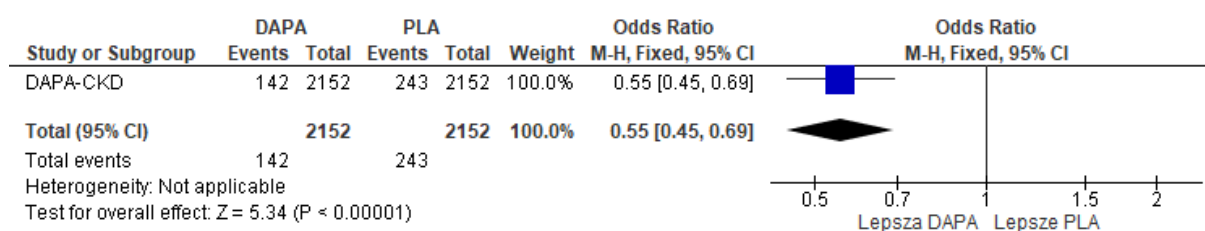
$\geq 50\%$ redukcję eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością u chorych leczonych dapagliflozyną w porównaniu do chorych leczonych placebo (OR=0,55 [95%CI: 0,45; 0,69], p<0,00001; RD=-0,05 [95%CI: -0,06; -0,03], p<0,00001; NNT_{2,4 roku}=22 [95%CI: 16; 34]).

Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych.

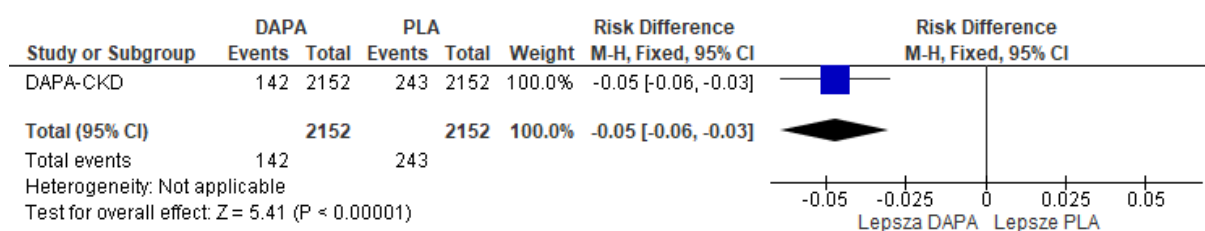
Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
$\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych	2152 / 2152	0,56 [0,45; 0,68], <0,001	0,55 [0,45; 0,69]	<0,00001	-0,05 [-0,06; -0,03]	<0,00001	22 [16; 34]

eGFR - współczynnik przesączenia kłębuszkowego; ESRD - schyłkowa niewydolność nerek.

Rys. 34. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych (OR).

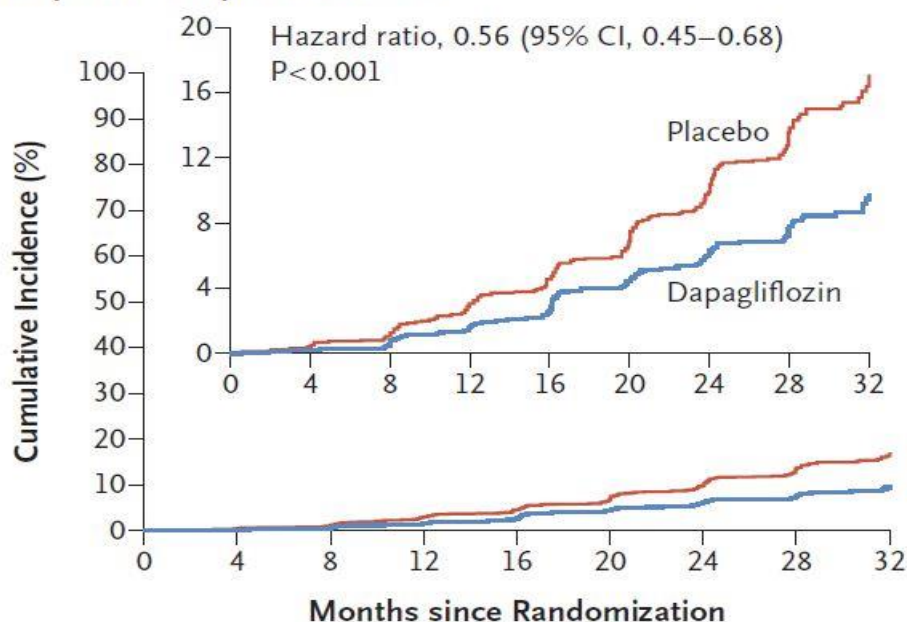


Rys. 35. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych (RD).



Rys. 36. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych (HR).²⁴

B Renal-Specific Composite Outcome



No. at Risk

Placebo	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270
Dapagliflozin	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309

Zgodnie z wynikami badania DAPA-CKD, współistnienie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek nie miało znacznego wpływu na skuteczność dapagliflozyny w zakresie złożonego nerkowego punktu końcowego, co świadczy o skuteczności analizowanego leku nie tylko w populacji chorych z cukrzycą typu 2 - u chorych z cukrzycą typu 2 redukcja ryzyka wystąpienia złożonego nerkowego punktu końcowego w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo była numerycznie nawet niższa (HR=0,57 [95% CI: 0,45; 0,73]), niż u chorych bez cukrzycy typu 2 (HR=0,51 [95% CI: 0,34; 0,75]).

$\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych - analiza liczby zdarzeń

Liczby zdarzeń na 100 pacjento-lat $\geq 50\%$ redukcji eGFR, rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu z przyczyn nerkowych były mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo, jednak wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (IRD=-0,03 [95%CI: -0,08; 0,03], p=ns; IRR=0,57 [95%CI: 0,15; 2,20], p=ns).

Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
$\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych	3,3	5,8	-0,03 (0,03) [-0,08; 0,03]	ns	0,57 (0,69) [0,15; 2,20]	ns

eGFR - współczynnik przesączenia kłębuszkowego; ESRD - schyłkowa niewydolność nerek; * założenie o rozkładzie normalnym.

6.1.7 Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca

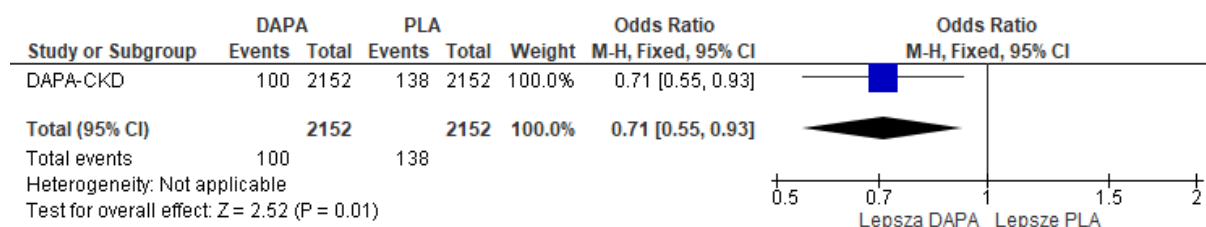
Stosowanie dapagliflozyny związane było z 29% redukcją ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca w porównaniu ze stosowaniem placebo (HR=0,71 [95%CI: 0,55; 0,92], p=0,009).

Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (OR=0,71 [95%CI: 0,55; 0,93], p=0,01; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,004], p=0,01; NNT_{2,4 roku}=57 [95%CI: 32; 250]).

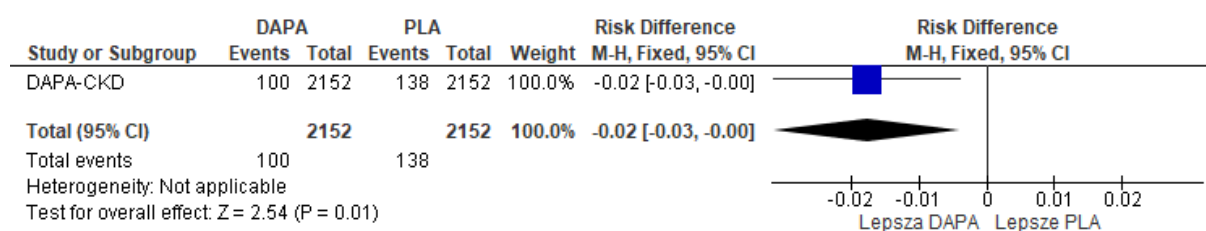
Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF.

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF	2152 / 2152	0,71 [0,55; 0,92], 0,009	0,71 [0,55; 0,93]	0,01	-0,02 [-0,03; -0,004]	0,01	57 [32; 250]

Rys. 37. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF (OR).

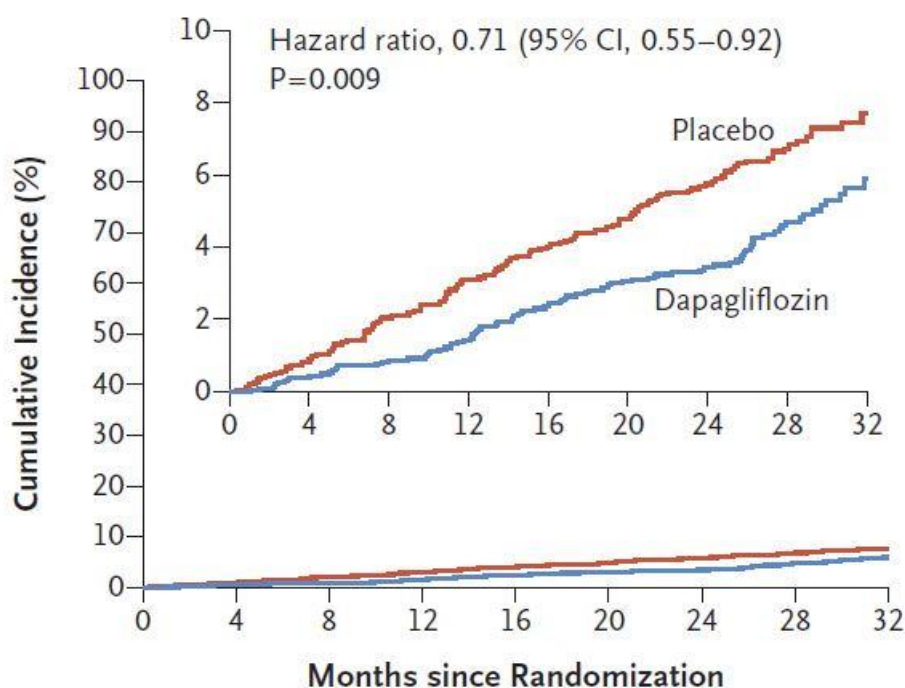


Rys. 38. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF (RD).



Rys. 39. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF (HR).²⁴

C Composite of Death from Cardiovascular Causes or Hospitalization for Heart Failure



No. at Risk

Placebo	2152	2023	1989	1957	1927	1853	1451	976	360
Dapagliflozin	2152	2035	2021	2003	1975	1895	1502	1003	384

Zgodnie z wynikami badania DAPA-CKD, współistnienie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek nie miało znacznego wpływu na skuteczność dapagliflozyny w zakresie zgonu z przyczyn CV lub hospitalizacji z powodu HF, co świadczy o skuteczności analizowanego leku nie tylko w populacji chorych z cukrzycą typu 2 (HR=0,70 [95% CI: 0,53; 0,92]) u chorych z cukrzycą typu 2 oraz HR=0,79 [95% CI: 0,40; 1,55] u chorych bez cukrzycy typu 2.

Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF - analiza liczby zdarzeń

W grupie dapagliflozyny obserwowano mniej zdarzeń zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca na 100 pacjento-lat niż w grupie placebo, jednak wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (IRD=-0,01 [95%CI: -0,05; 0,04], p=ns; IRR=0,73 [95%CI: 0,13; 4,18], p=ns).

Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF	2,2	3,0	-0,01 (0,02) [-0,05; 0,04]	ns	0,73 (0,89) [0,13; 4,18]	ns

* założenie o rozkładzie normalnym.

6.1.8 Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe

Wykazano istotną statystycznie 46% redukcję ryzyka zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe ogółem oraz 58% redukcję ryzyka zgonu z powodu nowotworu w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio HR=0,54 [95%CI: 0,36; 0,82], $p<0,05$ oraz HR=0,42 [95%CI: 0,19; 0,97], $p<0,05$).

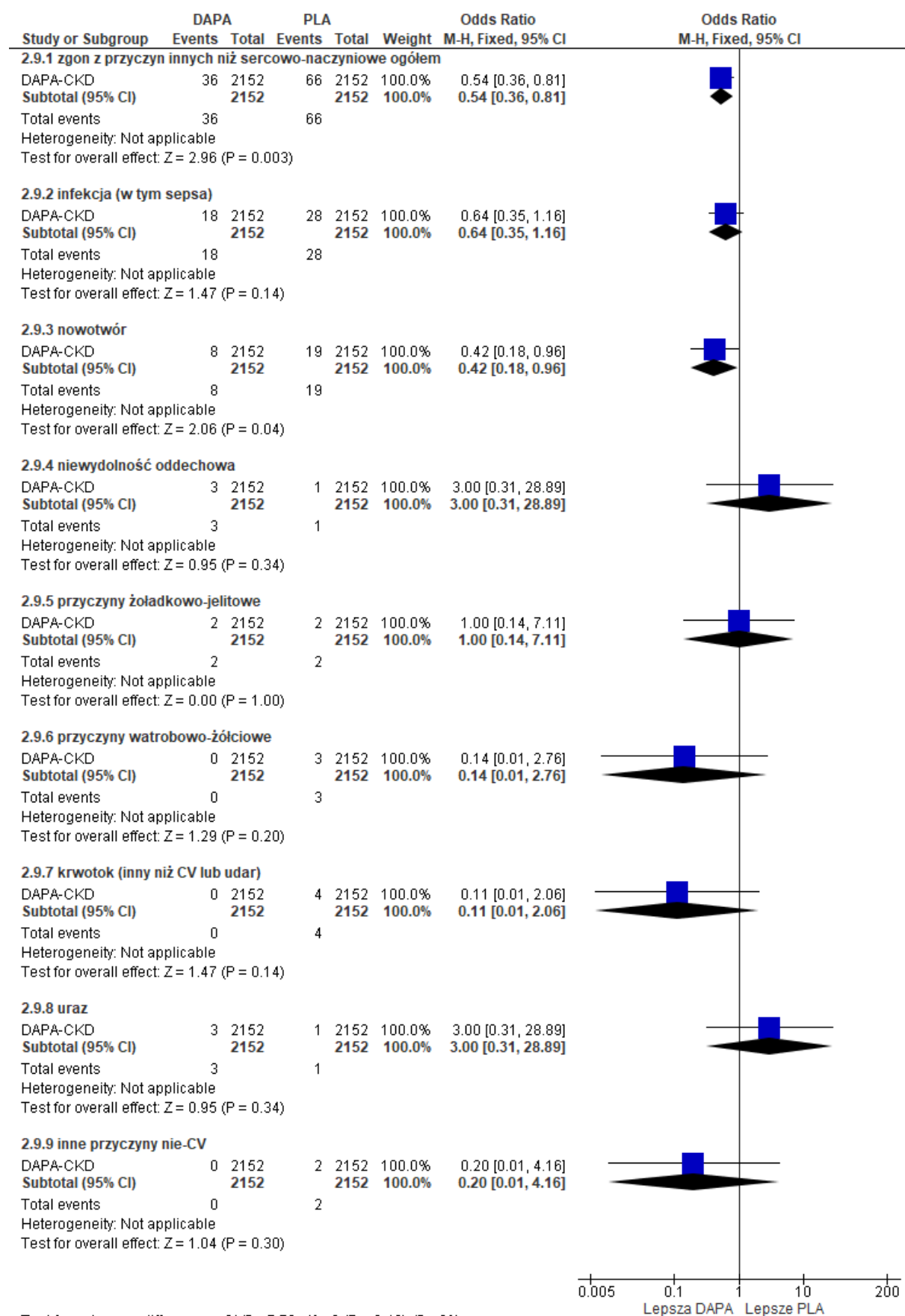
Częstość występowania zgonów z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe ogółem oraz z powodu nowotworu były istotnie statystycznie mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (odpowiednio OR=0,54 [95%CI: 0,36; 0,81], $p=0,003$; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; -0,005], $p=0,003$; NNT_{2,4 roku}=72 [95% CI: 44; 206] oraz OR=0,42 [95%CI: 0,18; 0,96], $p=0,04$; RD=-0,01 [95%CI: -0,01; -0,0004], $p=0,03$; NNT_{2,4 roku}=196 [95% CI: 102; 2524]).

Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe.

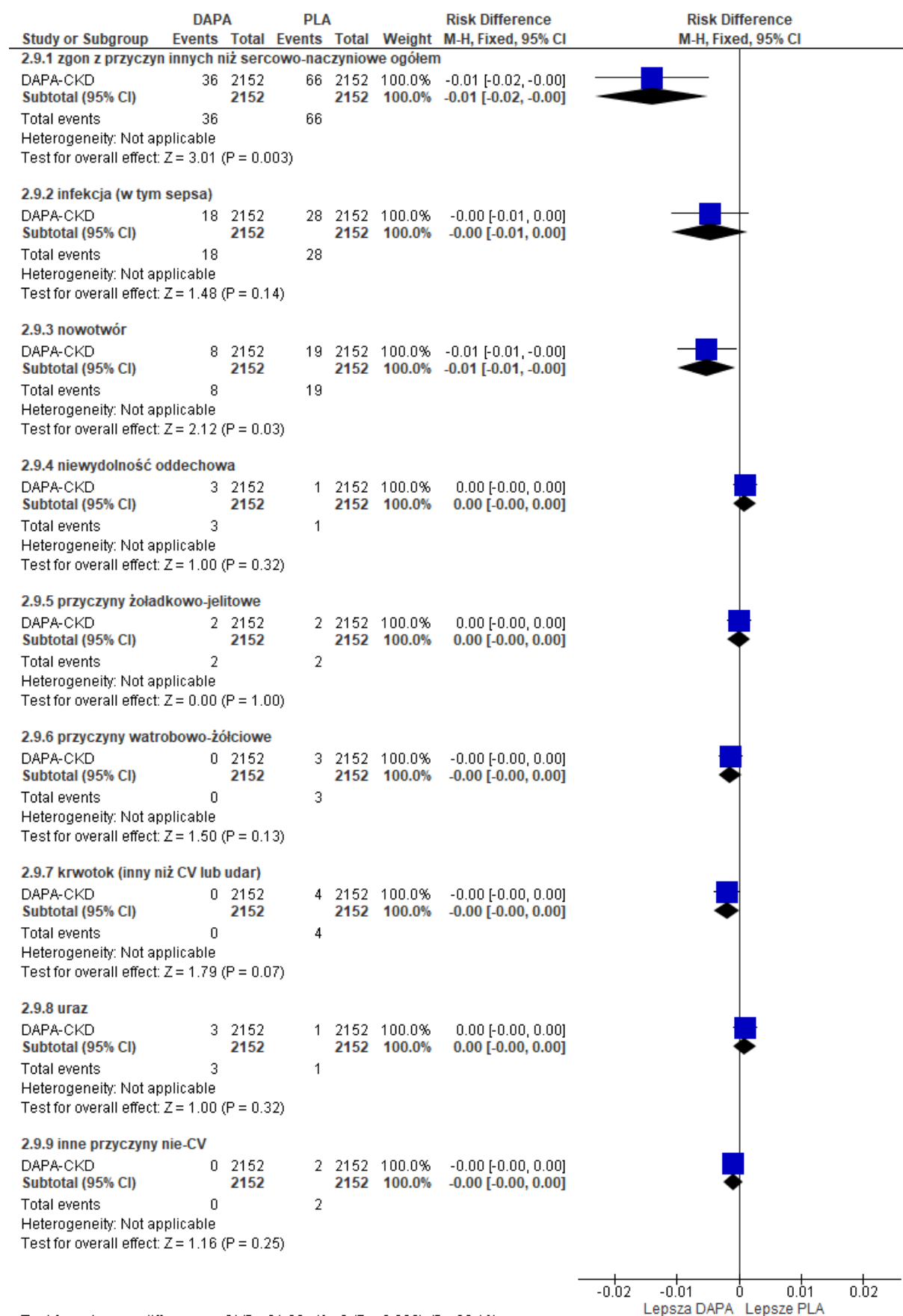
Przyczyny zgonu	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Inne niż CV*	2152 / 2152	0,54 [0,36; 0,82], <0,05	0,54 [0,36; 0,81]	0,003	-0,01 [-0,02; -0,005]	0,003	72 [44; 206]
-infekcja (w tym sepsa)	2152 / 2152	0,64 [0,36; 1,16], ns	0,64 [0,35; 1,16]	ns	-0,005 [-0,01; 0,001]	ns	na
-nowotwór	2152 / 2152	0,42 [0,19; 0,97], <0,05	0,42 [0,18; 0,96]	0,04	-0,01 [-0,01; -0,0004]	0,03	196 [102; 2524]
-niewydolność oddechowa	2152 / 2152	-	3,00 [0,31; 28,89]	ns	0,001 [-0,001; 0,003]	ns	na
-żołądkowo-jelitowe	2152 / 2152	-	1,00 [0,14; 7,11]	ns	0,00 [-0,002; 0,002]	ns	na
-wątrobowo-żółciowe	2152 / 2152	-	0,14 [0,01; 2,76]	ns	-0,001 [-0,003; 0,0004]	ns	na
-krwotok (inny niż CV/udar)	2152 / 2152	-	0,11 [0,01; 2,06]	ns	-0,002 [-0,004; 0,0002]	ns	na
-uraz	2152 / 2152	-	3,00 [0,31; 28,89]	ns	-0,001 [-0,001; 0,003]	ns	na
-inne nie-CV	2152 / 2152	-	0,20 [0,01; 4,16]	ns	-0,001 [-0,003; 0,001]	ns	na

CV - sercowo-naczyniowy; * w tym zgony z przyczyn nerkowych przedstawione w rozdz. 6.1.4.

Rys. 40. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe (OR).



Rys. 41. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe (RD).



Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe - analiza liczby zdarzeń

W grupie dapagliflozyny obserwowano mniej zgonów z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe na 100 pacjento-lat niż w grupie placebo, ale wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (IRD=-0,006 [95%CI: -0,04; 0,02], p=ns, IRR=0,57 [95% CI: 0,04; 8,91], p=ns).

Tab. 41. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe - analiza liczby zdarzeń.

Przyczyna zgonu	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Inna niż CV**	0,8	1,4	-0,006 (0,01) [-0,04; 0,02]	ns	0,57 (1,40) [0,04; 8,91]	ns
- infekcja	0,4	0,6	-0,002 (0,01) [-0,02; 0,02]	ns	0,67 (2,04) [0,01; 36,43]	ns
- nowotwór	0,2	0,4	-0,002 (0,01) [-0,02; 0,01]	ns	0,50 (2,74) [0,00; 107,17]	ns

CV - sercowo-naczyniowy; * założenie o rozkładzie normalnym; ** w tym zgony z przyczyn nerkowych przedstawione w rozdz. 6.1.4.

6.1.9 Zgon niezależnie od przyczyny

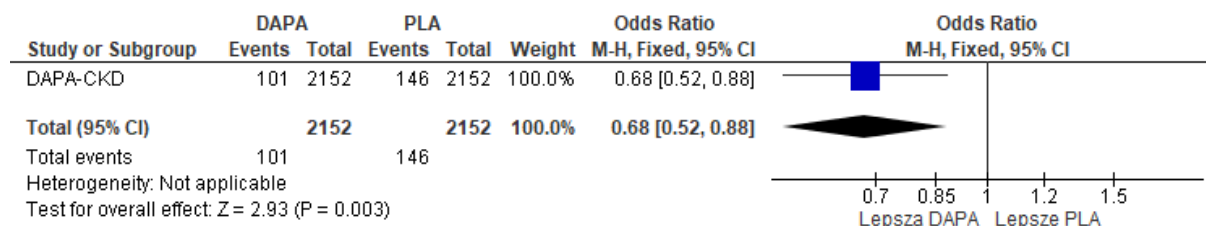
Stosowanie dapagliflozyny związane było z 31% redukcją ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny w porównaniu ze stosowaniem placebo (HR=0,69 [95%CI: 0,53; 0,88], p=0,004).

Częstości występowania zgonu niezależnie od przyczyny były istotnie statystycznie mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (OR=0,68 [95%CI: 0,52; 0,88], p=0,003; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,01], p=0,003; NNT_{2,4 roku}=48 [95%CI: 29; 143]).

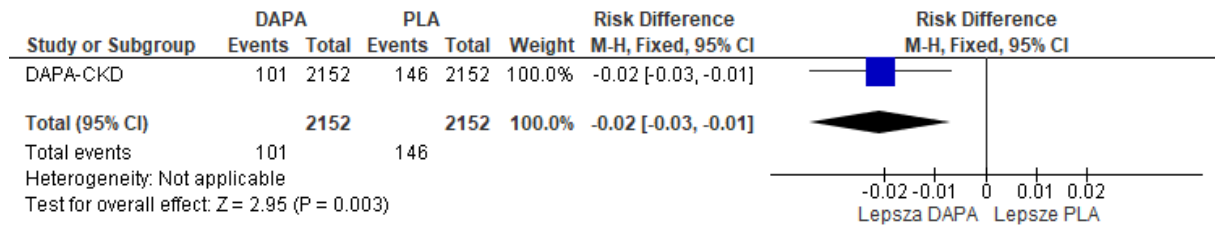
Tab. 42. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny.

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zgon niezależnie od przyczyny	2152 / 2152	0,69 [0,53; 0,88], 0,004	0,68 [0,52; 0,88]	0,003	-0,02 [-0,03; -0,01]	0,003	48 [29; 143]

Rys. 42. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (OR).

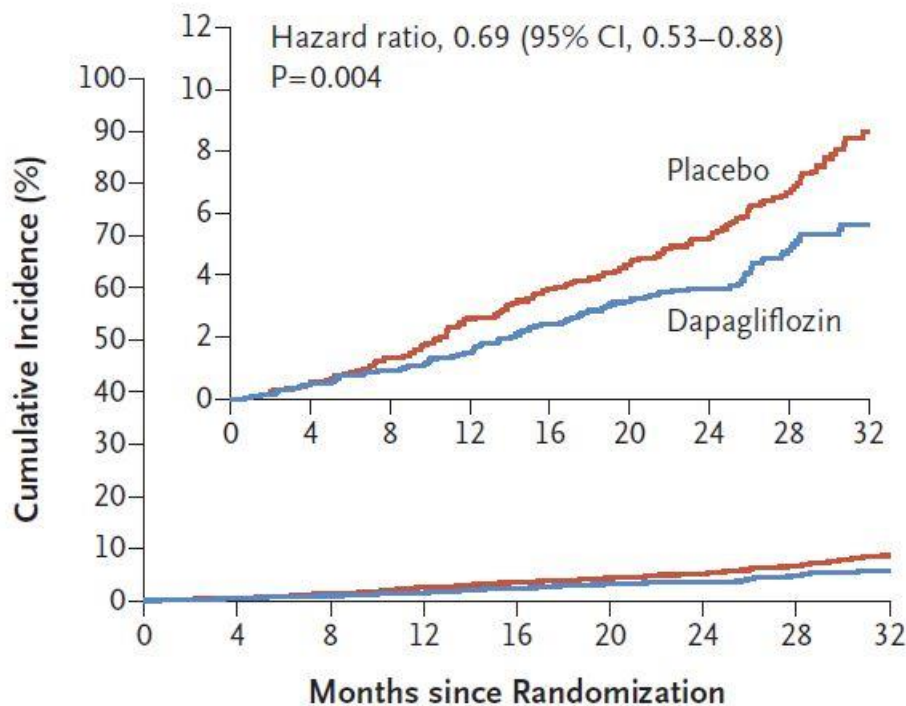


Rys. 43. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (RD).



Rys. 44. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (HR).²⁴

D Death from Any Cause



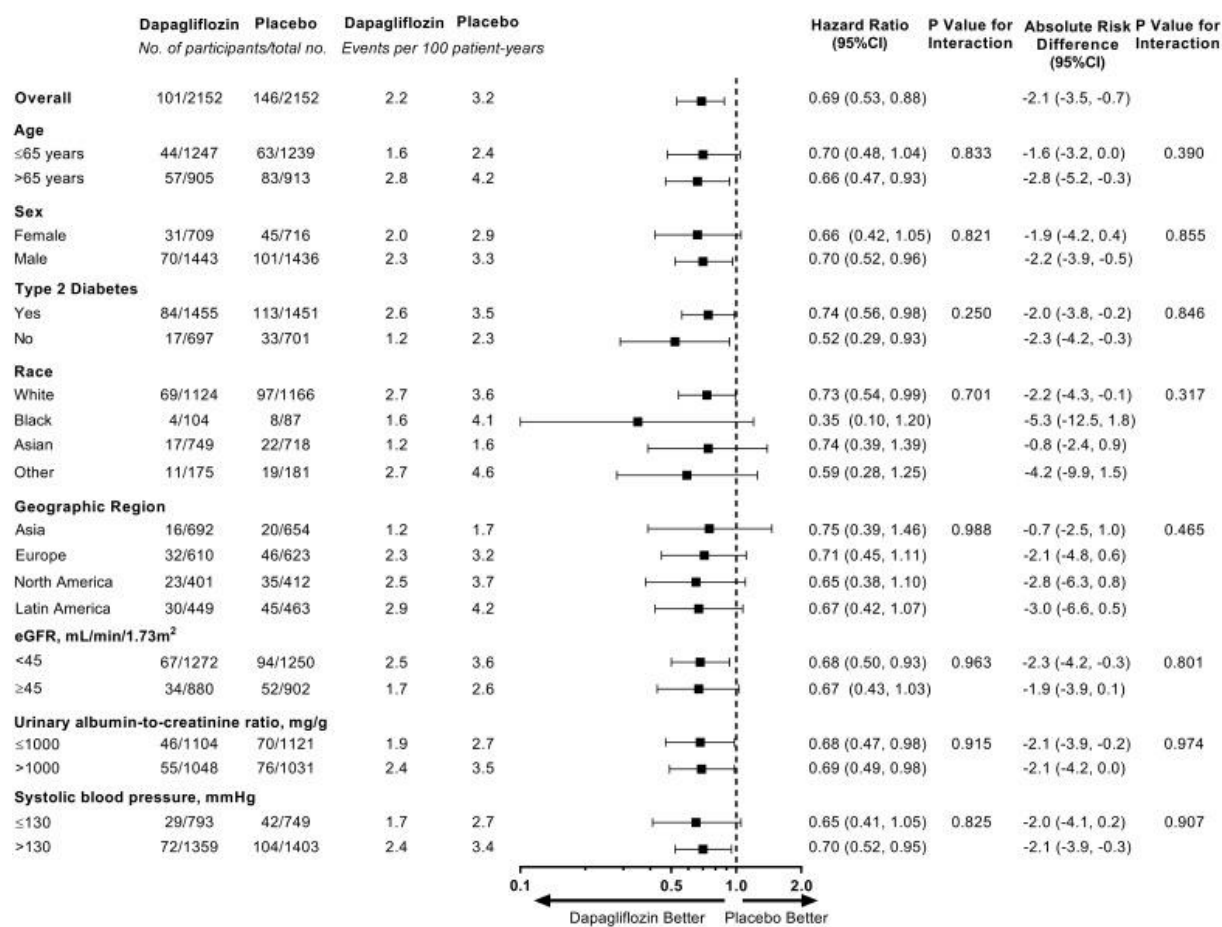
No. at Risk

Placebo	2152	2035	2018	1993	1972	1902	1502	1009	379
Dapagliflozin	2152	2039	2029	2017	1998	1925	1531	1028	398

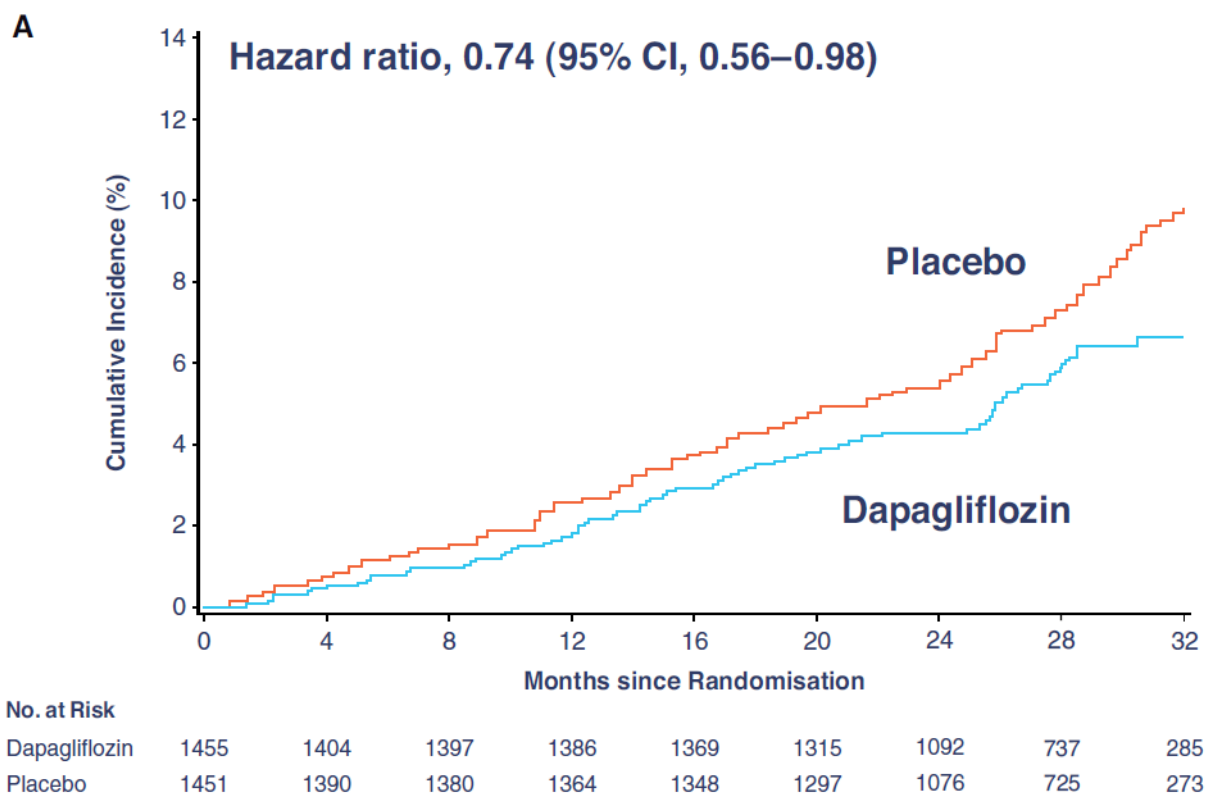
W badaniu DAPA-CKD przeprowadzono ocenę liczby zgonów niezależnie od przyczyny również w podgrupach chorych w zależności od m. in. wieku (≤ 65 lat, > 65 lat), płci (męska, żeńska), współwystępowania cukrzycy typu 2 (tak, nie), eGFR (< 45 ml/min/1,73 m², ≥ 45 ml/min/1,73 m²) czy ACR (≤ 1000 mg/g, > 1000 mg/g).

Zgodnie z wynikami badania DAPA-CKD, współistnienie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek nie miało znacznego wpływu na skuteczność dapagliflozyny w zakresie liczby zgonów niezależnie od przyczyny, co świadczy o skuteczności analizowanego leku nie tylko w populacji chorych z cukrzycą typu 2 - u chorych z cukrzycą typu 2 redukcja ryzyka wystąpienia zgonu niezależnie od przyczyny w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo była numerycznie nawet niższa (HR=0,74 [95% CI: 0,56; 0,98]), niż u chorych bez cukrzycy typu 2 (HR=0,52 [95% CI: 0,29; 0,93]).

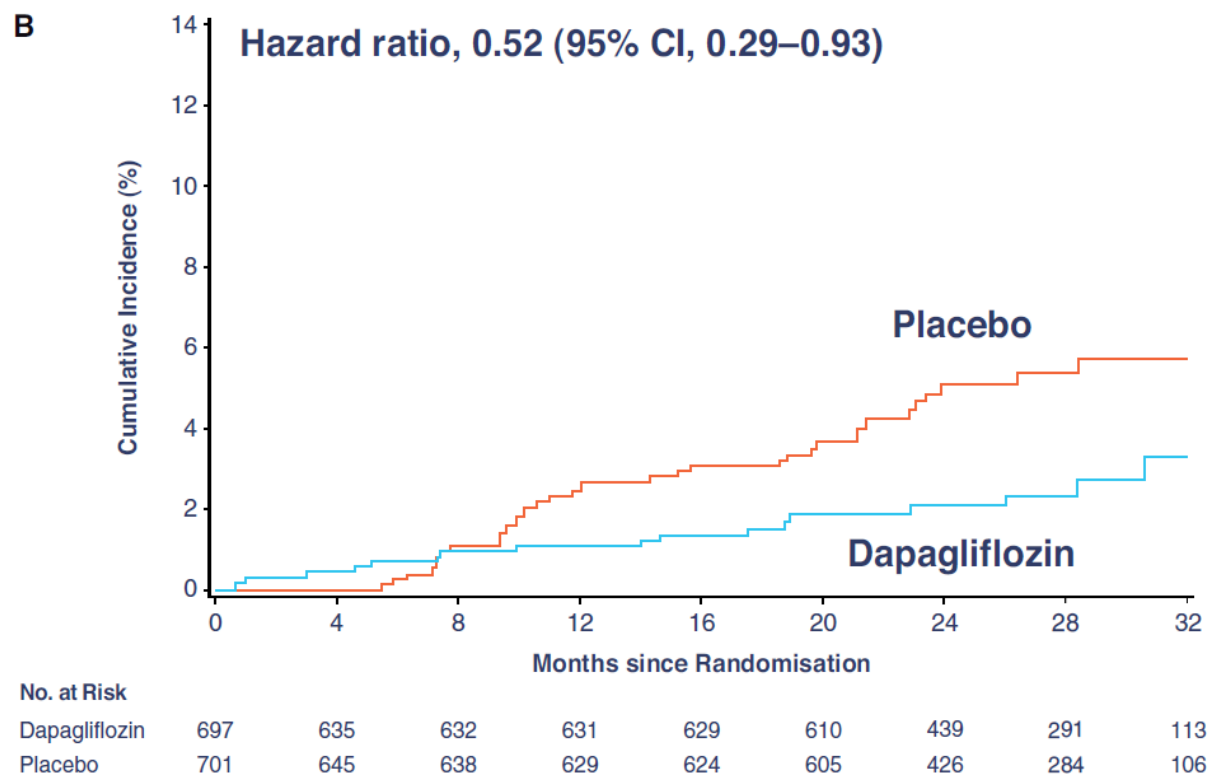
Rys. 45. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny, analiza podgrup (HR).²⁷



Rys. 46. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (HR) u chorych z cukrzycą typu 2.²⁷



Rys. 47. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (HR) u chorych bez cukrzycy typu 2.²⁷



Zgon niezależnie od przyczyny - analiza liczby zdarzeń

W ramieniu dapagliflozyny obserwowano mniej zdarzeń zgonu niezależnie od przyczyny na 100 pacjento-lat niż w ramieniu placebo, ale wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (IRD=-0,003 [95%CI: -0,04; 0,03], p=ns; IRR=0,82 [95%CI: 0,09; 7,71], p=ns).

Tab. 43. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny - analiza liczby zdarzeń.

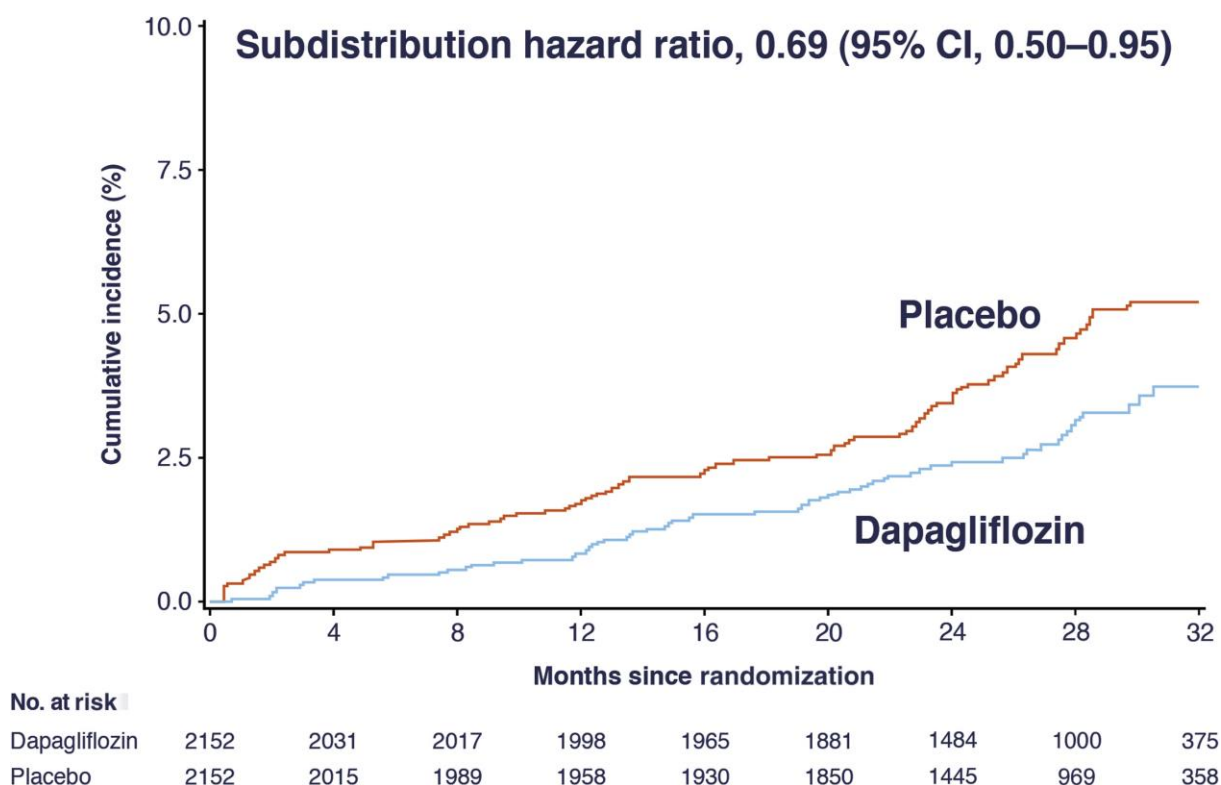
Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Zgon niezależnie od przyczyny	2,2	3,1	-0,01 (0,02) [-0,05; 0,04]	ns	0,71 (0,88) [0,13; 3,99]	ns

* założenie o rozkładzie normalnym.

6.1.10 Nagłe pogorszenie czynności nerek

Stosowanie dapagliflozyny związane było z 32% redukcją ryzyka wystąpienia nagłego pogorszenia czynności nerek (definiowanego jako co najmniej podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi w ciągu 100 dni [mediana]) w porównaniu ze stosowaniem placebo (HR=0,68 [95%CI: 0,49; 0,94], p=0,02). Oszacowania przy użyciu modelu Fine-Graya wskazują na podobną skuteczność dapagliflozyny w porównaniu do placebo w redukcji częstości występowania nagłego pogorszenia czynności nerek (HR=0,69 [95%CI: 0,50; 0,95], p=0,02).

Rys. 48. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Nagłe pogorszenie czynności nerek (HR*).²⁴



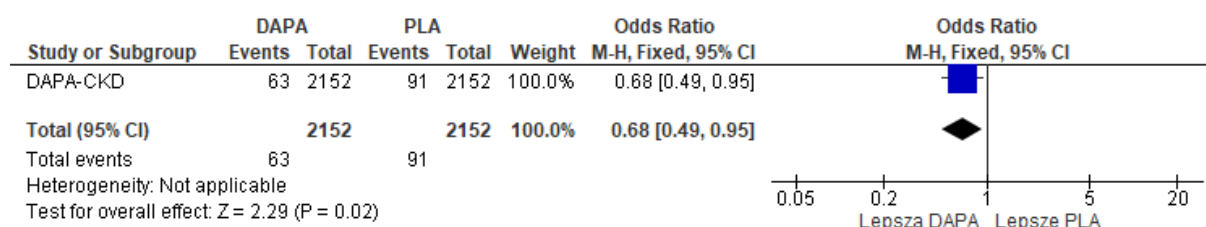
* oszacowano przy użyciu modelu Fine-Graya.

Częstości występowania nagłego pogorszenia czynności nerek były istotnie statystycznie mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (OR=0,68 [95%CI: 0,49; 0,95], p=0,02; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; -0,002], p=0,02; NNT_{2,4 roku}=77 [95%CI: 42; 521]).

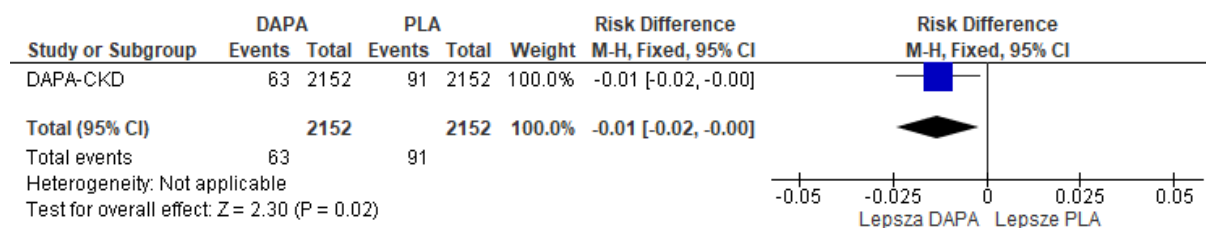
Tab. 44. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Nagłe pogorszenie czynności nerek.

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Nagłe pogorszenie czynności nerek	2152/2152	0,68 [0,49; 0,94], 0,02	0,68 [0,49; 0,95]	0,02	-0,01 [-0,02; -0,002]	0,02	77 [42; 521]

Rys. 49. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Nagłe pogorszenie czynności nerek (OR).

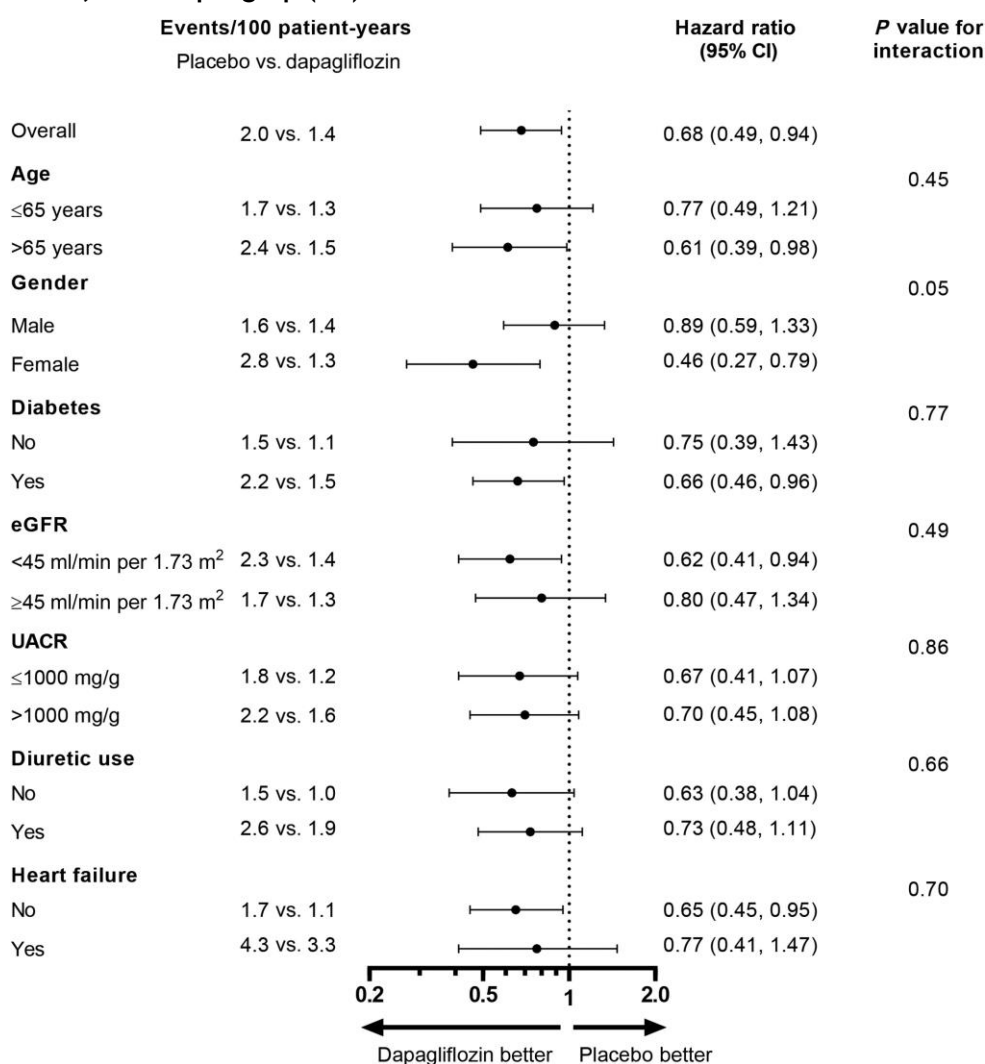


Rys. 50. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Nagłe pogorszenie czynności nerek (RD).



W badaniu DAPA-CKD przeprowadzono ocenę nagłego pogorszenia czynności nerek również w podgrupach chorych w zależności od m. in. wieku (≤ 65 lat, > 65 lat), płci (męska, żeńska), współwystępowania cukrzycy typu 2 (tak, nie), eGFR (< 45 ml/min/1,73 m², ≥ 45 ml/min/1,73 m²) czy ACR (≤ 1000 mg/g, > 1000 mg/g).

Zgodnie z wynikami badania DAPA-CKD, współistnienie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek nie miało znacznego wpływu na skuteczność dapagliflozyny w zakresie nagłego pogorszenia czynności nerek, co świadczy o skuteczności analizowanego leku nie tylko w populacji chorych z cukrzycą typu 2 (HR=0,66 [95% CI: 0,46; 0,96] u chorych z cukrzycą typu 2 oraz HR=0,75 [95% CI: 0,39; 1,43] u chorych bez cukrzycy typu 2.

Rys. 51. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Nagłe pogorszenie czynności nerek, analiza podgrup (HR).²⁷**Nagłe pogorszenie czynności nerek - analiza liczby zdarzeń**

W ramieniu dapagliflozyny obserwowano mniej zdarzeń nagłego pogorszenia czynności nerek na 100 pacjento-lat niż w ramieniu placebo, ale wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (IRD=-0,01 [95%CI: -0,04; 0,03], p=ns; IRR=0,70 [95%CI: 0,08; 6,07], p=ns).

Tab. 45. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Nagłe pogorszenie czynności nerek - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Nagłe pogorszenie czynności nerek	1,4	2,0	-0,01 (0,02) [-0,04; 0,03]	ns	0,70 (1,10) [0,08; 6,07]	ns

* założenie o rozkładzie normalnym.

6.1.11 Regresja i progresja wskaźnika ACR

Stosowanie dapagliflozyny związane było ze zwiększeniem o 81% szansy wystąpienia regresji do ACR <300 mg/g oraz z 59% redukcją ryzyka wystąpienia progresji do ACR ≥3000 mg/g w porównaniu ze stosowaniem placebo (odpowiednio HR=1,81 [1,60; 2,05], p<0,05 oraz HR=0,41 [95%CI: 0,32; 0,52], p<0,05).

Częstości występowania regresji do ACR <300 mg/g oraz progresji do ACR ≥3000 mg/g były istotnie statystycznie odpowiednio większe i mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (OR=1,80 [95%CI: 1,56; 2,07], p<0,00001; RD=0,12 [95%CI: 0,09; 0,14], p<0,00001; NNT_{2,4 roku}=9 [95%CI: 7; 12] oraz OR=0,41 [95%CI: 0,32; 0,53], p<0,00001; RD=-0,06 [95%CI: -0,08; -0,05], p<0,00001; NNT_{2,4 roku}=16 [95%CI: 13; 22]).

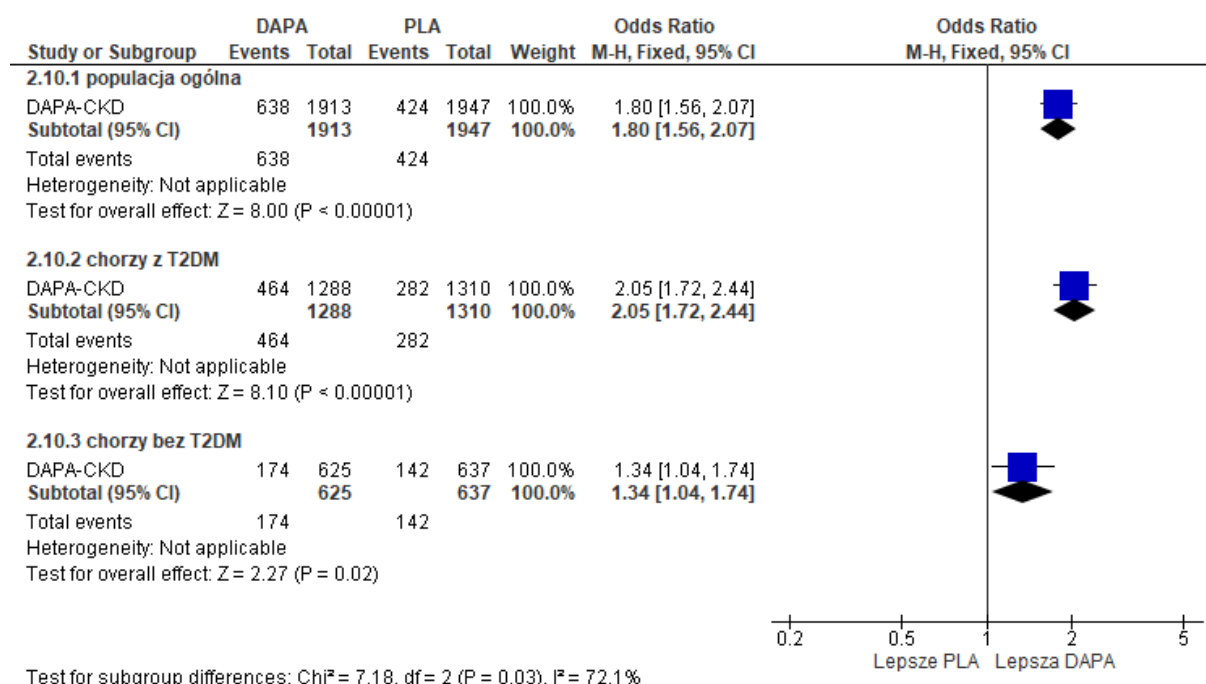
Numerycznie większy efekt wykazano w subpopulacji chorych z cukrzycą typu 2, niemniej wyniki dla subpopulacji chorych bez cukrzycy typu 2 również wskazują na wysoki poziom istotności statystycznej.

Tab. 46. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Nagłe pogorszenie czynności nerek.

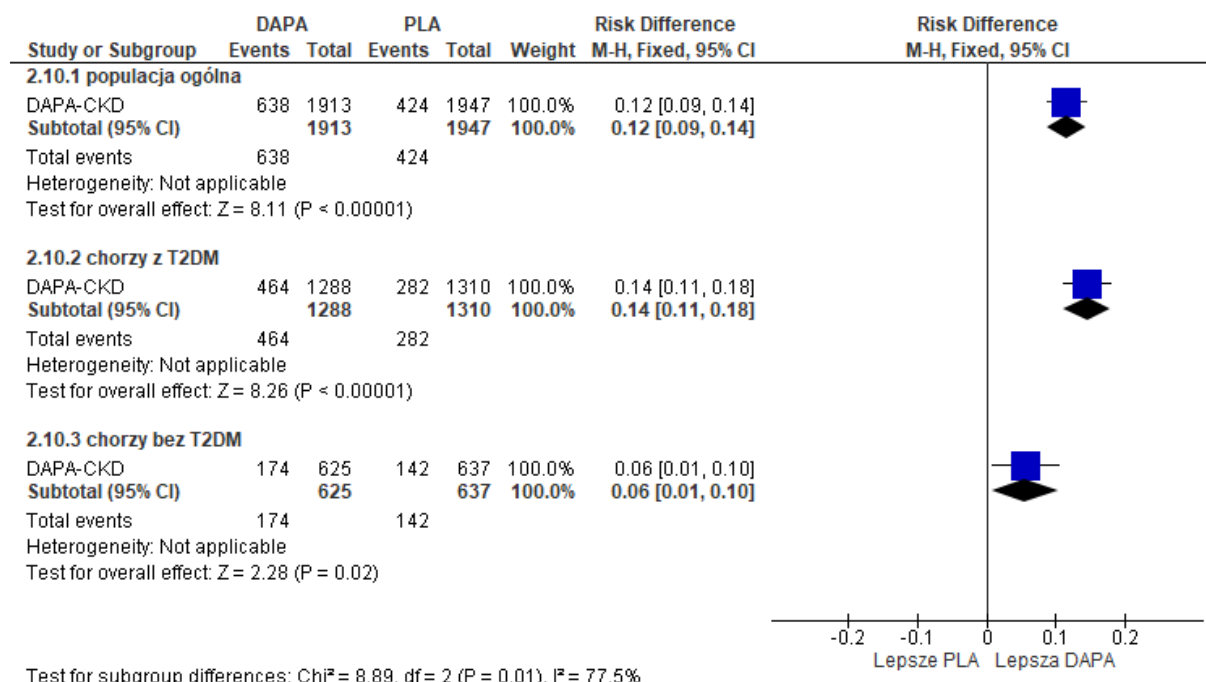
Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Regresja do ACR<300 mg/g	1913/1947	1,81 [1,60; 2,05]	1,80 [1,56; 2,07]	<0,00001	0,12 [0,09; 0,14]	<0,00001	9 [7; 12]
-T2DM	1288/1310	2,06 [1,78; 2,39]	2,05 [1,72; 2,44]	<0,00001	0,14 [0,11; 0,18]	<0,00001	7 [6; 10]
-bez T2DM	625/637	1,33 [1,07; 1,66]	1,34 [1,04; 1,74]	0,02	0,06 [0,01; 0,10]	0,02	19 [10; 130]
Progresja do ACR≥3000 mg/g	1909/1911	0,41 [0,32; 0,52]	0,41 [0,32; 0,53]	<0,00001	-0,06 [-0,08; -0,05]	<0,00001	16 [13; 22]
-T2DM	1251/1251	0,39 [0,29; 0,51]	0,39 [0,29; 0,51]	<0,00001	-0,08 [-0,10; -0,06]	<0,00001	13 [10; 19]
-bez T2DM	658/660	0,50 [0,30; 0,82]	0,51 [0,30; 0,84]	0,008	-0,03 [-0,06; -0,01]	0,007	31 [18; 111]

ACR - wskaźnik albumina/kreatynina w moczu; T2DM - cukrzyca typu 2.

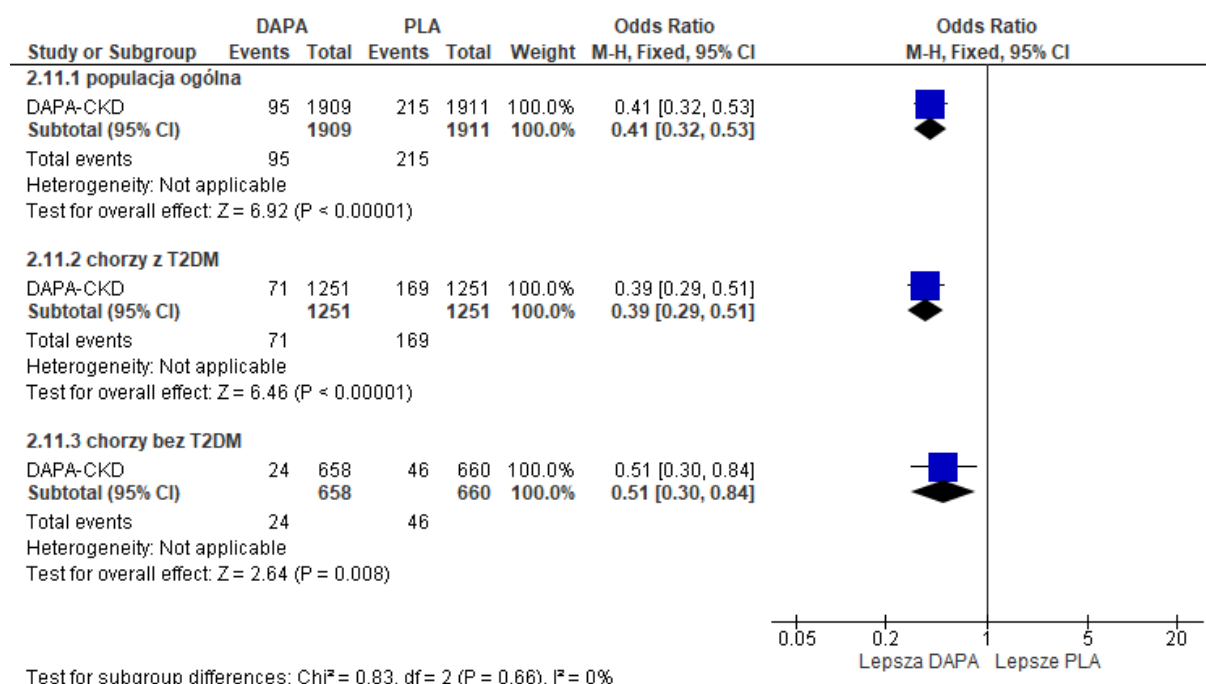
Rys. 52. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Odsetek pacjentów z regresją do ACR<300 mg/g (OR).



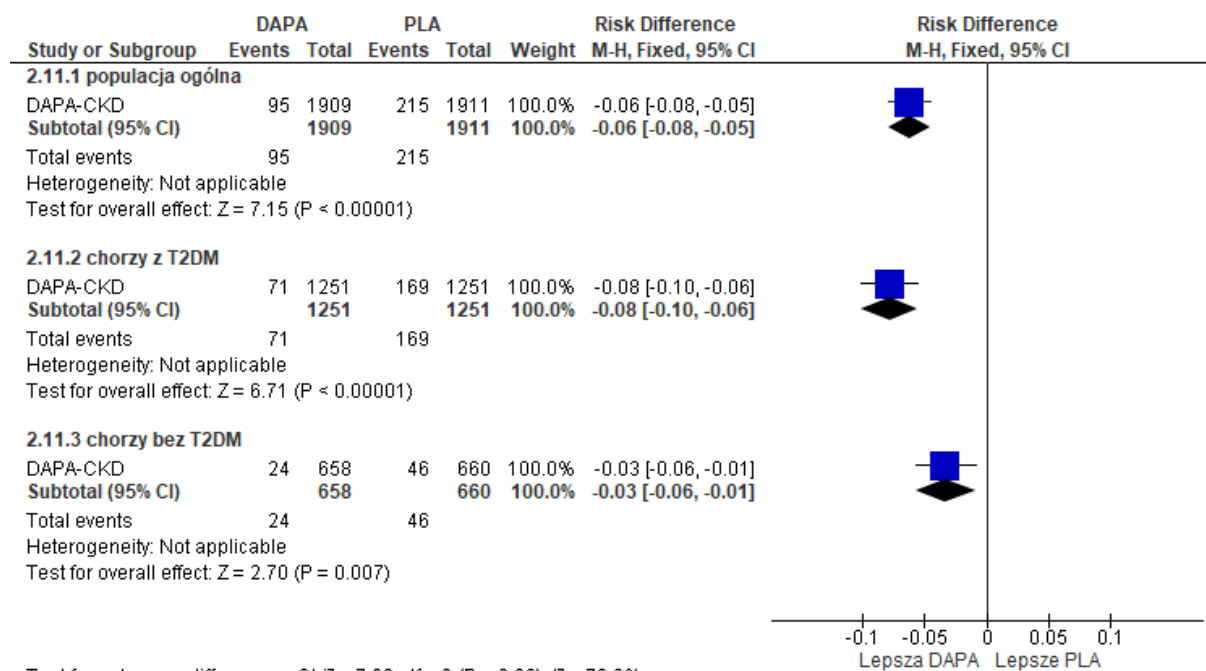
Rys. 53. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Odsetek pacjentów z regresją do ACR<300 mg/g (RD).



Rys. 54. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Odsetek pacjentów z progresją do ACR ≥ 3000 mg/g (OR).



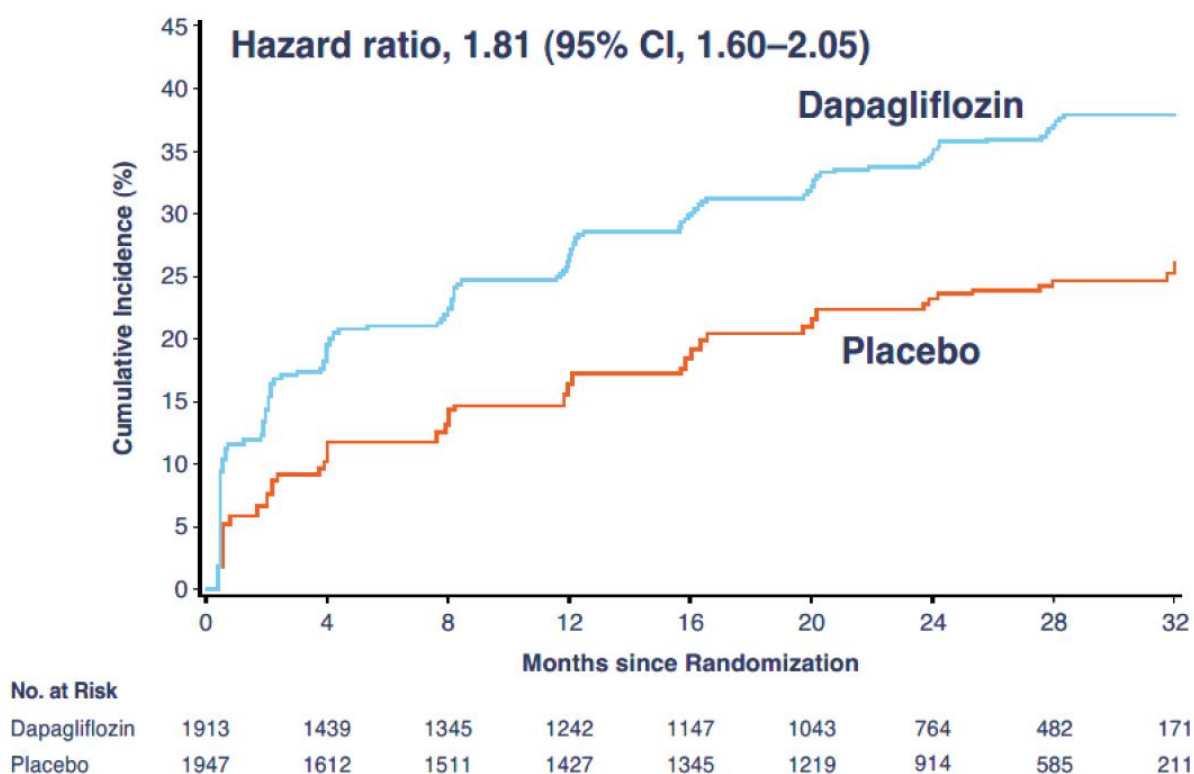
Rys. 55. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Odsetek pacjentów z progresją do ACR ≥ 3000 mg/g (RD).



Skumulowaną częstość występowania regresji i progresji wskaźnika ACR w grupie dapagliflozyny i placebo przedstawiono na rysunkach poniżej.

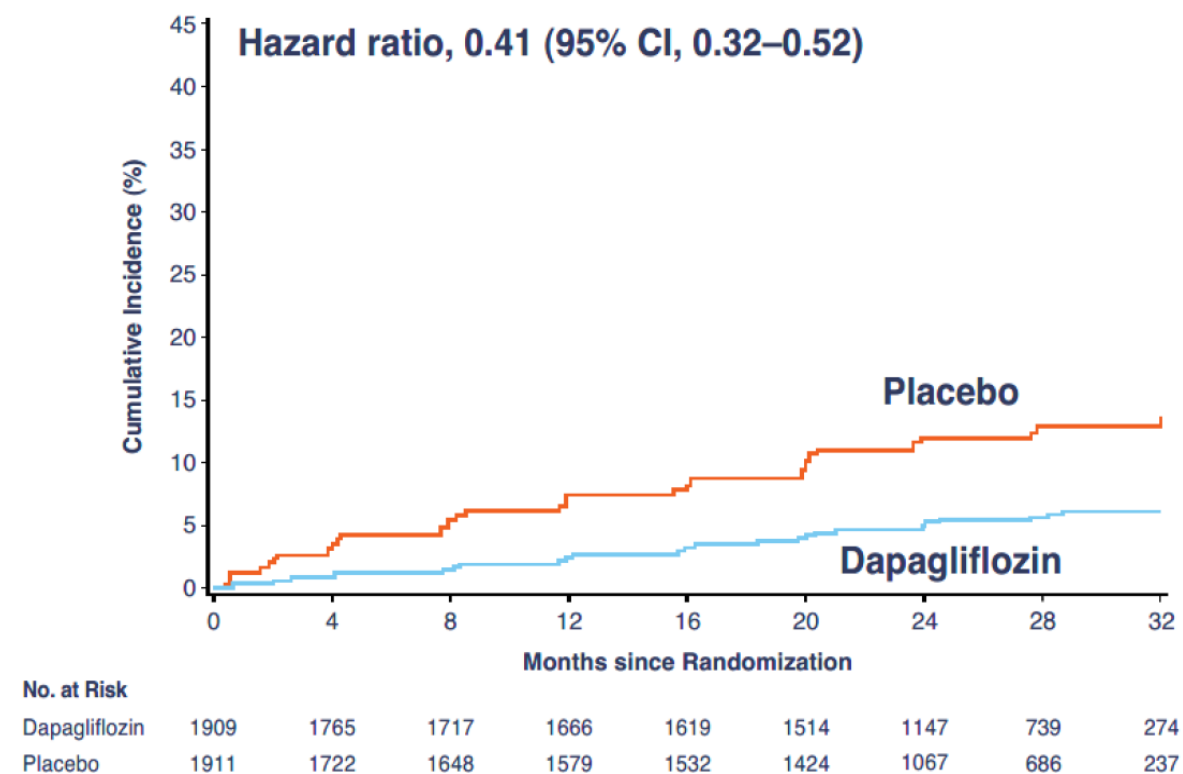
Rys. 56. Skumulowana częstość występowania regresji wskaźnika ACR w badaniu DAPA-CKD.

A



Rys. 57. Skumulowana częstość występowania progresji wskaźnika ACR w badaniu DAPA-CKD.

B



Regresja i progresja wskaźnika ACR - analiza liczby zdarzeń

W ramieniu dapagliflozyny obserwowano więcej zdarzeń regresji do ACR <300 mg/g na 100 pacjento-lat niż w ramieniu placebo, ale wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (IRD=0,12 [95%CI: -0,03; 0,26], p=ns; IRR=1,53 [95%CI: 0,89; 2,63], p=ns).

W ramieniu dapagliflozyny obserwowano mniej zdarzeń progresji do ACR ≥3000 mg/g na 100 pacjento-lat niż w ramieniu placebo, ale wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (IRD=-0,06 [95%CI: -0,14; 0,02], p=ns; IRR=0,44 [95%CI: 0,15; 1,27], p=ns).

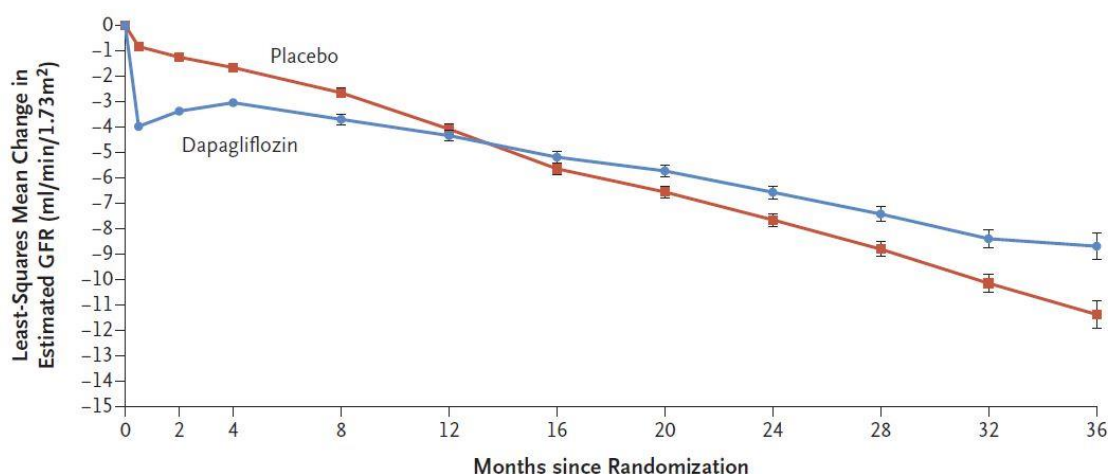
Tab. 47. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Regresja i progresja wskaźnika ACR - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Regresja do ACR <300 mg/g	33,4	21,8	0,12 (0,07) [-0,03; 0,26]	ns	1,53 (0,28) [0,89; 2,63]	ns
-T2DM	36,0	21,5	0,15 (0,08) [-0,004; 0,29]	ns	1,67 (0,27) [0,98; 2,86]	ns
-bez T2DM	27,8	22,3	0,06 (0,07) [-0,08; 0,19]	ns	1,25 (0,28) [0,71; 2,18]	ns
Progresja do ACR ≥ 3000 mg/g	5,0	11,3	-0,06 (0,04) [-0,14; 0,02]	ns	0,44 (0,54) [0,15; 1,27]	ns
-T2DM	5,7	13,5	-0,08 (0,04) [-0,16; 0,01]	ns	0,42 (0,50) [0,16; 1,12]	ns
-bez T2DM	3,6	7,0	-0,03 (0,03) [-0,10; 0,03]	ns	0,51 (0,65) [0,14; 1,83]	ns

ACR - wskaźnik albumina/kreatynina w moczu; T2DM - cukrzyca typu 2; * założenie o rozkładzie normalnym.

6.1.12 Zmiana eGFR

Zmiana eGFR od wartości początkowej w ciągu 30 miesięcy wyniosła $-2,86 \pm 0,11$ ml/min/1,73 m² na rok w grupie dapagliflozyny i $-3,79 \pm 0,11$ ml/min/1,73 m² na rok w grupie placebo (MD=0,93 ml/min/1,73 m² na rok [95%CI: 0,61; 1,25]). W ciągu pierwszych 2 tygodni obserwowano jednak większe zmniejszenie eGFR w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo ($-3,97 \pm 0,15$ vs. $-0,82 \pm 0,15$ ml/min/1,73 m²), co jest typowe dla wszystkich flozyn i związane z mechanizmem działania inhibitorów SGLT-2.²⁹ Po tym okresie roczna zmiana eGFR była mniejsza w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (odpowiednio $-1,67 \pm 0,11$ ml/min/1,73 m² i $-3,59 \pm 0,11$ ml/min/1,73 m²; MD=1,92 ml/min/1,73 m² na rok [95%CI: 1,61; 2,24]).

Rys. 58. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zmiana eGFR w czasie.²⁴

No. of Participants

Placebo	2152	2029	1981	1866	1795	1753	1672	1443	935	447	157
Dapagliflozin	2152	2031	2001	1896	1832	1785	1705	1482	978	496	157

Tab. 48. Roczna zmiana eGFR (ml/min/1,73 m² na rok) w zależności od okresu obserwacji.

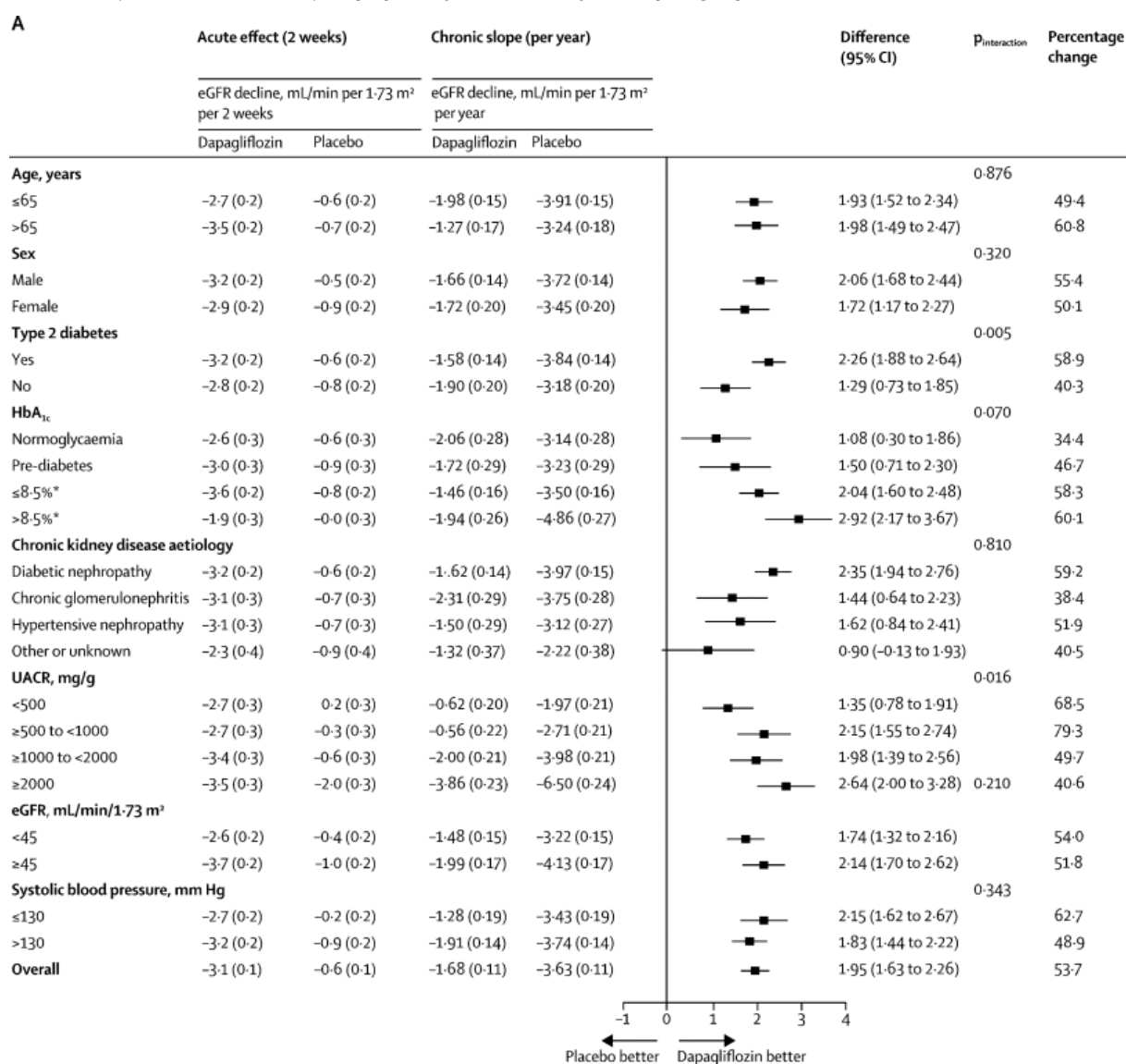
Punkt końcowy	Średnia (SE)		MD [95%CI]
	DAPA	PLACEBO	
Od początku do 30 mies.	-2,86 (0,11)	-3,79 (0,11)	0,93 [0,61; 1,25]
- od początku do 2 tyg.	-3,97 (0,15)	-0,82 (0,15)	-3,15 [bd]
- od 2 tyg. do 30 mies.	-1,67 (0,11)	-3,59 (0,11)	1,92 [1,61; 2,24]
Od początku do końca leczenia (2,3 lata)	-2,88 (0,11)	-3,83 (0,12)	0,95 [0,63; 1,27]
- od początku do 2 tyg. (T2DM)	bd	bd	-2,61 [2,16; 3,06]
- od początku do 2 tyg. (bez T2DM)	bd	bd	-2,01 [1,36; 2,66]
- od 2 tyg. do 2,3 roku (T2DM)	-1,58 (0,14)	-3,84 (0,14)	2,26 [1,88; 2,64]
- od 2 tyg. do 2,3 roku (bez T2DM)	-1,90 (0,20)	-3,18 (0,20)	1,29 [0,73; 1,85]

eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; T2DM - cukrzyca typu 2.

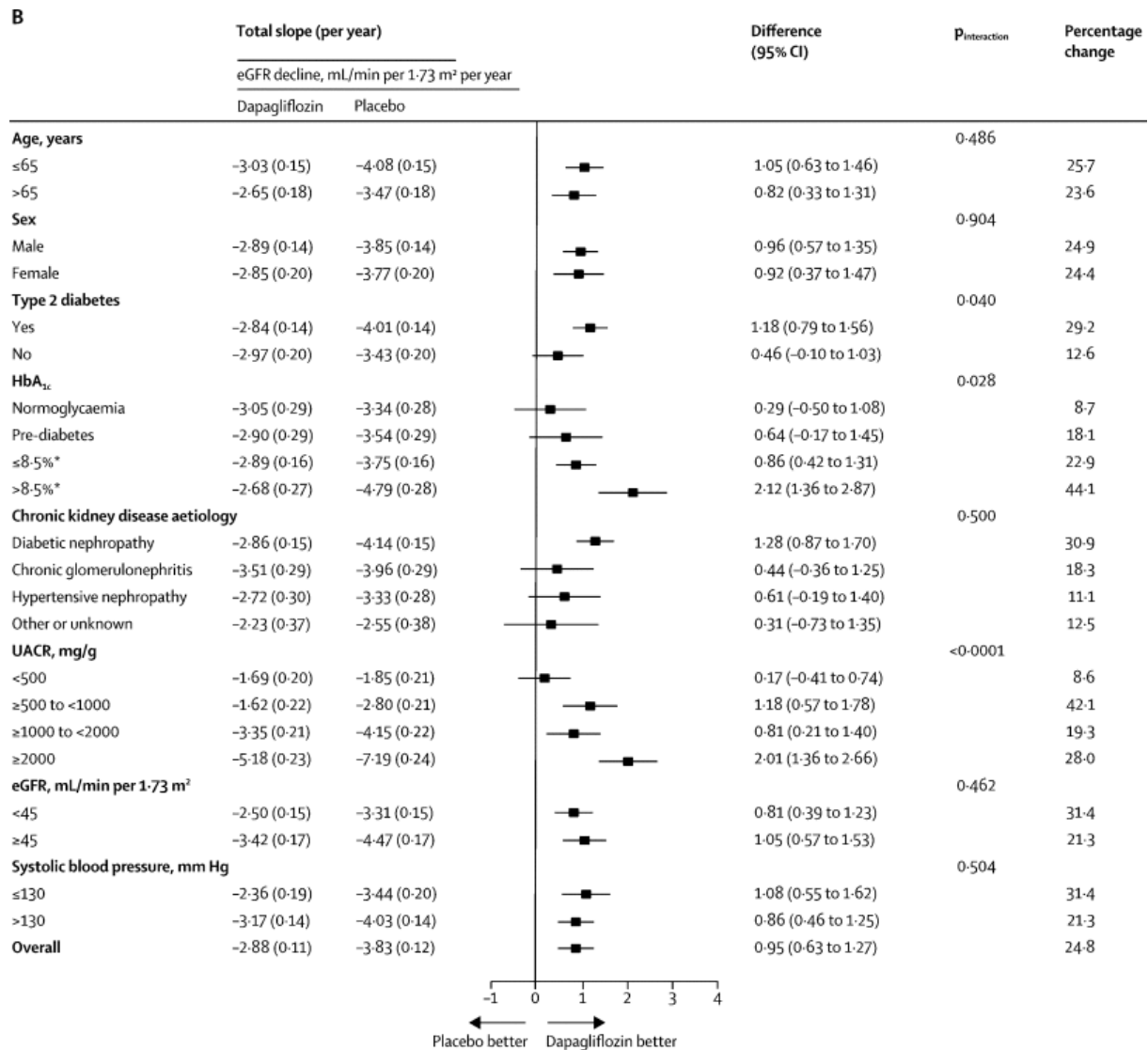
W badaniu DAPA-CKD przeprowadzono ocenę zmiany eGFR w czasie również w podgrupach chorych w zależności od m. in. wieku (≤ 65 lat, > 65 lat), płci (męska, żeńska), współwystępowania cukrzycy typu 2 (tak, nie), eGFR (< 45 ml/min/1,73 m², ≥ 45 ml/min/1,73 m²) czy ACR (≤ 1000 mg/g, > 1000 mg/g).

Zgodnie z wynikami badania DAPA-CKD, skuteczność dapagliflozyny w zakresie zmiany eGFR wykazano również w grupie z przewlekłą chorobą nerek bez cukrzycy typu 2. U chorych z cukrzycą typu 2 różnica w redukcji eGFR pomiędzy grupami dapagliflozyny i placebo wyniosła MD=2,26 [95% CI: 1,88; 2,64], w porównaniu z MD=1,29 [95% CI: 0,73; 1,85] u chorych bez cukrzycy typu 2.

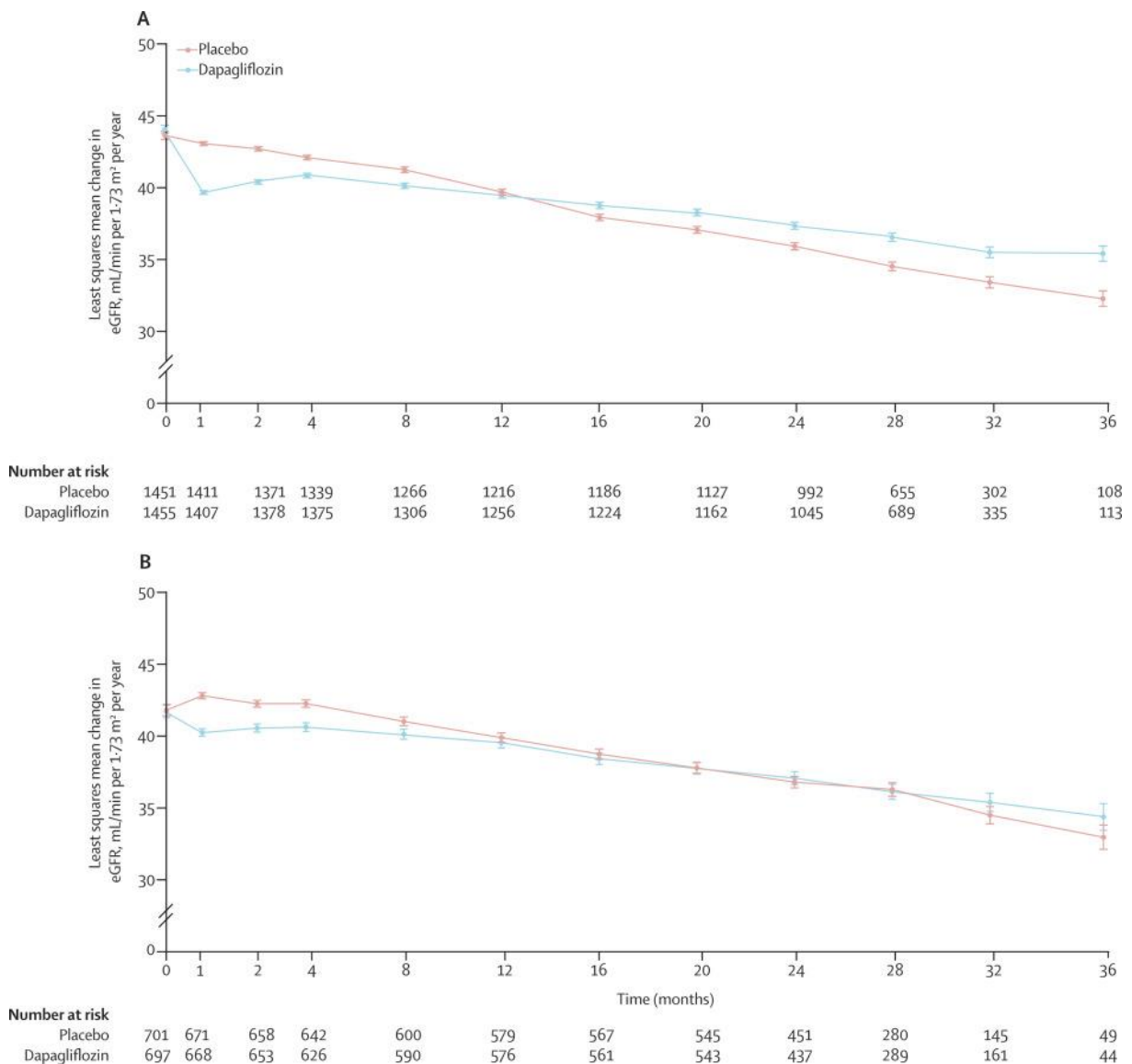
Rys. 59. Zmiana eGFR od wartości wyjściowych do 2 tyg. („acute effect”) oraz od 2. tyg. do końca leczenia („chronic effect”) w populacji całkowitej oraz podgrupach badania DAPA-CKD.²⁸



Rys. 60. Zmiana eGFR od wartości wyjściowych do końca leczenia w populacji całkowitej oraz podgrupach badania DAPA-CKD.²⁸

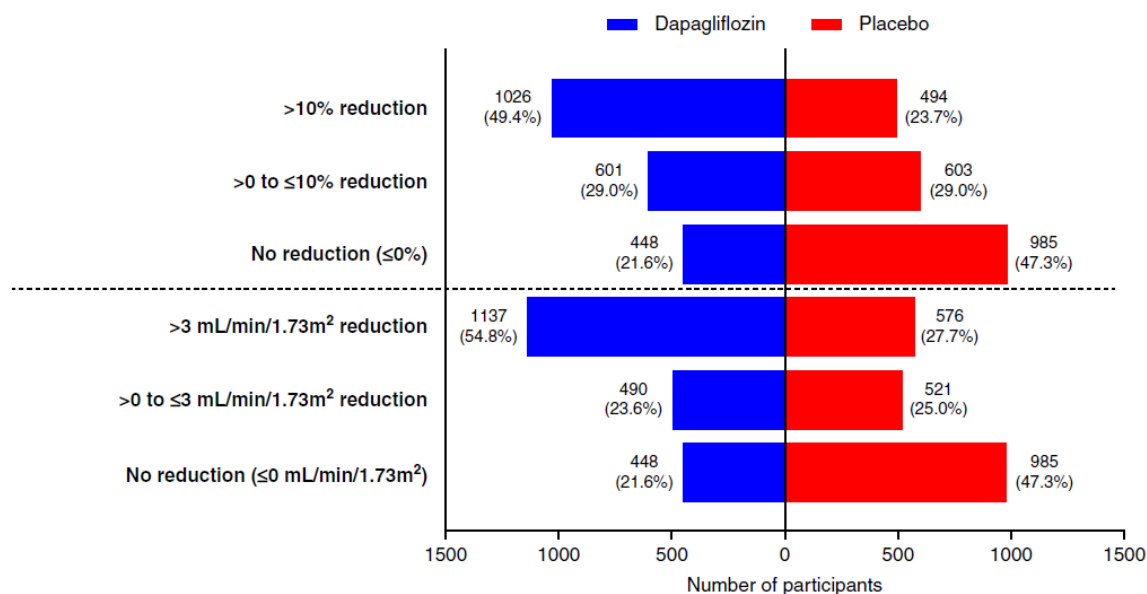


Rys. 61. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zmiana eGFR w czasie u chorych z cukrzycą typu 2 (A) i bez cukrzycy typu 2 (B).²⁴



Spośród 4157 (96,6%) pacjentów, którzy mieli wiarygodny pomiar eGFR na początku badania i po 2 tyg. leczenia, u 1026 (49,4%) w grupie dapagliflozyny i 494 (23,7%) w grupie placebo wystąpiła redukcja eGFR >10% po 2 tyg. leczenia.

Rys. 62. Odsetek pacjentów w grupie dapagliflozyny i placebo z poszczególnymi kategoriami zmian eGFR w pierwszych 2 tyg. leczenia.



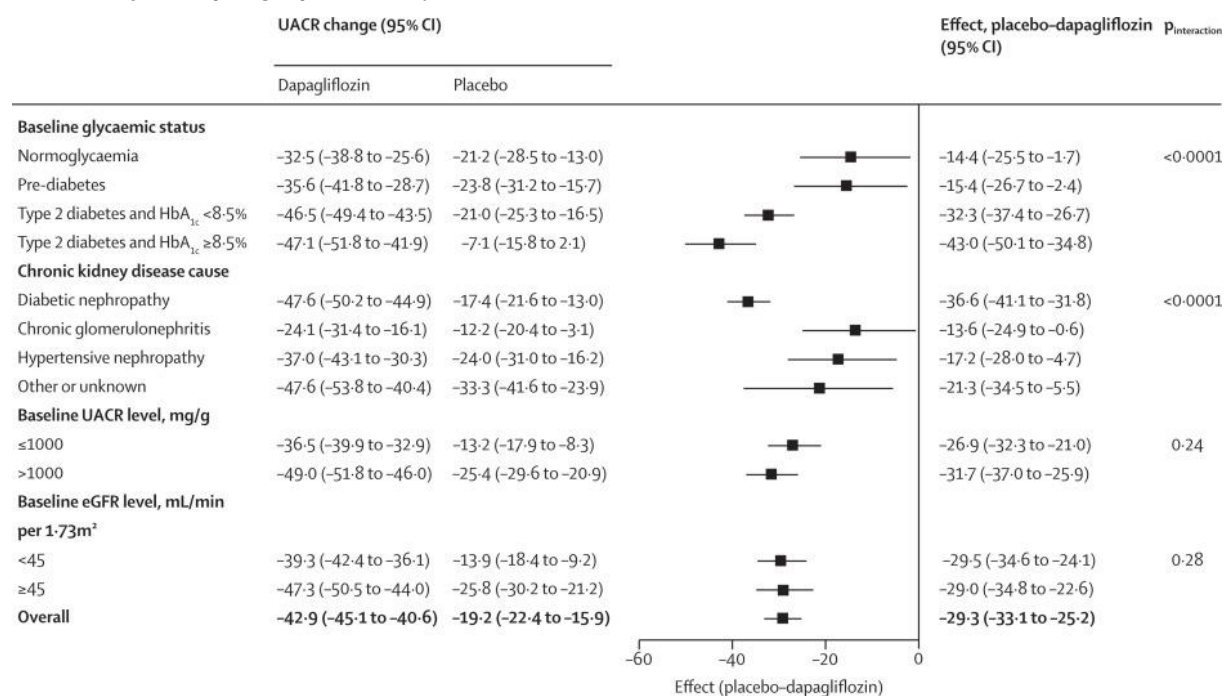
U pacjentów z redukcją eGFR >10% długoterminowy spadek eGFR był mniejszy (-1,58 ml/min/1,73 m² rocznie) niż u pacjentów, u których wystąpiła >0-10% redukcja eGFR (-2,44 ml/min/1,73 m²) lub wzrost eGFR (-2,48 ml/min/1,73 m²) na początku badania. W grupie placebo długoterminowa redukcja eGFR wyniosła -3,27, -3,84 i -3,77 ml/min/1,73 m² rocznie w subpopulacji chorych odpowiednio z >10% redukcją eGFR na początku badania, >0-10% redukcją eGFR lub wzrostem eGFR. Występowanie poważnych zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania nie było związane z ostrym spadkiem eGFR na początku leczenia.

Spadek wartości eGFR na początku leczenia jest charakterystyczny dla wszystkich leków z grupy flozyn i związany jest z mechanizmem działania tej grupy leków. Co więcej, przejściowy spadek eGFR obserwowany jest również podczas rozpoczynania leczenia ACEI i sartanami. W związku z tym, w celu wiarygodnej oceny skuteczności leku pod względem redukcji wskaźnika eGFR, niezbędne są długoterminowe badania.²⁹

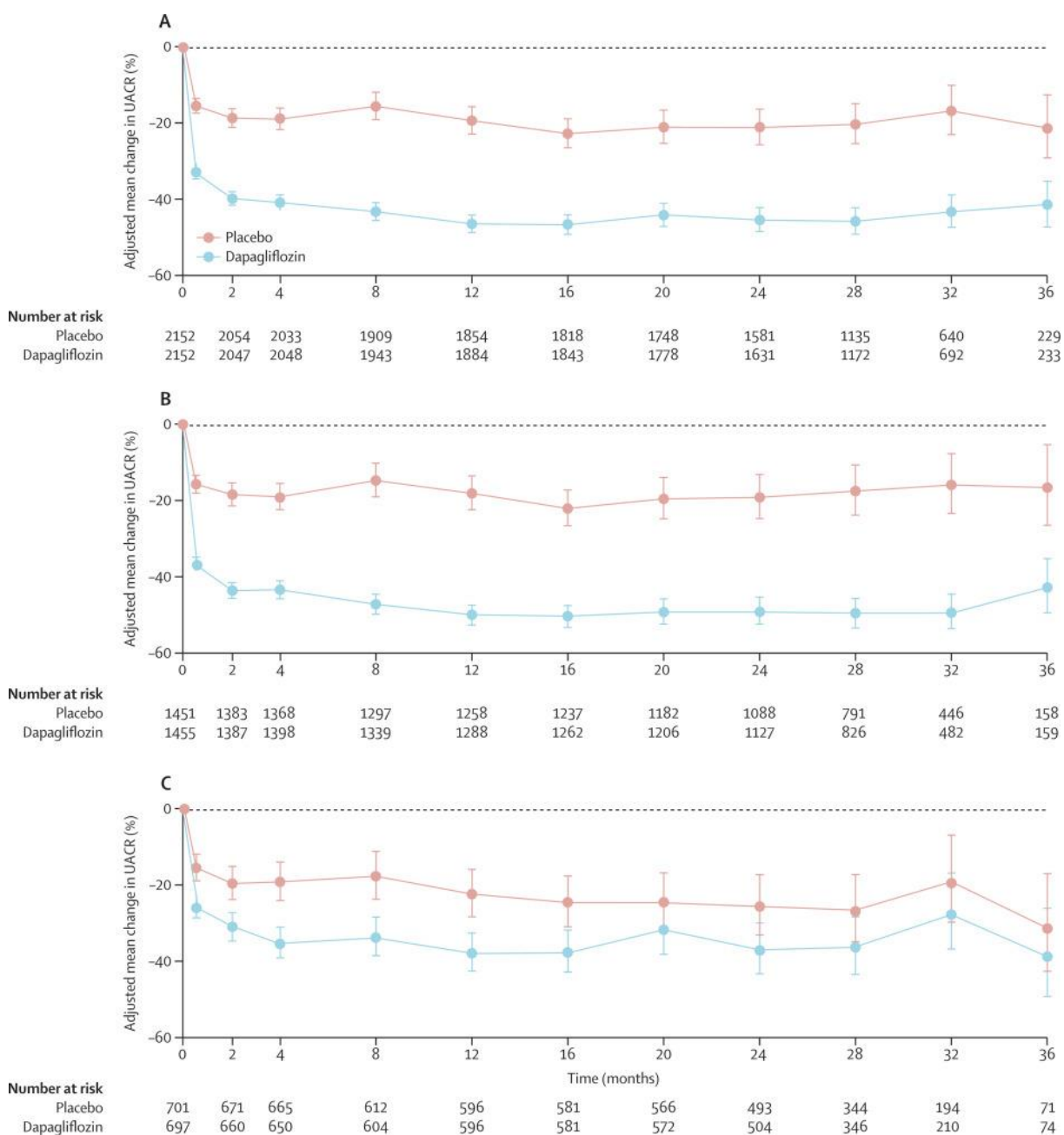
6.1.13 Zmiana ACR

Stosowanie dapagliflozyny powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu ACR w porównaniu do grupy placebo (MD=-29,3 [95% CI: -33,1; -25,2]). Szczególnie duże różnice pomiędzy grupami obserwowano w subpopulacji chorych z cukrzycą typu 2 i HbA_{1c} ≥8,5% (MD=-43,0 [95% CI: -50,1; -34,8]), niemniej u chorych bez cukrzycy typu 2 różnica pomiędzy grupami również osiągnęła poziom istotności statystycznej (-14,4 [95% CI: -25,5; -1,7]).

Rys. 63. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zmiana ACR w populacji całkowitej oraz podgrupach chorych z badania DAPA-CKD.



Rys. 64. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zmiana ACR w czasie w populacji całkowitej (A), subpopulacji chorych z cukrzycą typu 2 (B) oraz w subpopulacji chorych bez cukrzycy typu 2 (C).

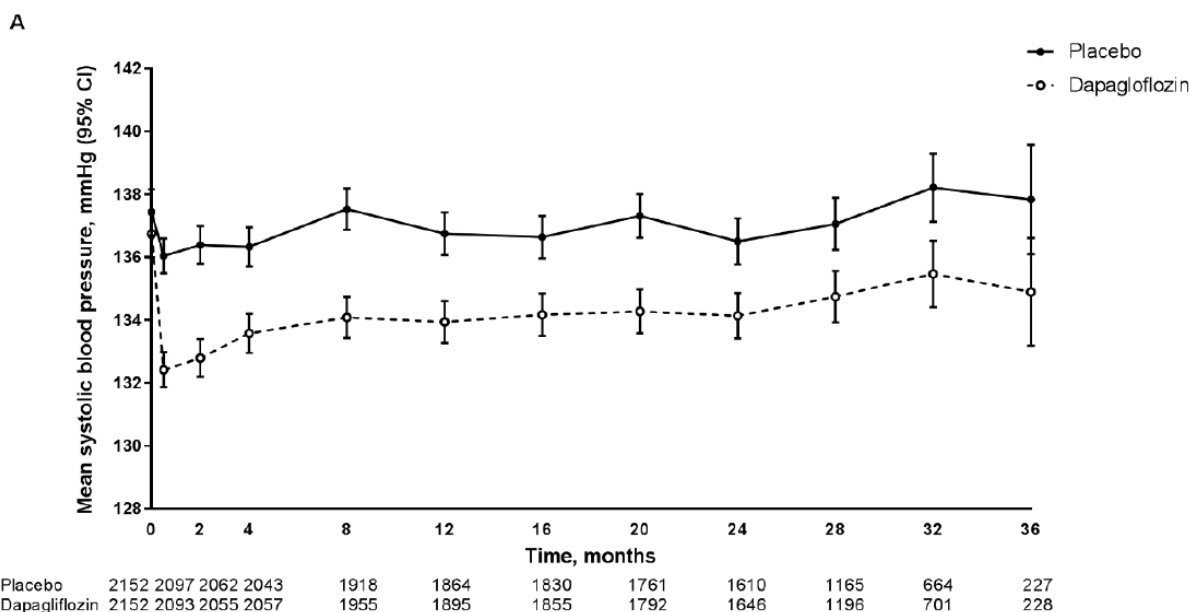


6.1.14 Zmiana ciśnienia krwi

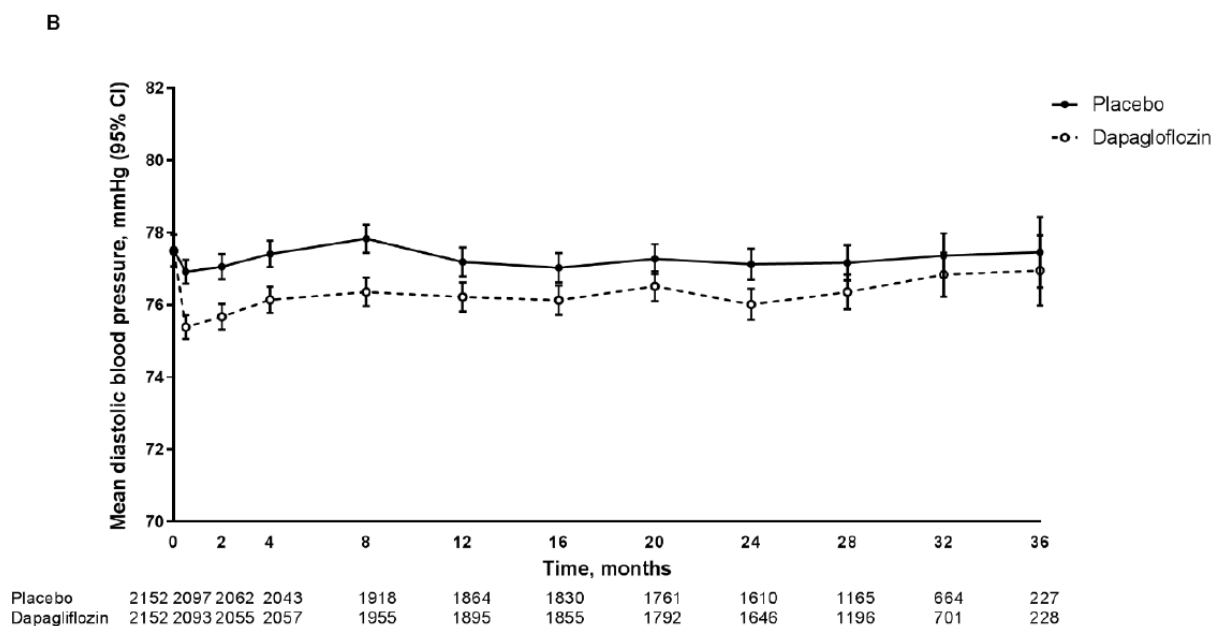
Stosowanie dapagliflozyny powodowało istotnie statystycznie większą redukcję skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w porównaniu do placebo w całym okresie badania DAPA-CKD (odpowiednio MD=2,9 mmHg [95% CI: 2,3; 3,6], $p<0,0001$ oraz MD=1,0 mmHg [95% CI: 0,6; 1,4], $p<0,0001$).

Poziom skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi był niższy w grupie leczonej dapagliflozyną w porównaniu do grupy placebo w całym okresie badania DAPA-CKD.

Rys. 65. Zmiana skurczowego ciśnienia krwi w czasie badania DAPA-CKD.



Rys. 66. Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi w czasie badania DAPA-CKD.



6.1.15 Zmiana masy ciała

Wpływ dapagliflozyny na masę ciała u chorych z PChN był niewielki - w grupie DAPA masa ciała była niższa o 0,85 kg [95% CI: 0,62; 1,08] w porównaniu do grupy placebo bez istotnych różnic pomiędzy poszczególnymi kategoriami BMI (p dla interakcji = 0,31)

6.1.16 Jakość życia

Wyniki dotyczące jakości życia w badaniu DAPA-CKD nie zostały jeszcze opublikowane. Jedyny odnaleziony abstrakt (McEwan 2021) dotyczył użyteczności stanów zdrowia bez

wskazania różnic pomiędzy grupami dapagliflozyny i placebo. W analizie ekonomicznej również przedstawiono jedynie użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu bez szczegółowych wyników dla grupy dapagliflozyny i placebo. Przedstawienie takich wyników w AKL, bez możliwości porównania obu grup, było nieuzasadnione.

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia w badaniu DAPA-CKD na podstawie kwestionariusza KDQoL oraz EQ-5D-5L, które opracowano dla NICE na podstawie danych nieopublikowanych.

6.1.16.1 KDQoL

Kwestionariusz KDQoL (*The Kidney Disease Quality of Life*) dostarcza informacji o pacjencie z zakresu czterech obszarów: zdrowie fizyczne, zdrowie psychiczne, problemy związane z chorobą i satysfakcja z opieki medycznej. W sumie zawiera 24 pytania, które oprócz oceny zdrowia i samopoczucia pacjenta, dotyczą także wydolności w zakresie codziennych czynności życiowych i mobilności. Pytania podzielone są na 11 domen, każda z nich oceniana jest w skali od 0 do 100 punktów. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia (Strugała 2017).

Domeny KDQoL (Strugała 2017):

KDQoL D1 - Objawy

KDQoL D2 - Wpływ choroby nerek

KDQoL D3 - Obciążenie chorobą nerek

KDQoL D4 - Stan zatrudnienia

KDQoL D6 - Jakość stosunków międzyludzkich

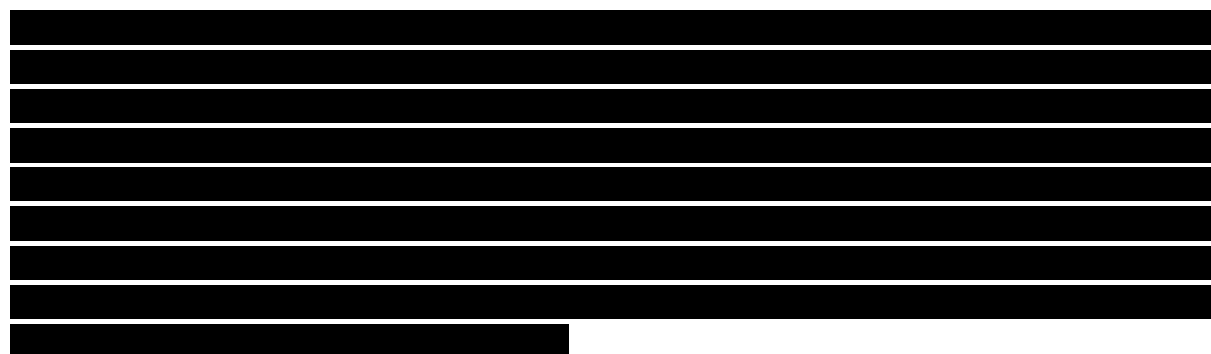
KDQoL D7 - Czynności seksualne

KDQoL D8 - Sen

KDQoL D9 - Wsparcie społeczne

KDQoL D10 - Wsparcie pracowników stacji dializ

KDQoL D11 - Satysfakcja pacjenta.



Tab. 49. Wyniki kwestionariusza KDQoL w badaniu DAPA-CKD na podstawie danych nieopublikowanych.

Grupa	Wiek	Płeć	Wykonalność				Wpływ choroby		
			Wykonalność fizyczna		Wykonalność psychologiczna		Wpływ choroby na życie codzienne	Wpływ choroby na zdrowie	Wpływ choroby na samopoczucie
			Skala	Skala	Skala	Skala			
Grupa 1									
			1	1	1	1	1	1	1
Grupa 2									
			1	1	1	1	1	1	1
Grupa 3									
			1	1	1	1	1	1	1
Grupa 4									
			1	1	1	1	1	1	1

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

6.1.16.2 EQ-5D

Stany zdrowia wg kwestionariusza EQ-5D-5L przeliczono na użyteczności z wykorzystaniem wartości specyficznych dla Wielkiej Brytanii: zakres od -0,594 (stan 55555 - najgorsze zdrowie) do 1 (stan 11111 - pełne zdrowie).

Tab. 50. Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L od wartości wyjściowych: DAPA vs PLA.

Punkt czasowy obserwacji	Zmiana od wartości wyjściowych: DAPA vs PLA		
	Średnia (SE)	95% CI	p

CI - przedział ufności; SE - błąd standardowy.

6.1.17 Ryzyko hospitalizacji - analiza post hoc

Celem przeprowadzonej analizy *post hoc* była ocena wpływu leczenia dapagliflozyną na ryzyko wystąpienia pierwszej hospitalizacji, pierwszej i kolejnej hospitalizacji, jak również zbadanie wpływu leku na częstość występowania hospitalizacji w zależności od przyczyny.

Ryzyko wystąpienia pierwszej hospitalizacji, pierwszej hospitalizacji lub zgonu, pierwszej przedłużonej hospitalizacji (≥ 7 dni) lub hospitalizacji zakończonej zgonem, pierwszej przedłużonej hospitalizacji (≥ 7 dni), zgonu lub hospitalizacji zakończonej zgonem było istotnie statystycznie niższe w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo - patrz tabela poniżej.

Tab. 51. Wpływ leczenia dapagliflozyną na ryzyko wystąpienia pierwszej hospitalizacji.

Punkt końcowy	DAPA	PLA	HR [95%CI]	p
Hospitalizacje łącznie (Cox)	566	658	0,84 [0,75; 0,94]	<0,05
Hospitalizacja lub zgon (Cox)	591	689	0,83 [0,75; 0,93]	<0,05
Hospitalizacje łącznie (Fine-Gray)	566	658	0,84 [0,75; 0,94]	<0,05
Przedłużona hospitalizacja (≥ 7 dni) lub hospitalizacja zakończona zgonem (Cox)	370	438	0,83 [0,72; 0,95]	<0,05
Przedłużona hospitalizacja (≥ 7 dni), zgon lub hospitalizacja zakończona zgonem (Cox)	398	478	0,82 [0,72; 0,93]	<0,05
Przedłużona hospitalizacja (≥ 7 dni) lub hospitalizacja zakończona zgonem (Fine-Gray)	370	438	0,83 [0,73; 0,96]	<0,05

HR - hazard względny.

Częstość występowania hospitalizacji, hospitalizacji lub zgonu, przedłużonej hospitalizacji (≥ 7 dni) lub hospitalizacji zakończonej zgonem, przedłużonej hospitalizacji (≥ 7 dni), zgonu lub hospitalizacji zakończonej zgonem była istotnie statystycznie niższa w grupie dapagliflozyny w porównaniu do placebo - patrz tabela poniżej.

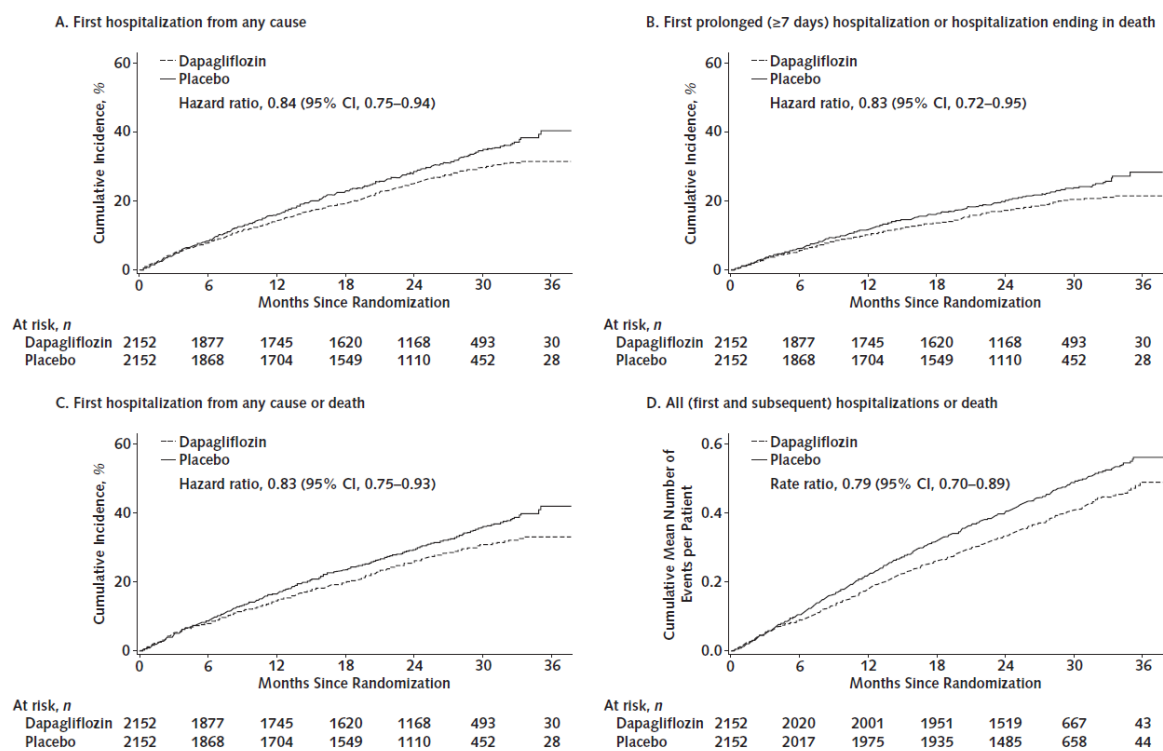
Tab. 52. Wpływ leczenia dapagliflozyną na ryzyko wystąpienia pierwszej i kolejnej hospitalizacji.

Punkt końcowy	DAPA	PLA	RR [95%CI]	p
Hospitalizacje łącznie (joint frailty)	921	1151	0,78 [0,70; 0,87]	<0,05
Hospitalizacja lub zgon (Lin-Wei-Yang-Ying)	973	1224	0,79 [0,70; 0,89]	<0,05
Hospitalizacje łącznie (Lin-Wei-Yang-Ying)	921	1151	0,79 [0,70; 0,90]	<0,05
Przedłużona hospitalizacja (≥ 7 dni) lub hospitalizacja zakończona zgonem (Prentice-Williams-Peterson)	921	1151	0,84 [0,77; 0,92]	<0,05
Przedłużona hospitalizacja (≥ 7 dni), zgon lub hospitalizacja zakończona zgonem (Wei-Lin-Weissfeld)	921	1151	0,77 [0,67; 0,89]	<0,05
Przedłużona hospitalizacja (≥ 7 dni) lub hospitalizacja zakończona zgonem (ujemny dwumianowy)	921	1151	0,80 [0,71; 0,90]	<0,05

RR - współczynnik częstości występowania (ang. *rate ratio*).

Na wykresach poniżej przedstawiono wpływ leczenia dapagliflozyną na ryzyko wystąpienia hospitalizacji w porównaniu do placebo w okresie 36 mies.

Rys. 67. Wpływ leczenia dapagliflozyną na ryzyko wystąpienia hospitalizacji.



A - pierwsza hospitalizacja z jakiegokolwiek powodu; B - pierwsza przedłużona hospitalizacja (≥ 7 dni) lub hospitalizacja zakończona zgonem; C - pierwsza hospitalizacja z jakiegokolwiek powodu lub zgon; D - wszystkie (pierwsza i kolejne) hospitalizacje lub zgon.

Pacjenci w grupie dapagliflozyny istotnie statystycznie mniej dni spędzali w szpitalu i istotnie statystycznie więcej poza szpitalem w porównaniu do pacjentów z grupy placebo. W przypadku różnic dotyczących „dni martwych” poziom istotności statystycznej nie został osiągnięty.

Tab. 53. Średnia liczba dni w szpitalu, liczba „dni martwych” i liczba dni życia poza szpitalem w przeliczeniu na pacjenta na rok.

Punkt końcowy	DAPA	PLA	p
Liczba dni w szpitalu*	2,3 (7,5)	2,8 (9,6)	0,027
Liczba „dni martwych”***	8,1 (42,6)	10,8 (47,8)	0,052
Liczba dni życia poza szpitalem***	354,9 (44,0)	351,7 (49,9)	0,023

* suma wszystkich dni spędzonych w szpitalu przez każdego pacjenta; ** od daty cenzurowania badania odjęto datę zgonu pacjenta; *** od całkowitego okresu obserwacji odjęto sumę liczby dni w szpitalu i liczby „dni martwych”.

W grupie dapagliflozyny występowało istotnie statystycznie mniej hospitalizacji z powodu zaburzeń serca, nerek i układu moczowego, metabolizmu i odżywiania i nowotworów w porównaniu do grupy placebo. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dapagliflozyny i placebo w częstości występowania hospitalizacji z powodu zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zranień, zatruc i powikłań związanych z procedurami, zaburzeń naczyniowych oraz zaburzeń oddechowych, klatki piersiowej i śródpiersia.

Tab. 54. Wpływ leczenia dapagliflozyną w porównaniu do placebo na częstość hospitalizacji w zależności od przyczyny.

Punkt końcowy	Pierwsza hosp.		Wszystkie hosp.		RR [95%CI]
	DAPA	PLA	DAPA	PLA	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	183 (8,5)	197 (9,2)	232	264	0,88 [0,71; 1,09]
Zaburzenia serca	128 (5,9)	193 (9,0)	176	262	0,67 [0,53; 0,86]
Zaburzenia nerek i układu moczowego	100 (4,6)	149 (6,9)	118	195	0,61 [0,46; 0,79]
Zaburzenia układu nerwowego	81 (3,8)	83 (3,9)	90	89	1,01 [0,74; 1,38]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	62 (2,9)	60 (2,8)	66	68	0,97 [0,67; 1,40]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	43 (2,0)	73 (3,4)	51	83	0,61 [0,41; 0,91]
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	58 (2,7)	52 (2,4)	67	58	1,16 [0,78; 1,71]
Zaburzenia naczyniowe	54 (2,5)	54 (2,5)	61	59	1,03 [0,70; 1,53]
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	42 (2,0)	54 (2,5)	46	62	0,74 [0,48; 1,13]
Nowotwory (łagodne, złośliwe i nieokreślone)	32 (1,5)	50 (2,3)	32	52	0,62 [0,39; 0,96]
Łącznie (bez zaburzeń sercowych)	506 (23,5)	587 (27,3)	942	1130	0,83 [0,73; 0,96]

RR - współczynnik częstości występowania (ang. *rate ratio*).

6.1.18 Wyniki długoterminowe - model Markowa

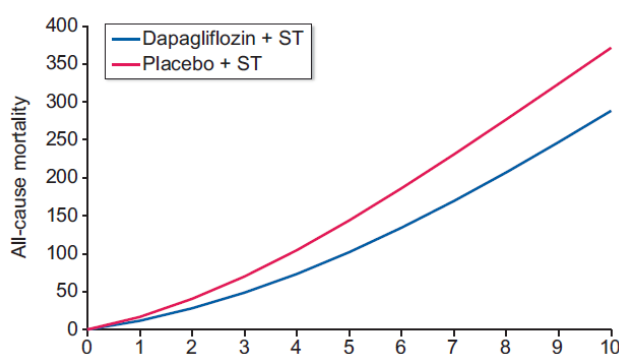
Wyniki badania DAPA-CKD modelowano z użyciem modelu Markowa w horyzoncie 10 lat. Długoterminowe leczenie dapagliflozyną powoduje spowolnienie progresji PChN - pacjenci pozostawali dłużej w stadium PChN 1-3b (0,65 [95% CI: 0,41; 0,90] lat na pacjenta) i krócej w stadium ≥ 4 (-0,23 [95% CI: -0,45; 0,00] lat na pacjenta) w porównaniu do pacjentów leczonych terapią standardową.

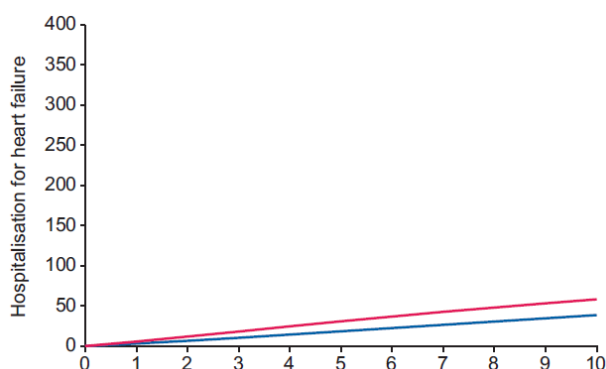
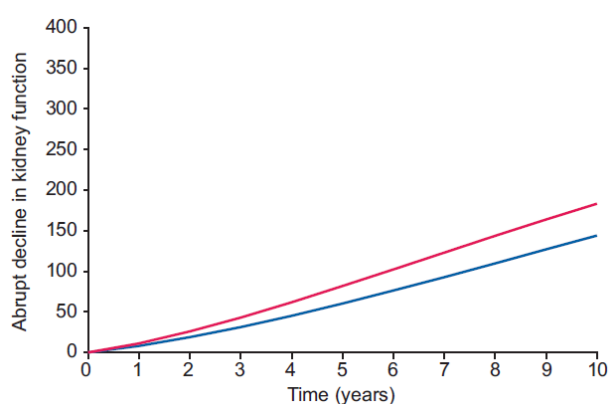
Tab. 55. Średni czas spędzony przez pacjenta w każdym stadium PChN w modelu (lata).

Stadium PChN	DAPA [95% CI]	PLA [95% CI]	DAPA vs PLA [95% CI]	
1	0,04 [0,03; 0,06]	0,03 [0,02; 0,05]	0,01 [0,00; 0,03]	0,65 [0,41; 0,90]
2	0,58 [0,52; 0,64]	0,54 [0,47; 0,61]	0,04 [-0,04; 0,12]	
3a	1,58 [1,48; 1,68]	1,42 [1,30; 1,53]	0,17 [0,04; 0,29]	
3b	3,07 [2,88; 3,21]	2,64 [2,45; 2,80]	0,43 [0,27; 0,60]	
4	2,48 [2,29; 2,63]	2,53 [2,30; 2,72]	-0,06 [-0,24; 0,13]	-0,23 [-0,45; 0,00]
5 (przed RRT)	0,29 [0,24; 0,34]	0,34 [0,27; 0,41]	-0,05 [-0,11; 0,02]	
dializoterapia	0,63 [0,54; 0,73]	0,73 [0,61; 0,83]	-0,10 [-0,23; 0,03]	
przeszczep nerki	0,16 [0,12; 0,20]	0,19 [0,14; 0,24]	-0,03 [-0,08; 0,02]	

Przewidywane ryzyko wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz nagłego pogorszenia czynności nerek było zredukowane przez dapagliflozynę w porównaniu do placebo w analizowanym 10-letnim horyzoncie czasowym - patrz rysunki poniżej.

Rys. 68. Ryzyko wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w horyzoncie 10 lat u pacjentów leczonych dapagliflozyną i placebo.



Rys. 69. Ryzyko wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca w horyzoncie 10 lat u pacjentów leczonych dapagliflozyną i placebo.**Rys. 70.** Ryzyko wystąpienia nagłego pogorszenia czynności nerek w horyzoncie 10 lat u pacjentów leczonych dapagliflozyną i placebo.

Oszacowano, że leczenie dapagliflozyną zapobiega wystąpieniu 83 zgonów niezależnie od przyczyny, 19 hospitalizacji z powodu niewydolności serca, 39 nagłych pogorszeń czynności nerek na 1000 pacjentów w ciągu 10 lat. Ponadto, dapagliflozyna uchroni 51 pacjentów przed rozpoczęciem terapii nerkozastępczej (u 45 chorych - dializoterapii, u 6 chorych - przeszczepu nerki).

Tab. 56. Przewidywana liczba zdarzeń na 1000 pacjentów w horyzoncie 10 lat.

Zdarzenie	DAPA	PLA	DAPA vs PLA
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	39	58	-19
Nagłe pogorszenie czynności nerek	144	183	-39
Terapia nerkozastępcza	241	292	-51
- dializoterapia	200	245	-45
- przeszczep nerki	41	47	-6
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	288	371	-83

6.2 Subpopulacja chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m² - dane nieopublikowane

Ocenę skuteczności dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m² z przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego - DAPA-CKD - dane nieopublikowane.

W analizie skuteczności uwzględniono następujące punkty końcowe:

- złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych;
- $\geq 50\%$ redukcja eGFR;
- schyłkowa niewydolność nerek;
- eGFR < 15 ml/min/1,73 m²;
- długoterminowa dializoterapia;
- przeszczep nerki;
- zgon z przyczyn nerkowych;
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych;
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca;
- zgon niezależnie od przyczyny.

Analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono na danych ■■■■ pacjentów randomizowanych - ■■■■ w grupie dapagliflozyny i ■■■■ w grupie placebo. Analizę przeprowadzono na podstawie danych nieopublikowanych, dostarczonych przez Wnioskodawcę.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*.

Tab. 57. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA - subpopulacja chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m² - dane nieopublikowane.

Punkt końcowy	DAPA (N= [REDACTED])		PLA (N= [REDACTED])		HR [95%CI]	p
	n (%)	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	n (%)	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
$\geq 50\%$ redukcja eGFR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Schyłkowa niewydolność nerek	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
eGFR < 15 ml/min/1,73 m ²	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Długoterminowa dializoterapia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Przeszczep nerki	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zgon z przyczyn nerkowych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Drugorzędowe punkty końcowe						
$\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zgon niezależnie od przyczyny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.2.1 Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV

W badaniu DAPA-CKD wykazano [redacted] redukcję ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego ($\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych) w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo [redacted] w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m².

Pierwszorzędowy punkt końcowy raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością u chorych leczonych dapagliflozyną w porównaniu do chorych leczonych placebo [redacted] [redacted] w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m².

Tab. 58. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m².

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI], p	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
$\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; ESRD - schyłkowa niewydolność nerek; CV - sercowo-naczyniowy.

Rys. 71. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV (OR) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m².



Rys. 72. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV (RD) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m².

Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV - analiza liczby zdarzeń w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m²

W ramieniu dapagliflozyny obserwowano mniej zdarzeń na 100 pacjento-lat zdefiniowanych w ramach pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego ($\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV) niż w ramieniu placebo w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m².

Tab. 59. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV - analiza liczby zdarzeń w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m².

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
$\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV	████	████	████████ ████████	████	████████ ████████	████

eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; ESRD - schyłkowa niewydolność nerek; CV - sercowo-naczyniowy.

6.2.2 $\geq 50\%$ redukcja eGFR

Stosowanie dapagliflozyny w badaniu DAPA-CKD związane było z █████ zmniejszeniem ryzyka $\geq 50\%$ redukcji eGFR w porównaniu ze stosowaniem placebo (████████████████████) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m².

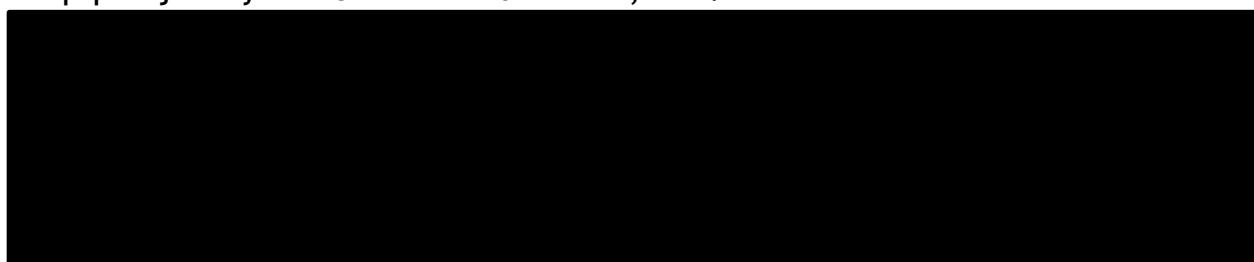
Obserwowano istotnie statystycznie mniejsze odsetki chorych, u których wystąpiła $\geq 50\%$ redukcja eGFR, w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo (████████████████████) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m².

Tab. 60. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m².

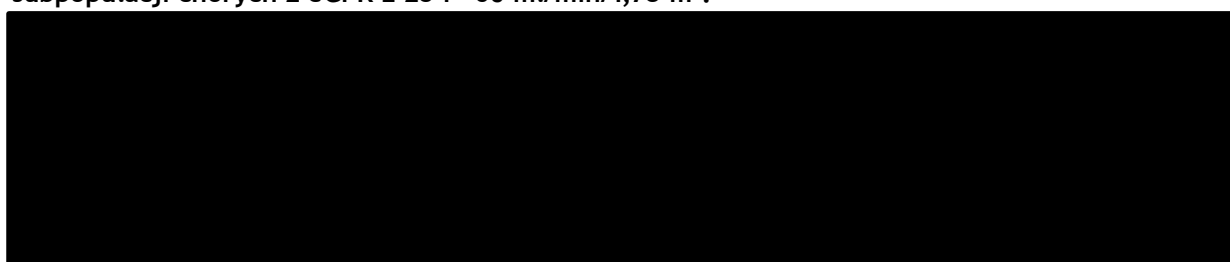
Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI], p	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
$\geq 50\%$ redukcja eGFR							

eGFR - współczynnik przesączenia kłębuszkowego.

Rys. 73. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR (OR) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m².



Rys. 74. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR (RD) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m².



$\geq 50\%$ redukcja eGFR - analiza liczby zdarzeń w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m²

U chorych leczonych dapagliflozyną obserwowano mniej zdarzeń $\geq 50\%$ redukcji eGFR na 100 pacjento-lat niż u chorych leczonych placebo w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m²

Tab. 61. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV - analiza liczby zdarzeń w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m².

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
$\geq 50\%$ redukcja eGFR						

eGFR - współczynnik przesączenia kłębuszkowego; *założenie o rozkładzie normalnym.

6.2.3 Schyłkowa niewydolność nerek

Wykazano [redacted] redukcję ryzyka rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek u chorych leczonych dapagliflozyną w porównaniu do chorych leczonych placebo [redacted] [redacted] w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m². Stosowanie dapagliflozyny związane było również z [redacted] redukcją ryzyka osiągnięcia eGFR <15 ml/min/1,73 m² [redacted] redukcją ryzyka długoterminowej dializoterapii [redacted] redukcją ryzyka przeszczepu nerki lub długoterminowej dializoterapii [redacted]

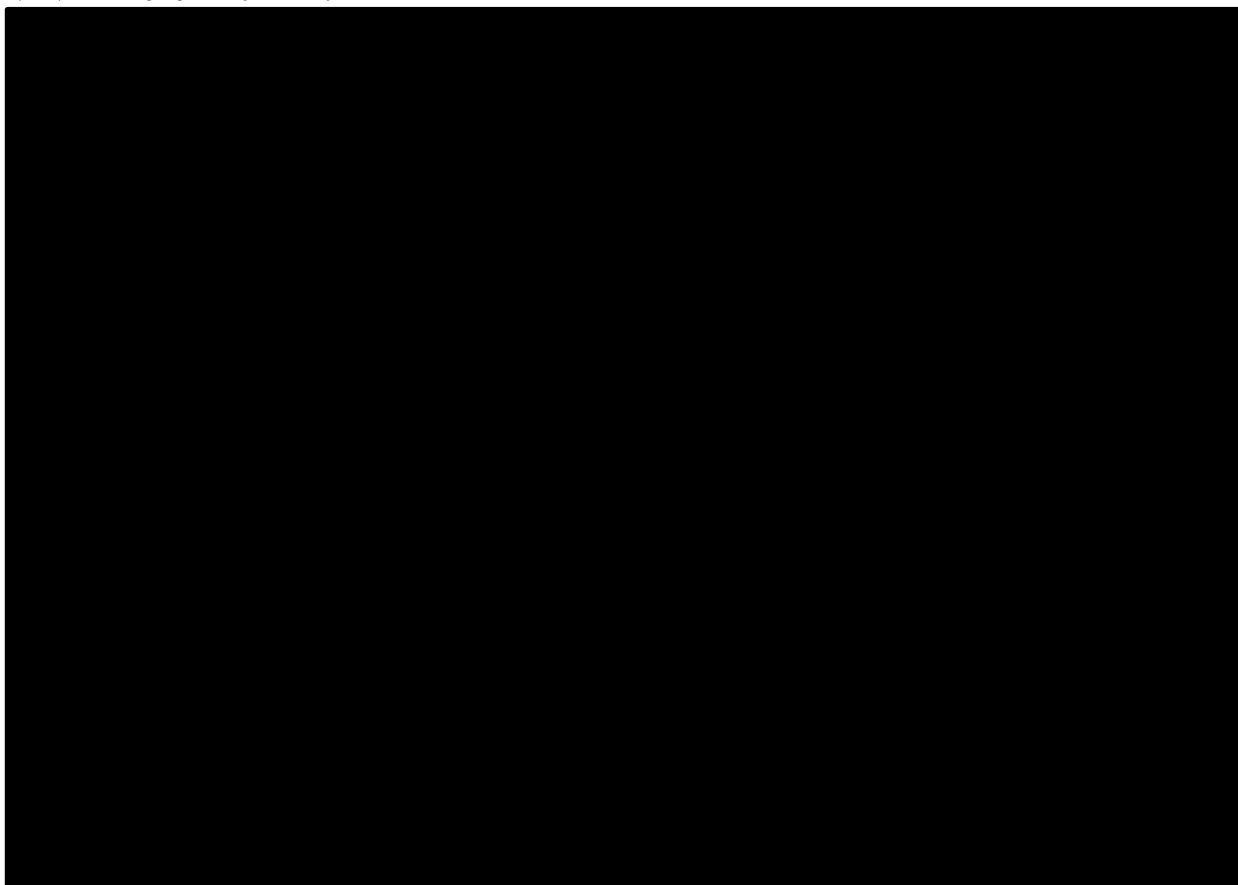
W grupie dapagliflozyny obserwowano istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie placebo odsetki chorych ze schyłkową niewydolnością nerek w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m² [redacted] eGFR <15 ml/min/1,73 m² [redacted] [redacted] długoterminową dializoterapią [redacted] oraz przeszczepem nerki [redacted]

Tab. 62. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Schyłkowa niewydolność nerek w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

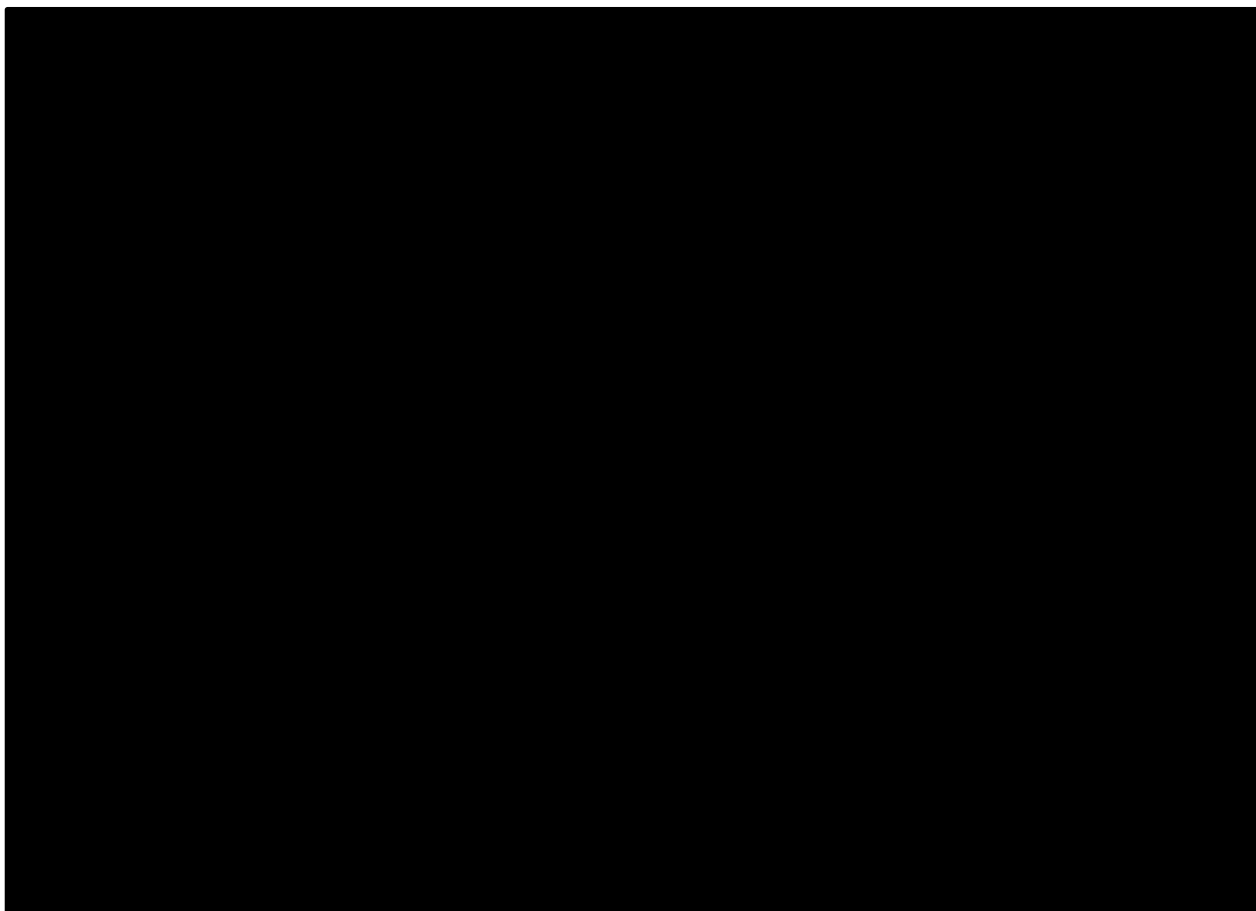
Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI], p	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Schyłkowa niewydolność nerek	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
eGFR <15 ml/min/1,73 m ²	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Długoterminowa dializoterapia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Przeszczep nerki	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego.

Rys. 75. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Schyłkowa niewydolność nerek (OR) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

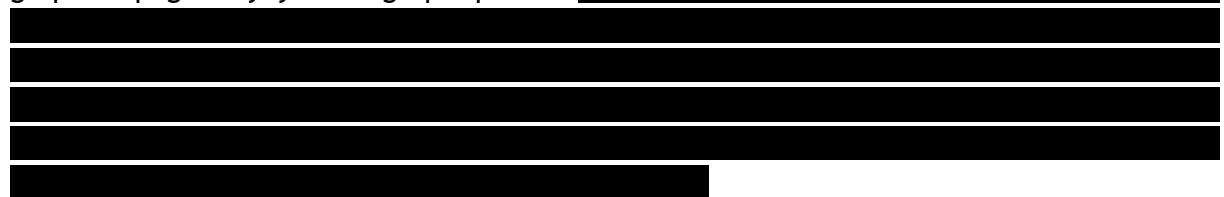


Rys. 76. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Schyłkowa niewydolność nerek (RD) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².



Schyłkowa niewydolność nerek - analiza liczby zdarzeń

Liczby zdarzeń na 100 pacjento-lat schyłkowej niewydolności nerek, osiągnięcia eGFR <15 ml/min/1,73 m², długoterminowej dializoterapii oraz przeszczepu nerki były mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo



Tab. 63. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Schyłkowa niewydolność nerek - analiza liczby zdarzeń w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Schyłkowa niewydolność nerek	████	████	████████ ████████	██	████████ ████████	██
eGFR <15 ml/min/1,73 m ²	████	████	████████ ████████	██	████████ ████████	██
Długoterminowa dializoterapia	████	████	████████ ████████	██	████████ ████████	██

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Przeszczep nerki	■	■	■ ■	■	■ ■	■

eGFR - współczynnik przesączenia kłębuszkowego; *założenie o rozkładzie normalnym.

6.2.4 Zgon z przyczyn nerkowych

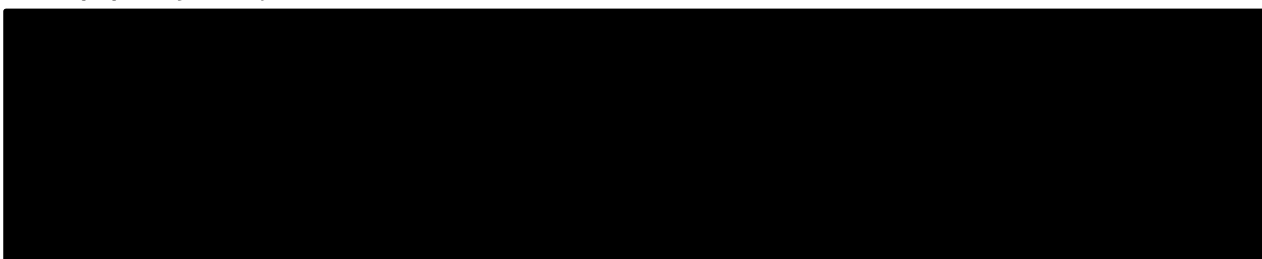
Wykazano ■ redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m², ■

Częstości występowania zgonu z przyczyn nerkowych były mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m², ■

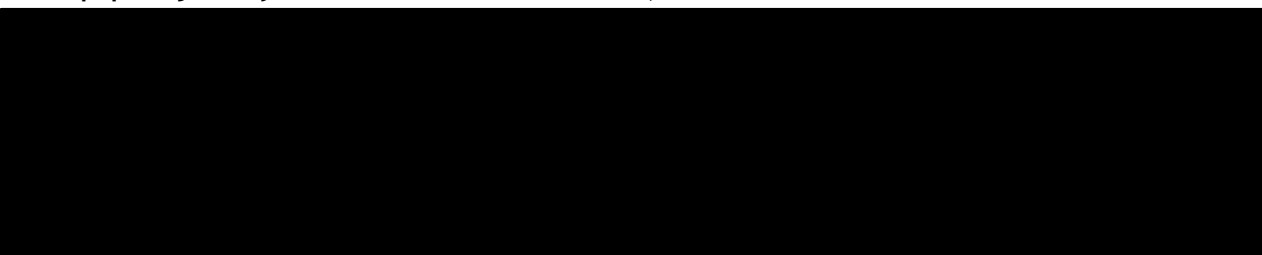
Tab. 64. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn nerkowych w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zgon z przyczyn nerkowych	■	■	■	■	■	■	■

Rys. 77. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn nerkowych (OR) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².



Rys. 78. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn nerkowych (RD) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².



Zgon z przyczyn nerkowych - analiza liczby zdarzeń

W grupie dapagliflozyny obserwowano mniej zdarzeń zgonu z przyczyn nerkowych na 100 pacjento-lat niż w grupie placebo w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m²,

Tab. 65. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn nerkowych - analiza liczby zdarzeń w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Zgon z przyczyn nerkowych	■	■	■ ■	■	■	■

*założenie o rozkładzie normalnym

6.2.5 Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

Wykazano ■ redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m²

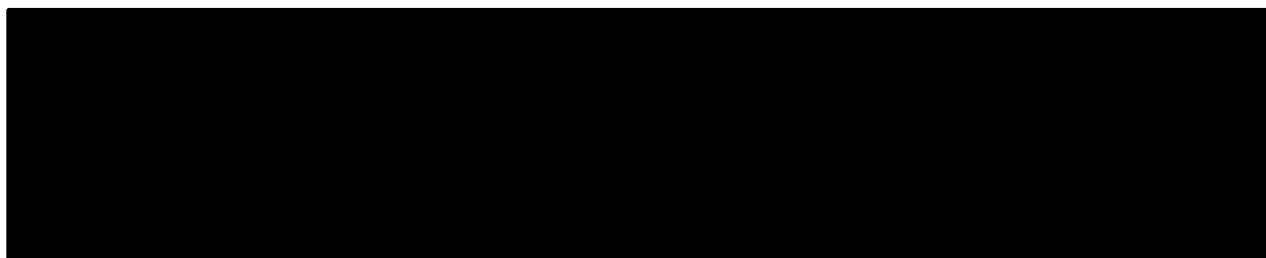
W grupie dapagliflozyny obserwowano mniejsze niż w grupie placebo częstości występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m²

Tab. 66. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

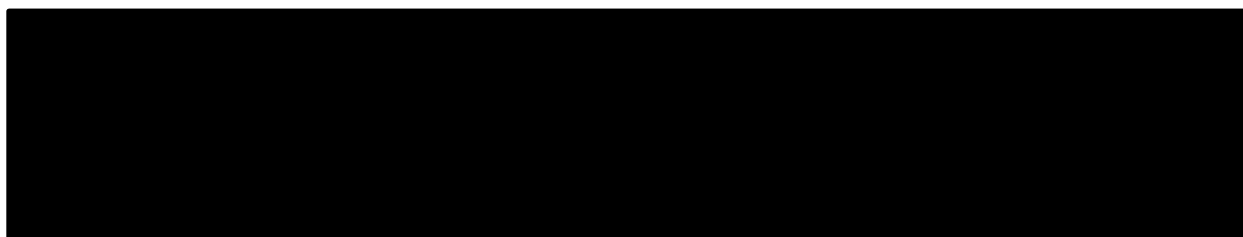
Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI], p	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zgon z przyczyn CV	■	■	■	■	■	■	■

CV - sercowo-naczyniowy.

Rys. 79. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV (OR) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².



Rys. 80. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV (RD) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².



Zgon z przyczyn CV - analiza liczby zdarzeń

Liczby zdarzeń na 100 pacjento-lat zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych były mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo

Tab. 67. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV - analiza liczby zdarzeń w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Zgon z przyczyn CV						

CV - sercowo-naczyniowy; *założenie o rozkładzie normalnym.

6.2.6 Zgon niezależnie od przyczyny

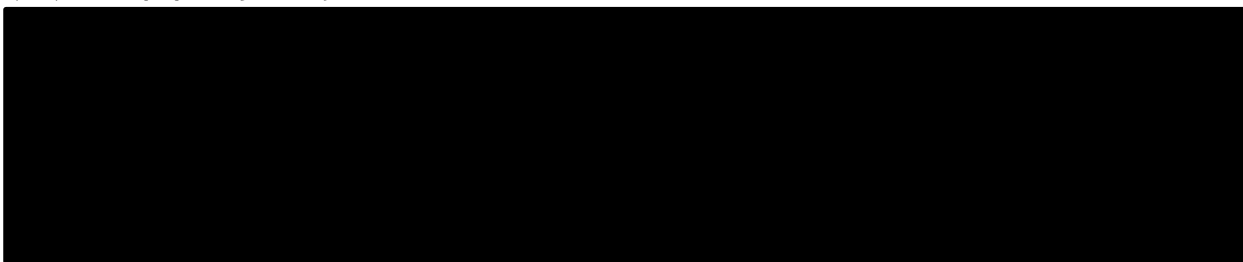
Stosowanie dapagliflozyny związane było z redukcją ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny w porównaniu ze stosowaniem placebo w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

Częstości występowania zgonu niezależnie od przyczyny były istotnie statystycznie mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

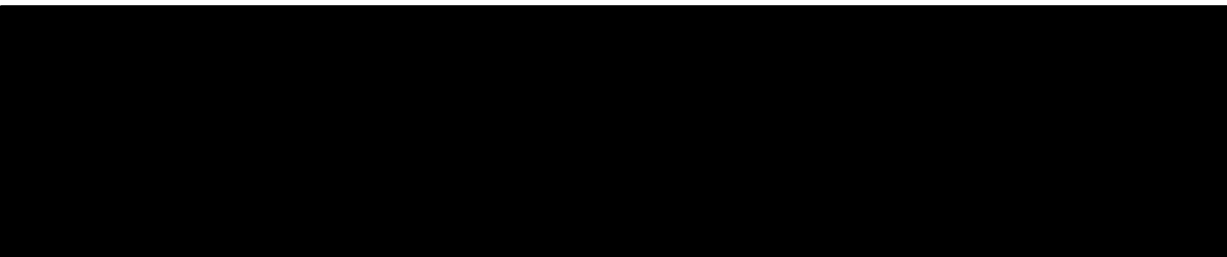
Tab. 68. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zgon niezależnie od przyczyny	1889 / 1901						

Rys. 81. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (OR) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².



Rys. 82. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (RD) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².



Zgon niezależnie od przyczyny - analiza liczby zdarzeń

W ramieniu dapagliflozyny obserwowano mniej zdarzeń zgonu niezależnie od przyczyny na 100 pacjento-lat niż w ramieniu placebo, [redacted]

Tab. 69. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny - analiza liczby zdarzeń w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Zgon niezależnie od przyczyny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*założenie o rozkładzie normalnym.

6.2.7 $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych

U chorych stosujących dapagliflozynę wykazano [redacted] zmniejszenie ryzyka wystąpienia $\geq 50\%$ redukcji eGFR, rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu z przyczyn nerkowych w porównaniu do grupy placebo w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m² [redacted]

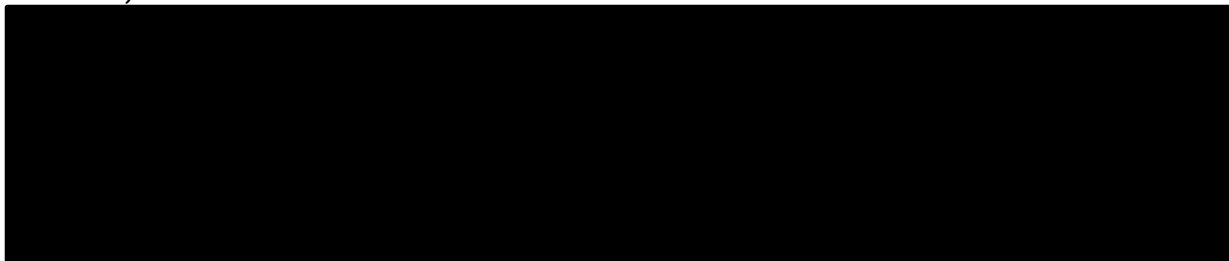
$\geq 50\%$ redukcję eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością u chorych leczonych dapagliflozyną w porównaniu do chorych leczonych placebo w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m² [redacted]

Tab. 70. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m².

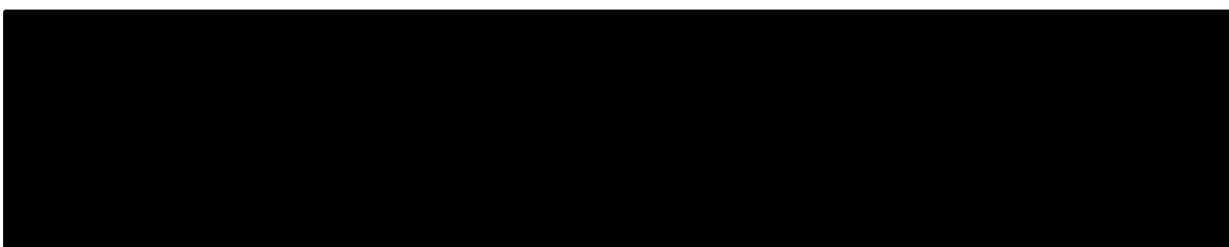
Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
$\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych							

eGFR - współczynnik przesączenia kłębuszkowego; ESRD - schyłkowa niewydolność nerek.

Rys. 83. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych (OR) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m².



Rys. 84. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych (RD) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m².



$\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych - analiza liczby zdarzeń

Liczby zdarzeń na 100 pacjento-lat $\geq 50\%$ redukcji eGFR, rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu z przyczyn nerkowych były mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo

Tab. 71. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych - analiza liczby zdarzeń w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
$\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych	████	████	████████ ████████	████	████████ ████████	████

eGFR - współczynnik przesączenia kłębuszkowego; ESRD - schyłkowa niewydolność nerek; *zakożenie o rozkładzie normalnym.

6.2.8 Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF

Stosowanie dapagliflozyny związane było z █████ redukcją ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca w porównaniu ze stosowaniem placebo w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m² █████

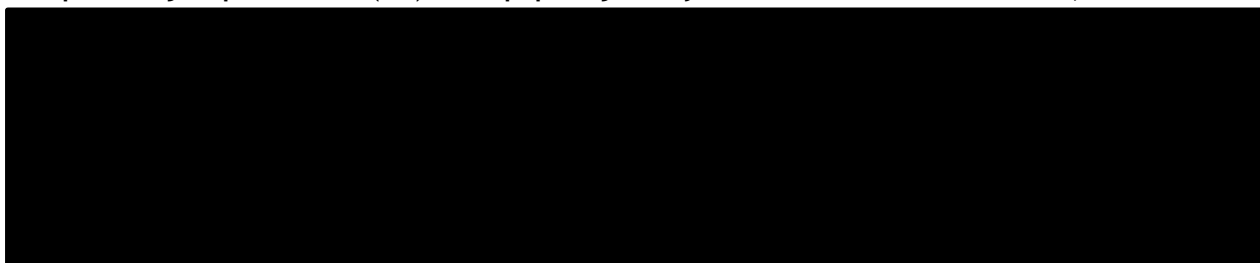
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m² █████

Tab. 72. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF	1889 / 1901	████	████	████	████	████	████

CV - sercowo-naczyniowy; HF - niewydolność serca.

Rys. 85. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF (OR) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².



Rys. 86. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF (RD) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF - analiza liczby zdarzeń

W grupie dapagliflozyny obserwowano mniej zdarzeń zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca na 100 pacjento-lat niż w grupie placebo w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

Tab. 73. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF - analiza liczby zdarzeń w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF						

CV - sercowo-naczyniowy; HF - niewydolność serca; *założenie o rozkładzie normalnym.

6.3 Subpopulacje chorych bez cukrzycy typu 2 z mikroalbuminurią i makroalbuminurią

Celem najnowszej przeprowadzonej analizy *post hoc* z badania DAPA-CKD³⁰ było oszacowanie zmiany eGFR i UACR w subpopulacji chorych bez cukrzycy typu 2 z mikroalbuminurią (A2: 30-<300 mg/g) oraz makroalbuminurią (A3: ≥ 300 mg/g). Spośród wszystkich pacjentów bez cukrzycy typu 2 na początku badania 136 chorych miało mikroalbuminurię (30-<300 mg/g, w tym 24 chorych miało UACR 30-<200) i 1 262 chorych miało makroalbuminurię (UACR ≥ 300 mg/g). Średnia wieku chorych z A2 i A3 bez T2DM wynosiła 61 i 56 lat, odpowiednio 36,0% i 32,6% stanowiły kobiety, wyjściowy średni poziom eGFR wynosił odpowiednio 42,0 i 41,7 ml/min/1,73 m², a mediana UACR wynosiła odpowiednio 245 i 955 mg/g.

Tab. 74. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z mikroalbuminurią i makroalbuminurią u chorych bez cukrzycy typu 2 w badaniu DAPA-CKD - analiza *post hoc*.

Parametr	Mikroalbuminuria (A2: 30-<300 mg/g), N=136	Makroalbuminuria (A3: ≥ 300 mg/g), N=1262
Wiek, średnia (SD), lata	61,0 (14,8)	56 (14,5)
Kobiety, n (%)	49 (36,0)	411 (32,6)
eGFR, średnia (SD), ml/min/1,73 m ²	42,0 (11,2)	41,7 (11,8)
UACR, mediana (IQR), mg/g	245 (207-266)	955 (557-1639)

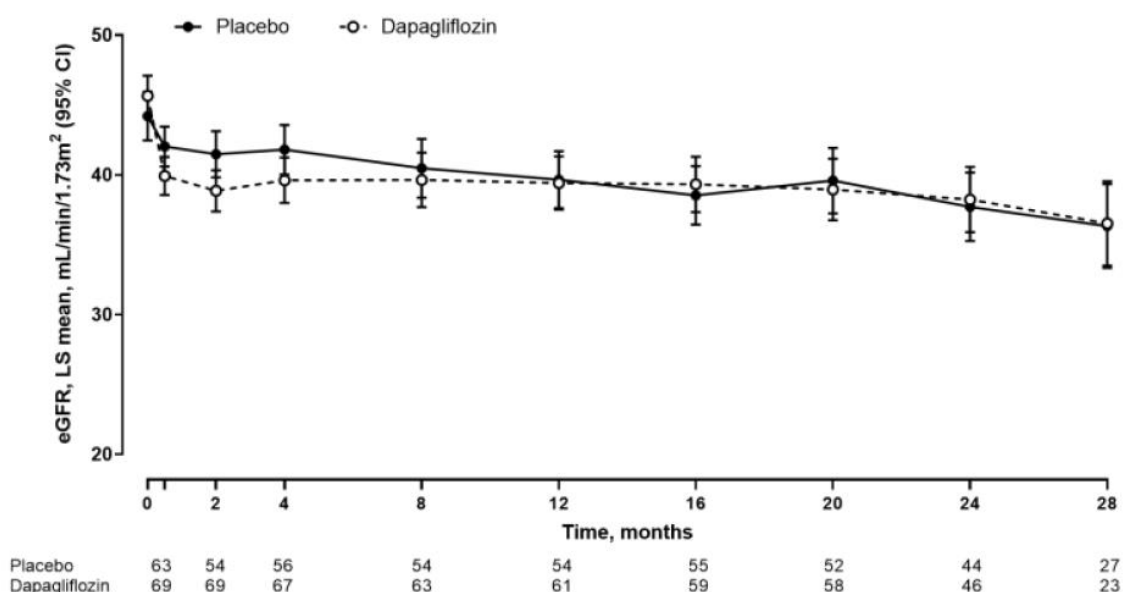
Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w efekcie leczenia dapagliflozyną w porównaniu do placebo pomiędzy subpopulacjami chorych z UACR 30-<300 mg/g vs UACR \geq 300 mg/g pod względem zmiany eGFR (MD=1,8 vs 1,2 ml/min/1,73 m², p=0,62) i procentowej zmiany UACR (MD=-16,0 vs -14,6%, p=0,36).

Tab. 75. Wyniki analizy post hoc u chorych bez cukrzycy typu 2 z mikro- i makroalbuminurią; DAPA vs PLA.

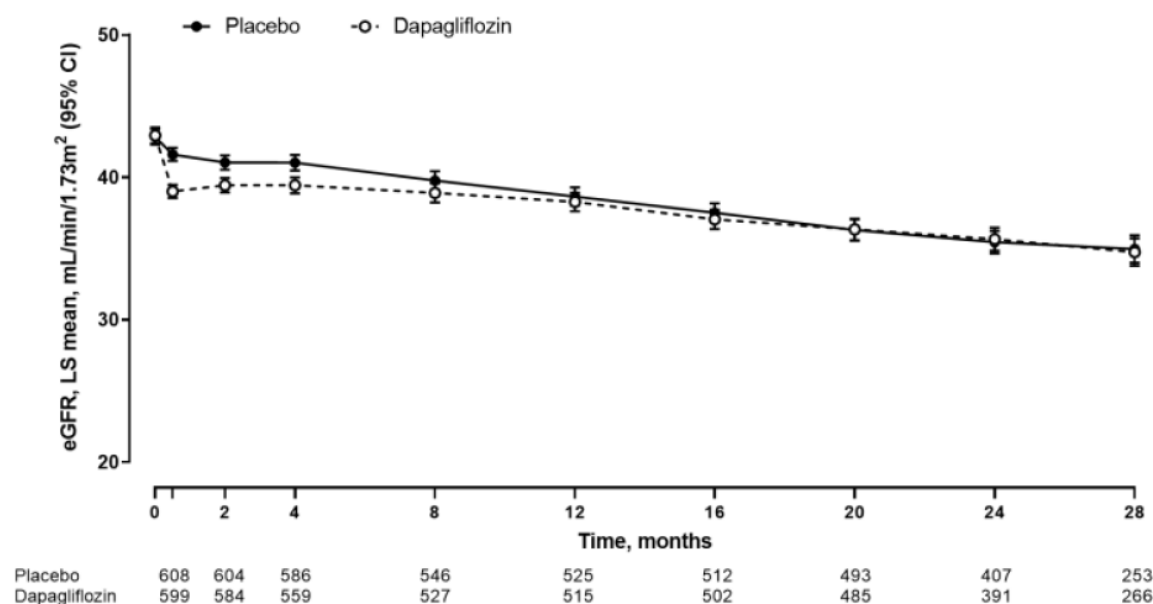
Parametr	DAPA vs PLA, MD [95% CI]		P dla interakcji
	Mikroalbuminuria (A2: 30-<300 mg/g), N=136	Makroalbuminuria (A3: \geq 300 mg/g), N=1262	
eGFR 0-2 tyg., ml/min/1,73 m ²	-2,4 [-4,5; -0,4]	-2,0 [-2,7; -1,3]	0,46
eGFR >2 tyg., ml/min/1,73 m ²	1,8 [0,4; 3,1]	1,2 [0,6; 1,8]	0,62
UACR, % zmiana, mg/g	-16,0 [-21,2; 41,8]	-14,6 [5,3; 22,9]	0,36

Częstość występowania złożonego nerkowego punktu końcowego (trwała \geq 50% redukcja eGFR, niewydolność nerek, zgon z powodu niewydolności nerek) była numerycznie niższa w grupie dapagliflozyny (1 zdarzenie) w porównaniu do grupy placebo (3 zdarzenia) w subpopulacji chorych z UACR 30-<300 mg/g.

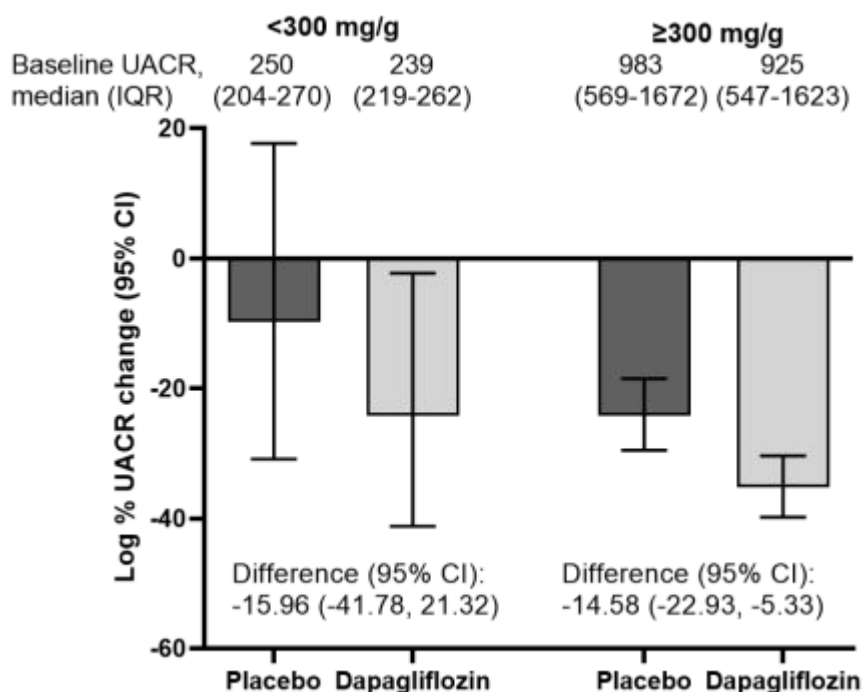
Rys. 87. Zmiana eGFR u chorych bez cukrzycy typu 2 z mikroalbuminurią (A2): badanie DAPA-CKD, analiza post hoc.



Rys. 88. Zmiana eGFR u chorych bez cukrzycy typu 2 z makroalbuminurią (A3): badanie DAPA-CKD, analiza post hoc.



Rys. 89. Zmiana UACR u chorych bez cukrzycy typu 2 z mikroalbuminurią (A2) i makroalbuminurią (A3): badanie DAPA-CKD, analiza post hoc.



Wyniki przeprowadzonej analizy post hoc wskazują, że dapagliflozyna jest skuteczna u chorych z PChN bez względu na występowanie cukrzycy typu 2 oraz wyjściowy poziom UACR, a wyniki badania DAPA-CKD można rozszerzyć na chorych z mikroalbuminurią.

6.4 Ekstrapolacja wyników badania DAPA-CKD na chorych z wyjściowym UACR <200 mg/g

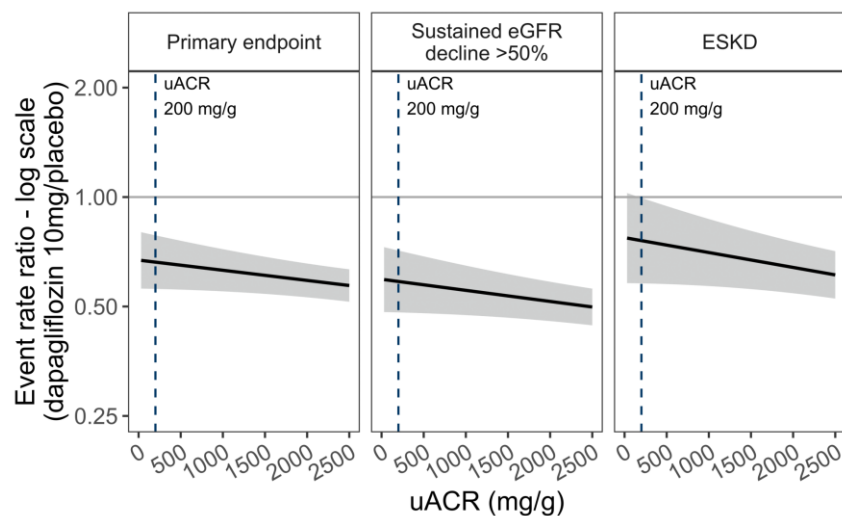
6.4.1 Regresja Poissona

Celem analizy było oszacowanie na podstawie wyników badania DAPA-CKD możliwych efektów leczenia dapagliflozyną w porównaniu do placebo w zakresie 3 punktów końcowych u chorych z UACR <200 mg/g z cukrzycą typu 2 lub bez cukrzycy typu 2 z zastosowaniem regresji Poissona. Analizowane punkty końcowe to:

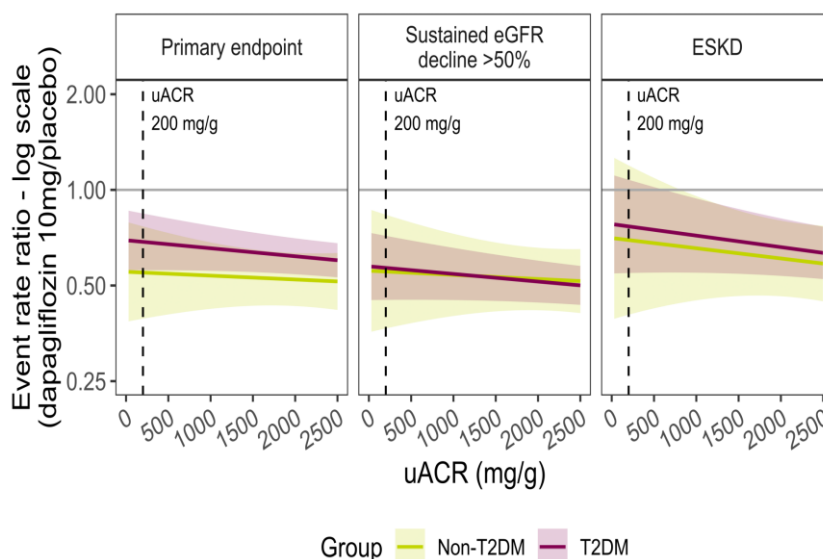
- pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: trwała $\geq 50\%$ redukcja eGFR, ESKD lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub nerkowych;
- trwała $\geq 50\%$ redukcja eGFR;
- ESKD.

Dla każdego punktu końcowego otrzymano wykres zależności oszacowanej rocznej częstości zdarzeń od UACR - patrz rysunki poniżej.

Rys. 90. Częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego, trwałej $\geq 50\%$ redukcji eGFR i ESKD (na podstawie rocznej częstości występowania na 100 pacjentów) dla dapagliflozyny vs placebo w zależności od wyjściowego poziomu UACR.



Rys. 91. Częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego, trwałego spadku eGFR o $\geq 50\%$ i ESKD (na podstawie rocznej częstości występowania na 100 pacjentów) dla dapagliflozyny vs placebo w zależności od wyjściowego poziomu UACR i statusu T2DM.



Ekstrapolacja efektów leczenia dapagliflozyną w porównaniu do placebo uzyskanych w badaniu DAPA-CKD wskazuje na istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego (trwała $\geq 50\%$ redukcja eGFR, ESKD lub zgon z przyczyn CV lub nerkowych) oraz trwałej $\geq 50\%$ redukcji eGFR u chorych z niskim UACR. W przypadku ESKD nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej przy niższych poziomach UACR.

Tab. 76. Roczna częstość występowania zdarzeń na 100 pacjentów i współczynnik częstości zdarzeń dla DAPA vs PLA w zależności od wyjściowego UACR.

Punkt końcowy	UACR, mg/g	Częstość zdarzeń (95% CI)		DAPA vs PLA, RR (95% CI)
		PLA	DAPA	
Pierwszorzędowy punkt końcowy: trwała $\geq 50\%$ redukcja eGFR, ESKD lub zgon z przyczyn CV lub nerkowych	15	3,37 (3,08; 3,69)	2,26 (1,85; 2,76)	0,67 (0,56; 0,80)
	30	3,40 (3,11; 3,72)	2,28 (1,87; 2,78)	0,67 (0,56; 0,80)
	300	3,87 (3,56; 4,21)	2,55 (2,11; 3,07)	0,66 (0,56; 0,78)
	1000	5,44 (5,08; 5,82)	3,42 (2,91; 4,03)	0,63 (0,55; 0,72)
Trwała $\geq 50\%$ redukcja eGFR	15	1,86 (1,66; 2,08)	1,10 (0,85; 1,43)	0,59 (0,48; 0,73)
	30	1,87 (1,67; 2,10)	1,11 (0,85; 1,44)	0,59 (0,48; 0,73)
	300	2,17 (1,95; 2,41)	1,26 (0,98; 1,62)	0,58 (0,48; 0,70)
	1000	3,19 (2,92; 3,48)	1,77 (1,42; 2,20)	0,55 (0,47; 0,65)
Rozwinięcie ESKD	15	1,36 (1,20; 1,55)	1,05 (0,80; 1,37)	0,77 (0,58; 1,03)
	30	1,37 (1,21; 1,56)	1,06 (0,81; 1,38)	0,77 (0,58; 1,03)
	300	1,60 (1,42; 1,81)	1,20 (0,93; 1,55)	0,75 (0,58; 0,98)
	1000	2,40 (2,17; 2,65)	1,69 (1,35; 2,11)	0,70 (0,57; 0,87)

CV - sercowo-naczyniowy; eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; ESKD - schyłkowa niewydolność nerek; RR - częstość zdarzeń (ang. *rate ratio*).

Redukcja częstości zdarzeń w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo numerycznie była większa u chorych bez cukrzycy typu 2 w przypadku wszystkich 3 analizowanych punktów końcowych.

Tab. 77. Współczynnik częstości zdarzeń (na podstawie rocznej częstości występowania na 100 pacjentów) dla DAPA vs PLA w zależności od wyjściowego UACR oraz występowania cukrzycy typu 2.

Punkt końcowy	UACR, mg/g	DAPA vs PLA, RR (95% CI)	
		Brak cukrzycy typu 2	Cukrzyca typu 2
Pierwszorzędowy punkt końcowy: trwała \geq 50% redukcja eGFR, ESKD lub zgon z przyczyn CV lub nerkowych	15	0,55 (0,39; 0,79)	0,69 (0,56; 0,86)
	30	0,55 (0,39; 0,79)	0,69 (0,56; 0,86)
	300	0,55 (0,40; 0,75)	0,68 (0,56; 0,83)
	1000	0,54 (0,42; 0,68)	0,65 (0,56; 0,77)
Trwała \geq 50% redukcja eGFR	15	0,56 (0,36; 0,87)	0,57 (0,45; 0,73)
	30	0,56 (0,36; 0,86)	0,57 (0,45; 0,73)
	300	0,55 (0,37; 0,82)	0,57 (0,45; 0,71)
	1000	0,54 (0,40; 0,73)	0,54 (0,45; 0,66)
Rozwinięcie ESKD	15	0,70 (0,39; 1,27)	0,78 (0,55; 1,11)
	30	0,70 (0,39; 1,26)	0,78 (0,55; 1,11)
	300	0,69 (0,41; 1,16)	0,76 (0,55; 1,06)
	1000	0,66 (0,45; 0,96)	0,72 (0,55; 0,94)

CV - sercowo-naczyniowy; eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; ESKD - schyłkowa niewydolność nerek; RR - częstość zdarzeń (ang. *rate ratio*).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7 Analiza bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego - DAPA-CKD.

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki;
- zdarzenia niepożądane mające możliwy związek z leczeniem;
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania;
- poważne zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA;
- poszczególne poważne zdarzenia niepożądane;
- poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na danych 4 298 pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę dapagliflozyny lub placebo.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*. Analizowane wyniki pochodzą z publikacji Heerspink 2020²⁴ (i załącznika do tej publikacji). W ramach poważnych zdarzeń niepożądanych w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA oraz poszczególnych poważnych zdarzeń niepożądanych uwzględniono zdarzenia, które wystąpiły u $\geq 1\%$ chorych w którejkolwiek z grup.

Tab. 78. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA.

Punkt końcowy	Badanie DAPA-CKD	
	DAPA (N=2 149), n (%)	PLA (N=2 149), n (%)
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	118 (5,5)	123 (5,7)
Poważne zdarzenia niepożądane	633 (29,5)	729 (33,9)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	106 (4,9)	159 (7,4)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania	272 (12,7)	268 (12,5)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki	39 (1,8)	31 (1,4)
Zdarzenia niepożądane mające możliwy związek z leczeniem	275 (12,8)	222 (10,3)
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania		
Amputacja	35 (1,6)	39 (1,8)
Cukrzycowa kwasica ketonowa	0 (0,0)	2 (<0,1)
Złamania	85 (4,0)	69 (3,2)

Punkt końcowy	Badanie DAPA-CKD	
	DAPA (N=2 149), n (%)	PLA (N=2 149), n (%)
Nerkowe zdarzenia niepożądane	155 (7,2)	188 (8,7)
Ciężka hipoglikemia	14 (0,7)	28 (1,3)
Zmniejszenie objętości osocza	127 (5,9)	90 (4,2)
Poważne zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA*		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	193 (9,0)	207 (9,6)
Choroby nowotworowe (w tym torbiele i polipy)	59 (2,7)	71 (3,3)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	49 (2,3)	84 (3,9)
Zaburzenia układu nerwowego	87 (4,0)	91 (4,2)
Zaburzenia serca	145 (6,7)	216 (10,1)
Zaburzenia naczyniowe	56 (2,6)	58 (2,7)
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	48 (2,2)	58 (2,7)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	66 (3,1)	63 (2,9)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	18 (0,8)	21 (1,0)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	24 (1,1)	30 (1,4)
Zaburzenia nerek i układu moczowego	119 (5,5)	170 (7,9)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	40 (1,9)	54 (2,5)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	61 (2,8)	60 (2,8)
Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane*		
Zapalenie płuc	44 (2,0)	70 (3,3)
Udar niedokrwienny	22 (1,0)	28 (1,3)
Niewydolność serca	39 (1,8)	59 (2,7)
Ostry zawał mięśnia sercowego	32 (1,5)	46 (2,1)
Niestabilna dławica piersiowa	14 (0,7)	22 (1,0)
Zastoinowa niewydolność serca	13 (0,6)	22 (1,0)
Ostre uszkodzenie nerek	39 (1,8)	52 (2,4)
Schyłkowa niewydolność nerek	26 (1,2)	36 (1,7)
Przewlekła choroba nerek	20 (0,9)	31 (1,4)
Zgon	15 (0,7)	27 (1,3)
Poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek	54 (2,5)	69 (3,2)

MedDRA - międzynarodowa klasyfikacja układów i narządów; *przedstawiono zdarzenia występujące u $\geq 1\%$ pacjentów w jednej z analizowanych grup.

7.1 Populacja całkowita z badania DAPA-CKD

7.1.1 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

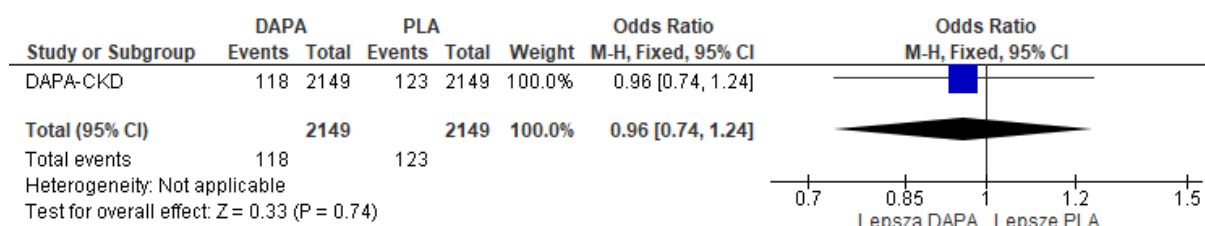
W badaniu DAPA-CKD wykazano zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupach dapagliflozyny i placebo (OR=0,96 [95%CI: 0,74; 1,24], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,02; 0,01], p=ns; NNH_{2,4 roku}=na).

Tab. 79. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

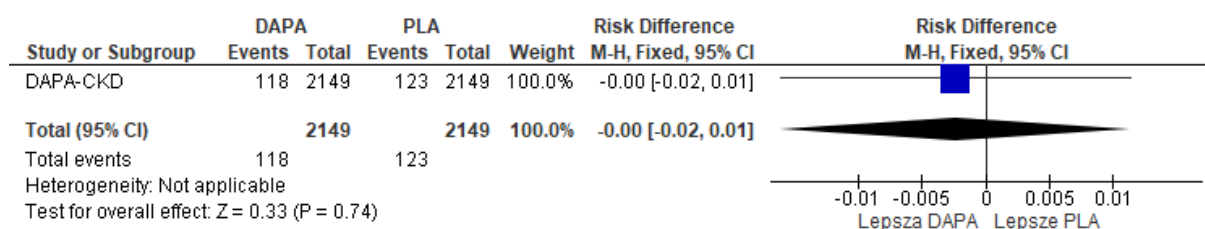
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN powodujące przerwanie leczenia	2 149/ 2 149	0,96 [0,74; 1,24]	ns	-0,002 [-0,02; 0,01]	ns	na

ZN - zdarzenia niepożądane.

Rys. 94. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (OR).



Rys. 95. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).



7.1.2 Poważne zdarzenia niepożądane

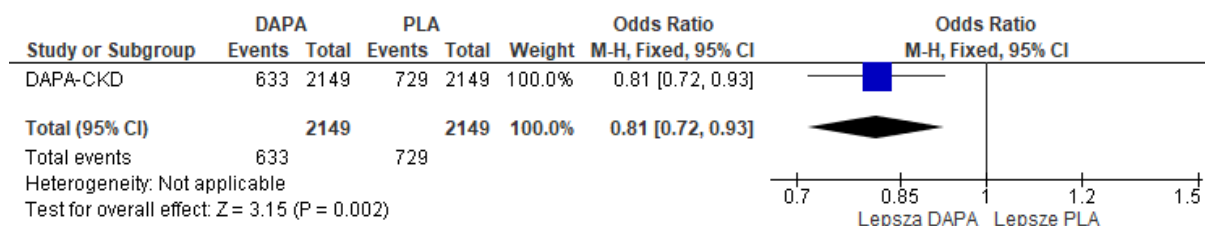
Poważne zdarzenia niepożądane występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością u chorych leczonych dapagliflozyną niż u chorych stosujących placebo (OR=0,81 [95%CI: 0,72; 0,93], p=0,002; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; -0,02], p=0,002; NNT_{2,4 roku}=23 [95% CI: 14; 60]).

Tab. 80. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane.

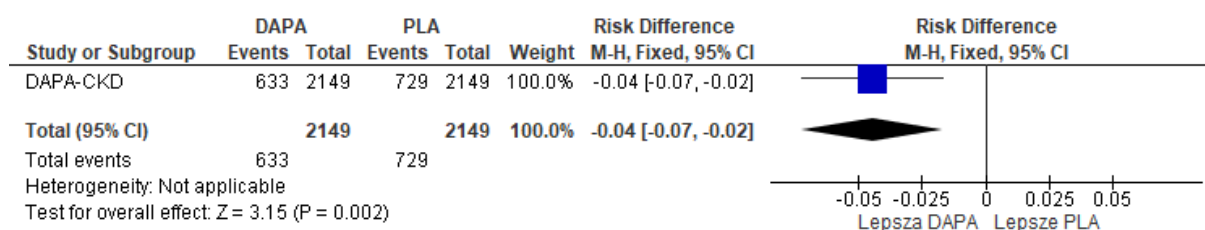
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Poważne ZN	2 149/ 2 149	0,81 [0,72; 0,93]	0,002	-0,04 [-0,07; -0,02]	0,002	23 [14; 60]

ZN - zdarzenia niepożądane.

Rys. 96. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane (OR).



Rys. 97. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane (RD).



7.1.3 Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

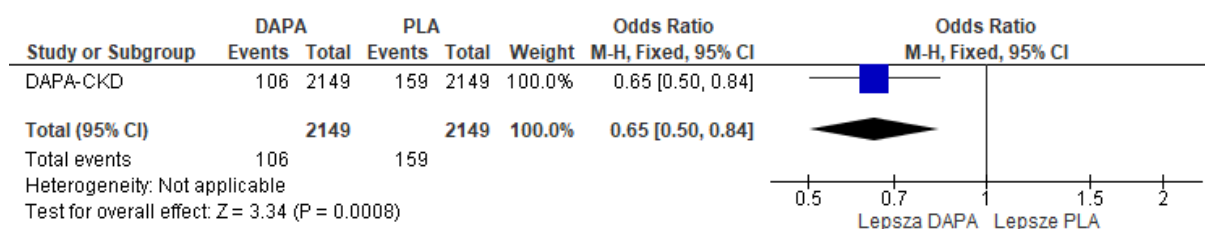
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu była istotnie statystycznie mniejsza w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (OR=0,65 [95%CI: 0,50; 0,84], p=0,0008; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,01], p=0,0008; NNT_{2,4 roku}=41 [95%CI: 26; 98]).

Tab. 81. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.

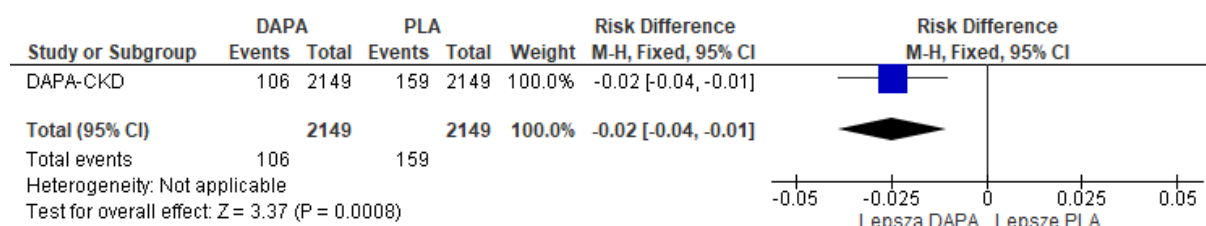
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ZN prowadzące do zgonu	2 149/ 2 149	0,65 [0,50; 0,84]	0,0008	-0,02 [-0,04; -0,01]	0,0008	41 [26; 98]

ZN - zdarzenia niepożądane.

Rys. 98. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (OR).



Rys. 99. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (RD).



7.1.4 Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania

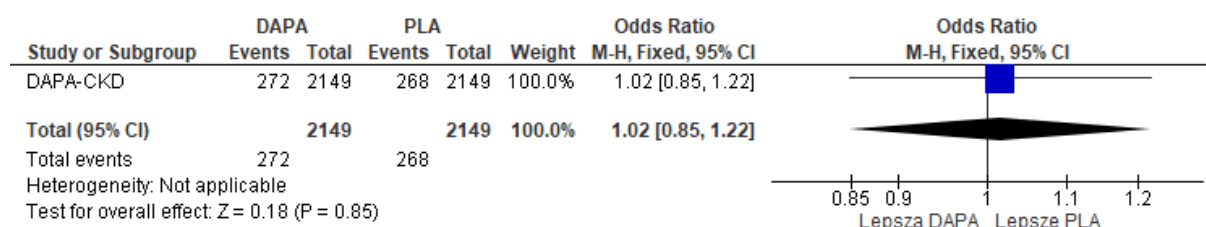
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmiany dawkowania były porównywalne w grupach dapagliflozyny i placebo (OR=1,02 [95%CI: 0,85; 1,22], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,02; 0,02], p=ns; NNH_{2,4 roku}=na).

Tab. 82. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania.

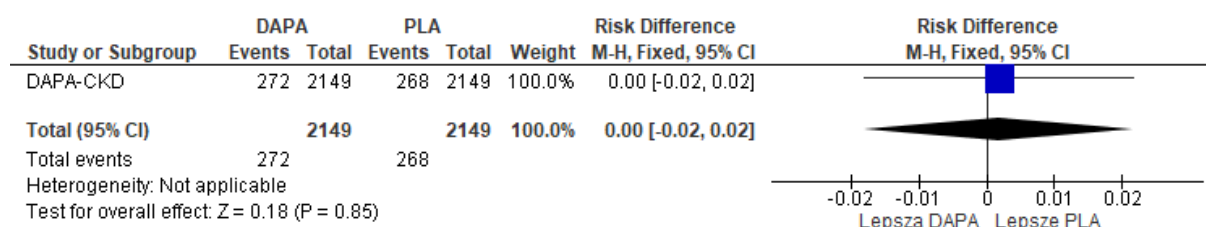
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN prowadzące do zmiany dawkowania	2 149/ 2 149	1,02 [0,85; 1,22]	ns	0,002 [-0,02; 0,02]	ns	na

ZN - zdarzenia niepożądane.

Rys. 100. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania (OR).



Rys. 101. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania (RD).



7.1.5 Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki

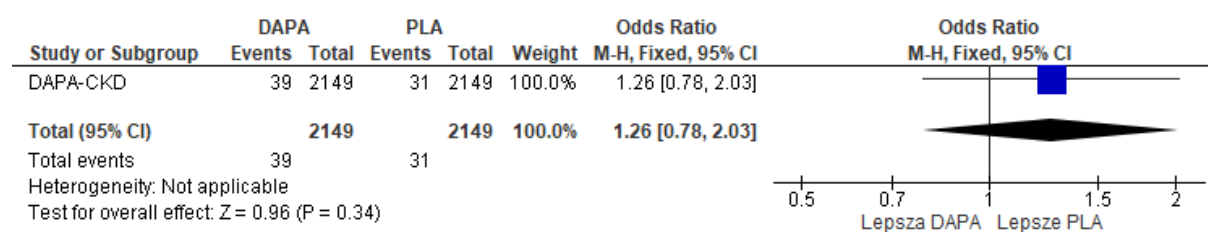
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki występowały ze zbliżoną częstością u chorych stosujących dapagliflozynę i placebo (OR=1,26 [95%CI: 0,78; 2,03], p=ns; RD=0,004 [95%CI: -0,004; 0,01], p=ns; NNH_{2,4 roku}=na).

Tab. 83. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki.

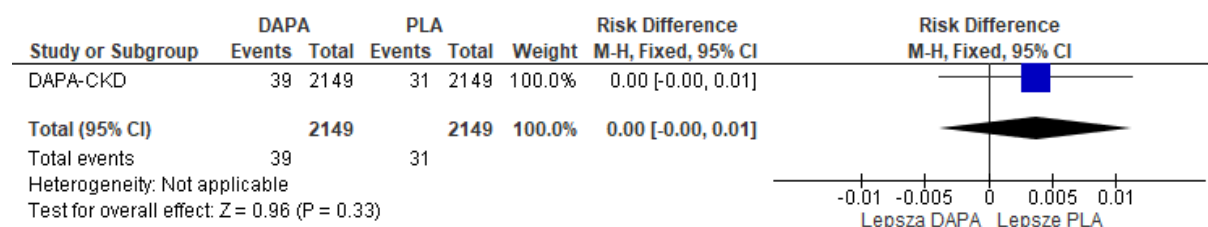
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN prowadzące do redukcji dawki	2 149/ 2 149	1,26 [0,78; 2,03]	ns	0,004 [-0,004; 0,01]	ns	na

ZN - zdarzenia niepożądane.

Rys. 102. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki (OR).



Rys. 103. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki (RD).



7.1.6 Zdarzenia niepożądane mające możliwy związek z leczeniem

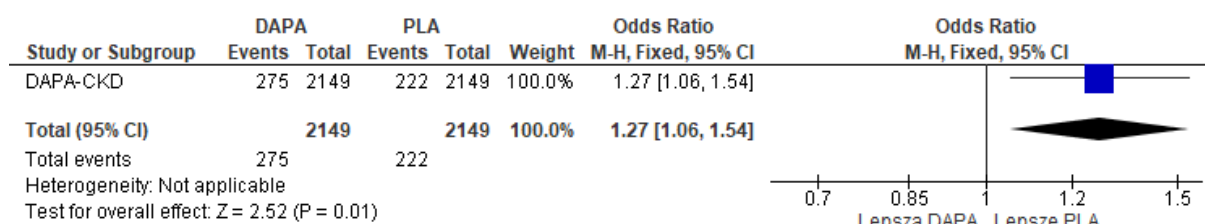
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych mających możliwy związek z leczeniem raportowano z istotnie statystycznie większą częstością w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (OR=1,27 [95%CI: 1,06; 1,54], p=0,01; RD=0,02 [95%CI: 0,01; 0,04], p=0,01; NNH_{2,4 roku}=40 [95%CI: 22; 179]).

Tab. 84. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane mające możliwy związek z leczeniem.

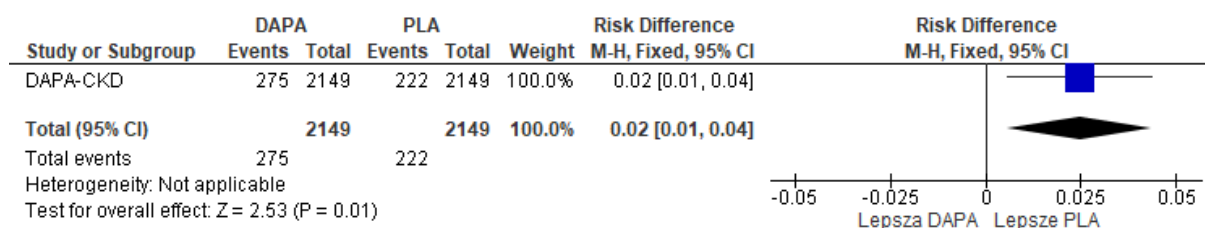
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN mające możliwy związek z leczeniem	2 149/ 2 149	1,27 [1,06; 1,54]	0,01	0,02 [0,01; 0,04]	0,01	40 [22; 179]

ZN - zdarzenia niepożądane.

Rys. 104. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane mające możliwy związek z leczeniem (OR).



Rys. 105. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane mające możliwy związek z leczeniem (RD).



7.1.7 Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

Spośród zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania amputacja, cukrzycowa kwasica ketonowa, złamania i nerkowe zdarzenia niepożądane występowały z porównywalnymi częstościami w grupach dapagliflozyny i placebo (amputacja: OR=0,90 [95%CI: 0,57; 1,42], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{2,4 roku}=na; cukrzycowa kwasica ketonowa: OR=0,20 [95%CI: 0,01; 4,16], p=ns; RD=-0,001 [95%CI: -0,003; 0,001], p=ns; NNH_{2,4 roku}=na; złamania: OR=1,24 [95%CI: 0,90; 1,72], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,004; 0,02], p=ns; NNH_{2,4 roku}=na; nerkowe zdarzenia niepożądane: OR=0,81 [95%CI: 0,65; 1,01], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; 0,001], p=ns; NNH_{2,4 roku}=na).

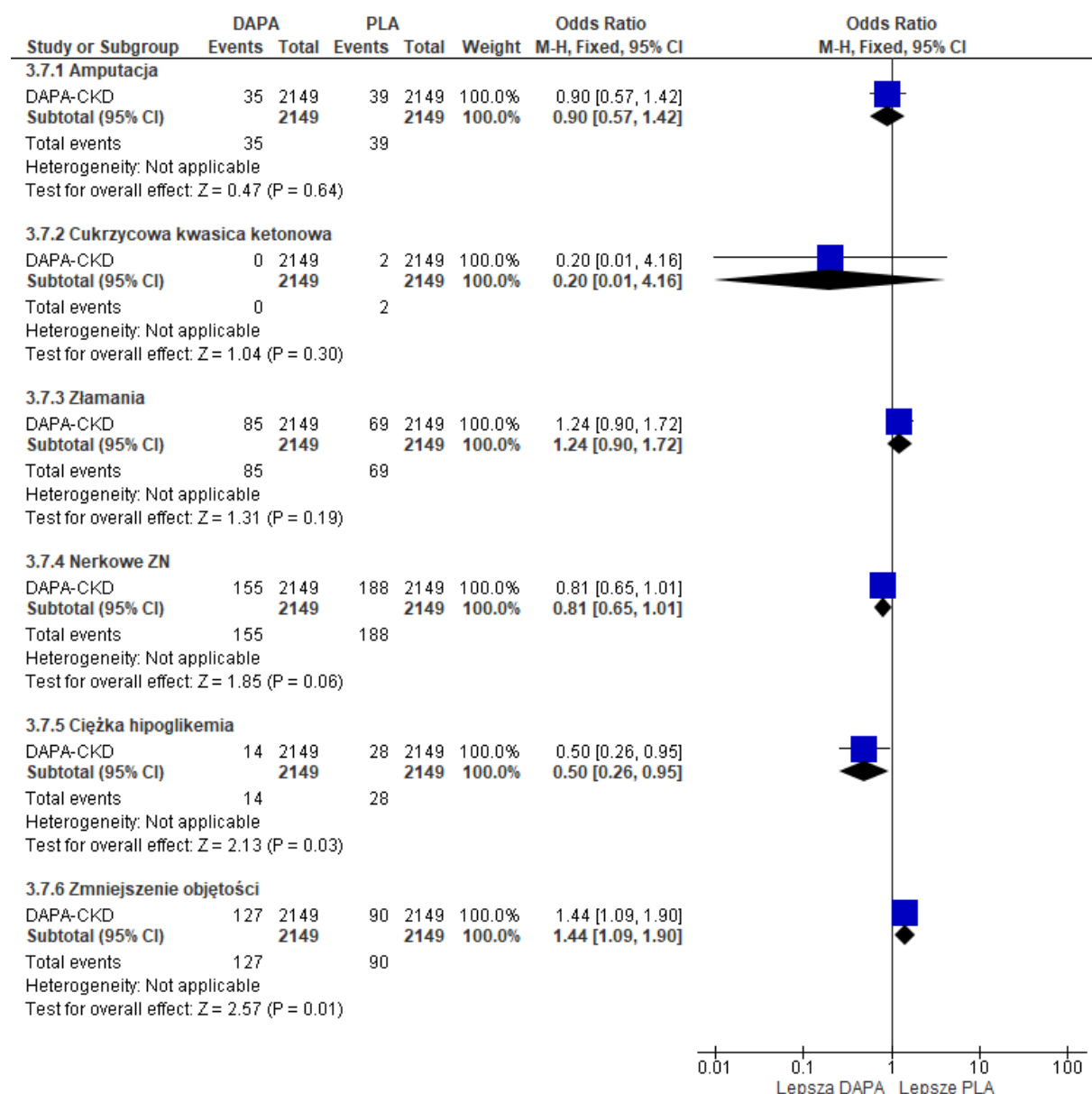
W grupie dapagliflozyny obserwowano istotnie statystycznie częstsze występowanie zmniejszenia objętości osocza (OR=1,44 [95%CI: 1,09; 1,90], p=0,01; RD=0,02 [95%CI: 0,004; 0,03], p=0,01; NNH_{2,4 roku}=58 [95%CI: 33; 241]), natomiast w grupie placebo - istotnie statystycznie częstsze występowanie ciężkiej hipoglikemii (OR=0,50 [95%CI: 0,26; 0,95], p=0,03; RD=-0,01 [95%CI: -0,01; -0,001], p=0,03; NNT_{2,4 roku}=154 [95% CI: 81; 1573]).

Tab. 85. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.

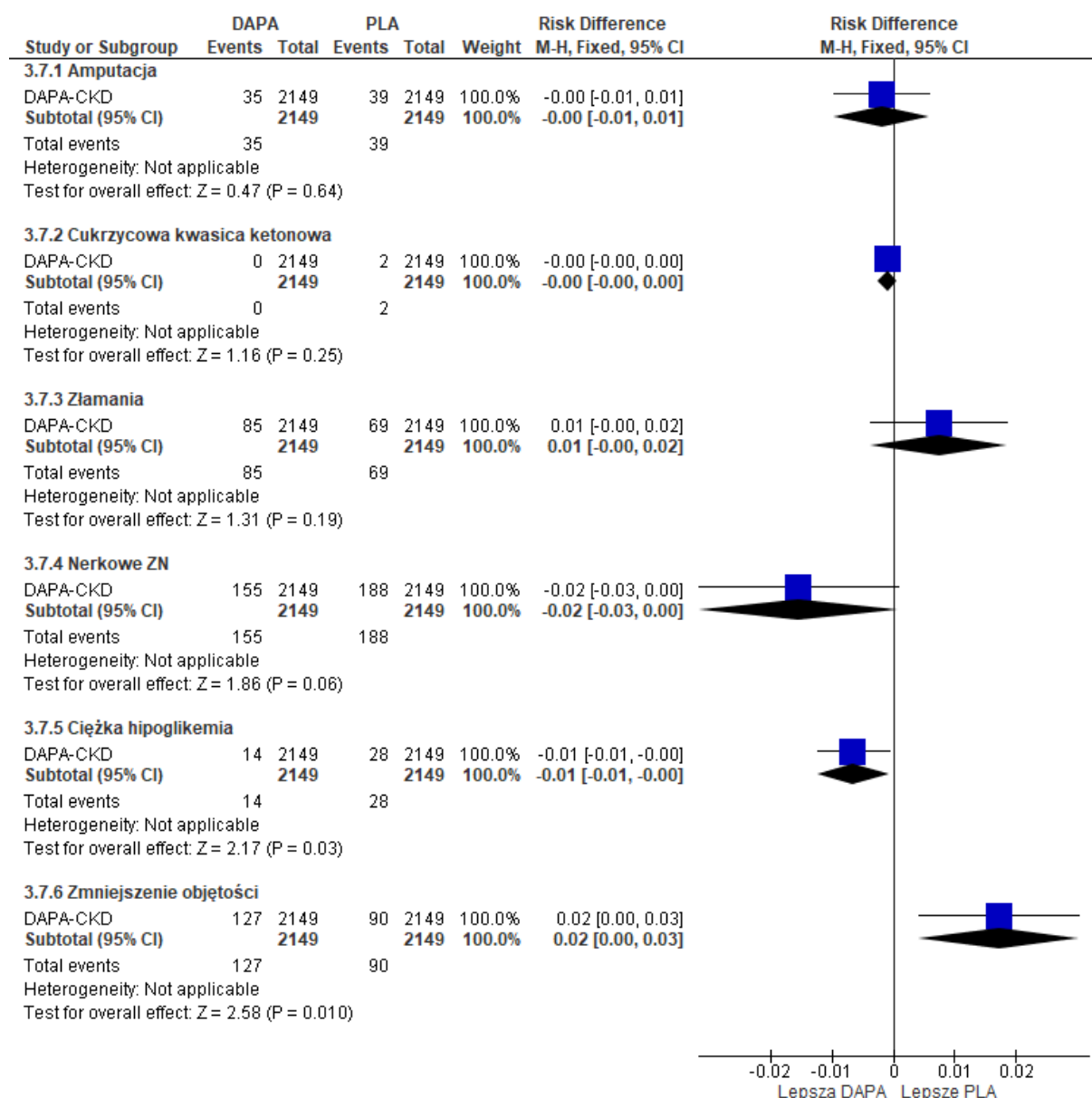
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH/NNT [95%CI]
Amputacja	2 149/ 2 149	0,90 [0,57; 1,42]	ns	-0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
Cukrzycowa kwasica ketonowa	2 149/ 2 149	0,20 [0,01; 4,16]	ns	-0,001 [-0,003; 0,001]	ns	na
Złamania	2 149/ 2 149	1,24 [0,90; 1,72]	ns	0,01 [-0,004; 0,02]	ns	na
Nerkowe ZN	2 149/ 2 149	0,81 [0,65; 1,01]	ns	-0,02 [-0,03; 0,001]	ns	na
Ciężka hipoglikemia	2 149/ 2 149	0,50 [0,26; 0,95]	0,03	-0,01 [-0,01; -0,001]	0,03	154 [81; 1573]
Zmniejszenie objętości osocza	2 149/ 2 149	1,44 [1,09; 1,90]	0,01	0,02 [0,004; 0,03]	0,01	58 [33; 241]

ZN - zdarzenia niepożądane.

Rys. 106. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (OR).



Rys. 107. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (RD).



7.1.8 Poważne zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA

Spośród zdarzeń niepożądanych w podziale na poszczególne kategorie wg MedDRA, które wystąpiły u $\geq 1\%$ chorych w którejkolwiek z grup, w grupie dapagliflozyny z istotnie statystycznie mniejszą częstością niż w grupie placebo obserwowano wystąpienie:

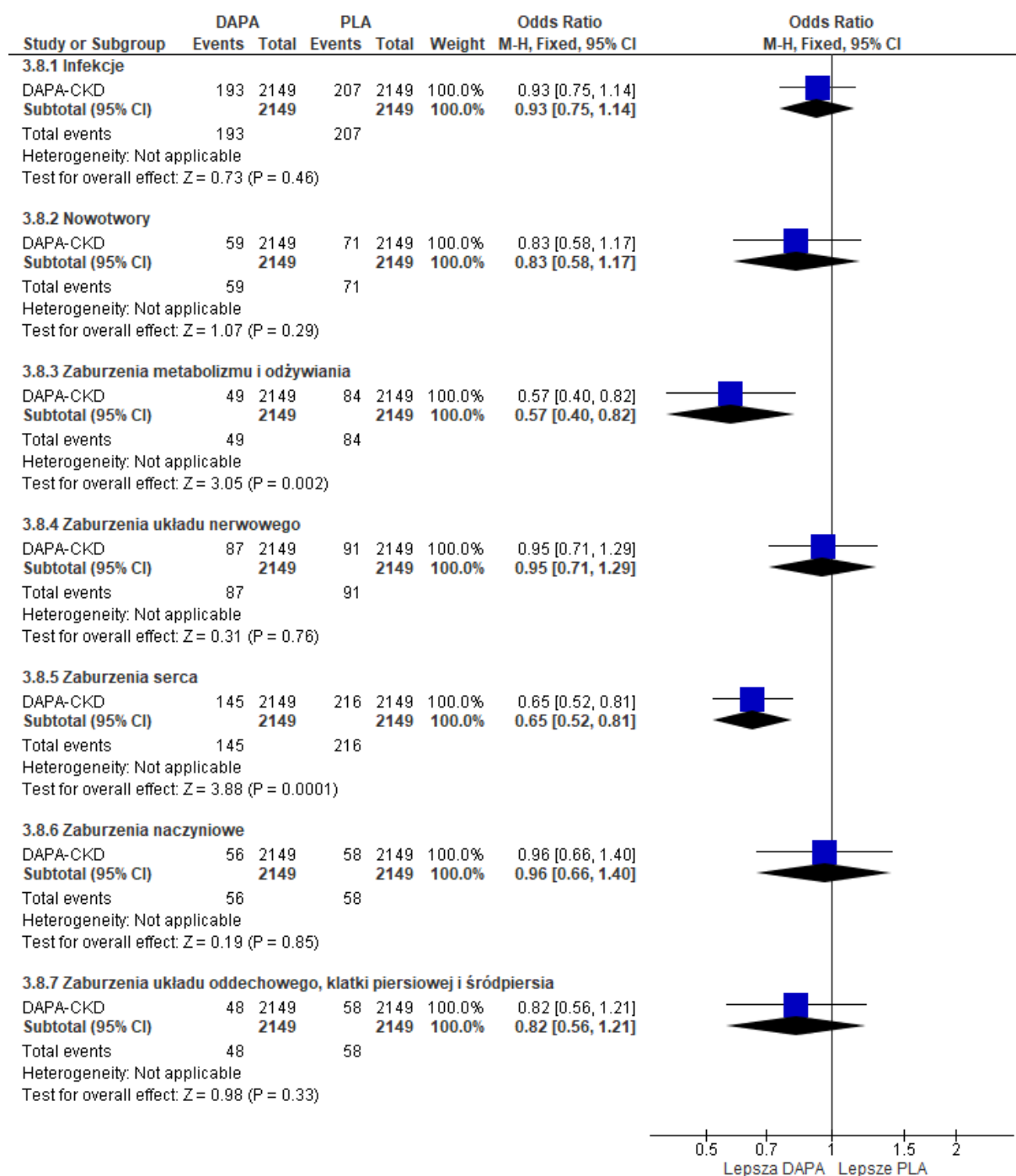
- zaburzeń metabolizmu i odżywiania (OR=0,57 [95%CI: 0,40; 0,82], p=0,002; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,01], p=0,002; NNT_{2,4 roku}=62 [95% CI: 38; 169]);
- zaburzeń serca (OR=0,65 [95%CI: 0,52; 0,81], p=0,0001; RD=-0,03 [95%CI: -0,05; -0,02], p<0,0001; NNT_{2,4 roku}=31 [95% CI: 21; 61]);

- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (OR=0,09 [95%CI: 0,04; 0,21], p<0,00001; RD=-0,03 [95%CI: -0,03; -0,02], p<0,00001; NNT_{2,4 roku}=38 [95% CI: 30; 53]);
- zaburzeń nerek i układu moczowego (OR=0,68 [95%CI: 0,54; 0,87], p=0,002; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,01], p=0,002; NNT_{2,4 roku}=43 [95% CI: 26; 114]).

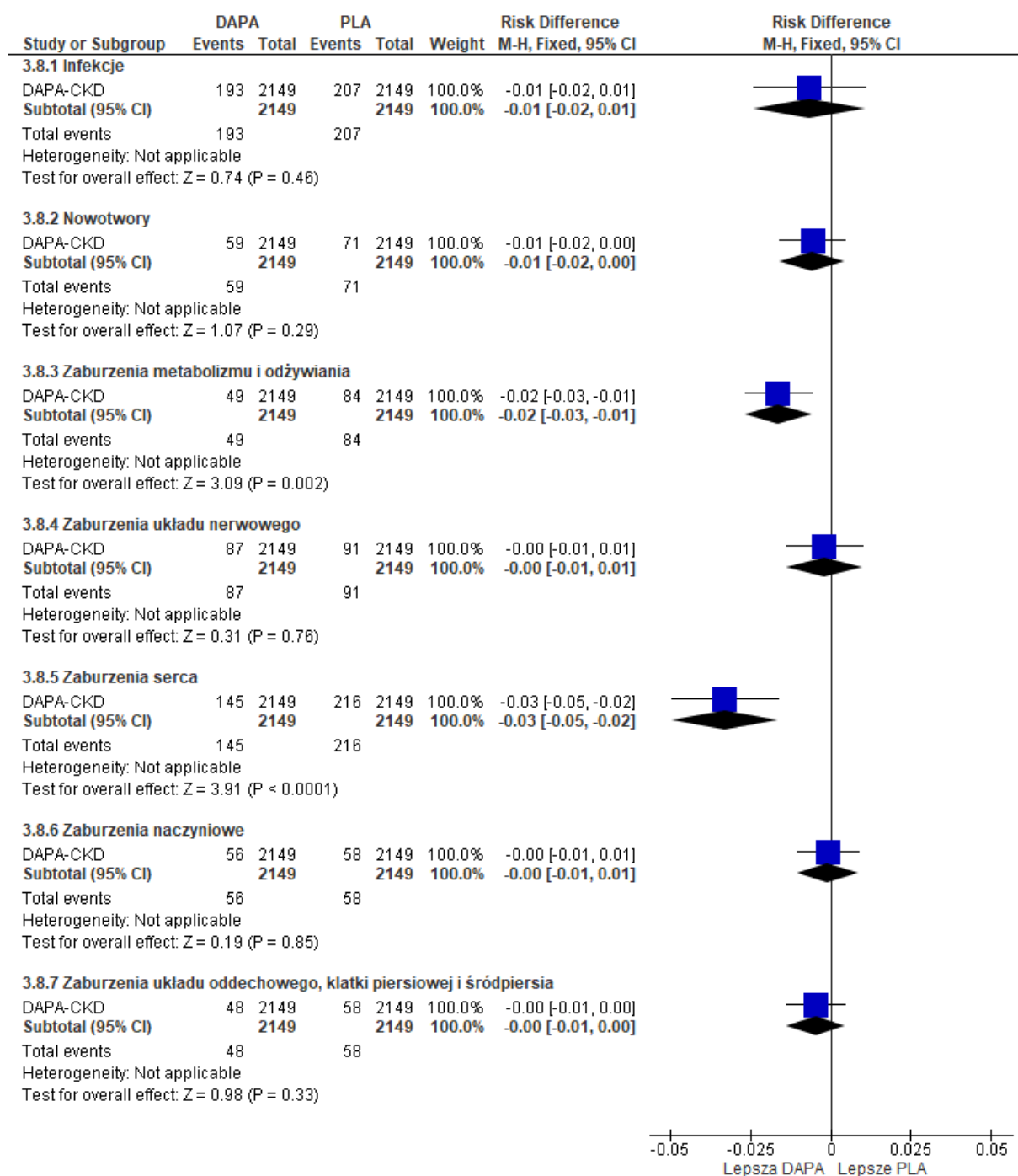
Częstości występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych w podziale na poszczególne kategorie wg MedDRA, które wystąpiły u $\geq 1\%$ chorych w którejkolwiek z grup, były porównywalne w grupach dapagliflozyny i placebo.

Tab. 86. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA.

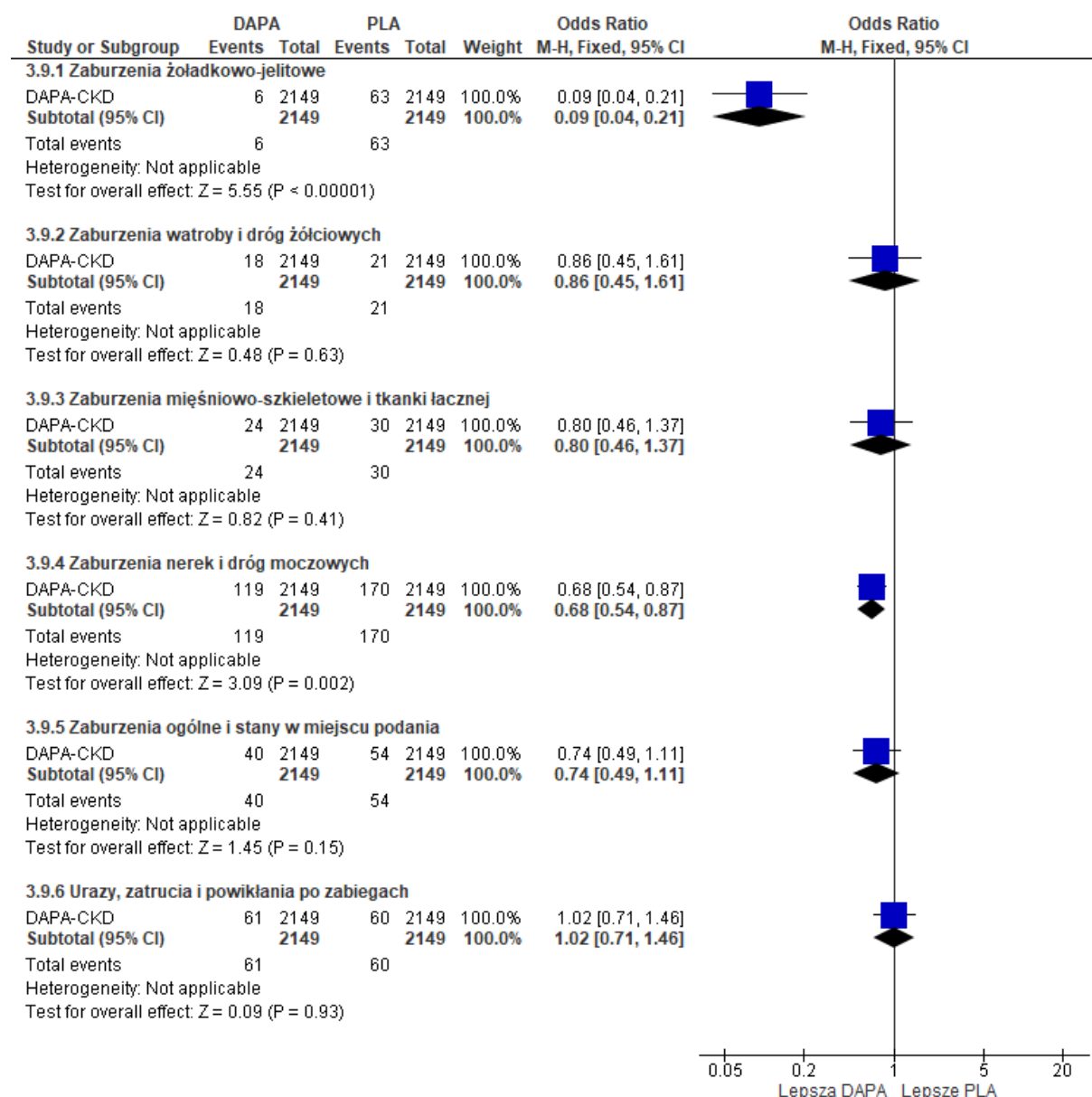
Poważne zdarzenia niepożądane wg MedDRA	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2 149/ 2 149	0,93 [0,75; 1,14]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
Choroby nowotworowe (w tym torbiele i polipy)	2 149/ 2 149	0,83 [0,58; 1,17]	ns	-0,01 [-0,02; 0,001]	ns	na
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2 149/ 2 149	0,57 [0,40; 0,82]	0,002	-0,02 [-0,03; -0,01]	0,002	62 [38; 169]
Zaburzenia układu nerwowego	2 149/ 2 149	0,95 [0,71; 1,29]	ns	-0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zaburzenia serca	2 149/ 2 149	0,65 [0,52; 0,81]	0,0001	-0,03 [-0,05; -0,02]	<0,0001	31 [21; 61]
Zaburzenia naczyniowe	2 149/ 2 149	0,96 [0,66; 1,40]	ns	-0,001 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	2 149/ 2 149	0,82 [0,56; 1,21]	ns	-0,005 [-0,01; 0,005]	ns	na
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2 149/ 2 149	0,09 [0,04; 0,21]	<0,0001	-0,03 [-0,03; -0,02]	<0,0001	38 [30; 53]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	2 149/ 2 149	0,86 [0,45; 1,61]	ns	-0,001 [-0,01; 0,004]	ns	na
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2 149/ 2 149	0,80 [0,46; 1,37]	ns	-0,003 [-0,01; 0,004]	ns	na
Zaburzenia nerek i układu moczowego	2 149/ 2 149	0,68 [0,54; 0,87]	0,002	-0,02 [-0,04; -0,01]	0,002	43 [26; 114]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	2 149/ 2 149	0,74 [0,49; 1,11]	ns	-0,01 [-0,02; 0,002]	ns	na
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	2 149/ 2 149	1,02 [0,71; 1,46]	ns	0,0005 [-0,01; 0,01]	ns	na

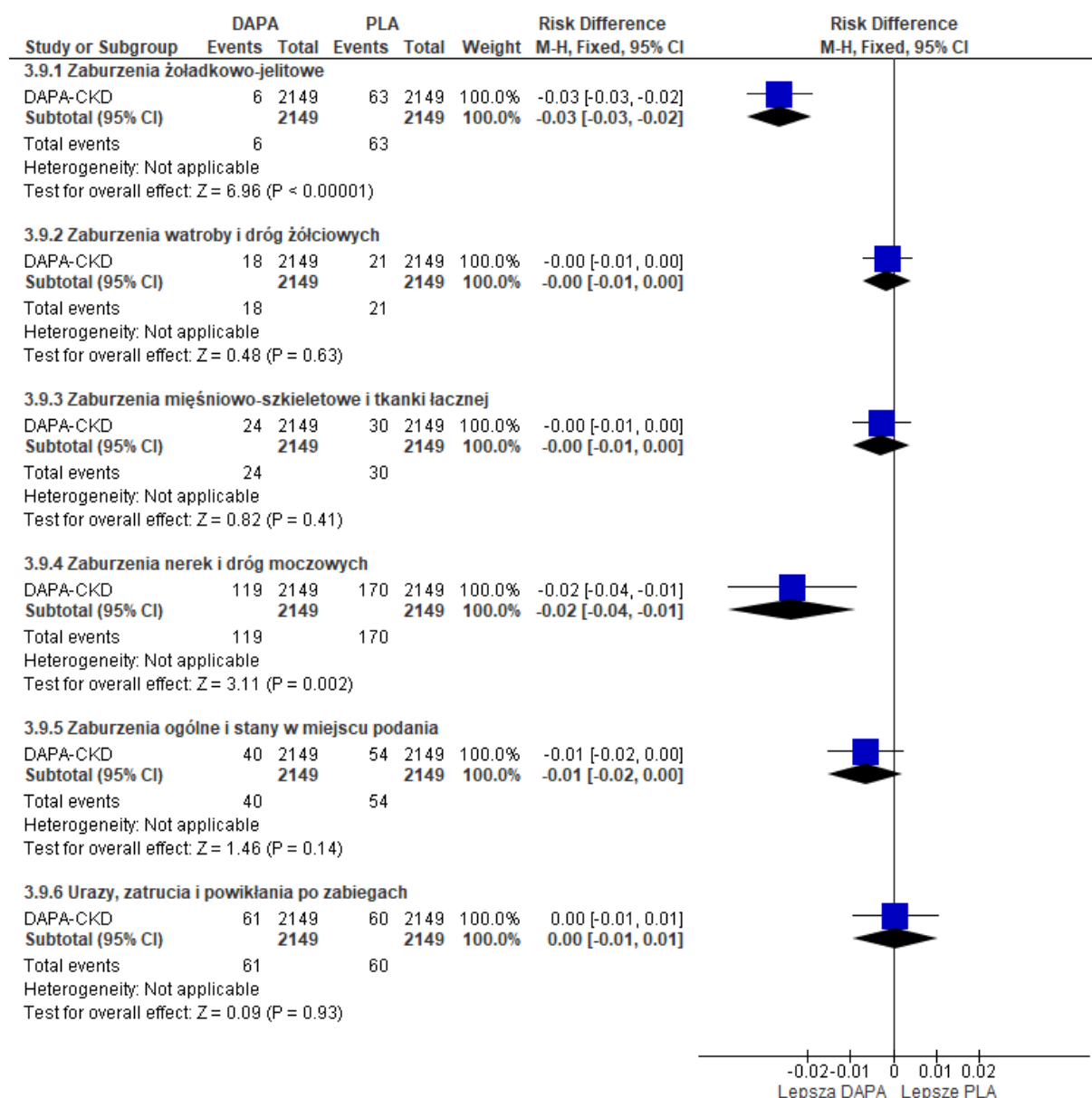
Rys. 108. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA VS PLA. Poważne zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA cz.1 (OR).

Rys. 109. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA VS PLA. Poważne zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA cz.1 (RD).



Rys. 110. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA VS PLA. Poważne zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA cz.2 (OR).



Rys. 111. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA VS PLA. Poważne zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA cz.2 (RD).


7.1.9 Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane

Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u $\geq 1\%$ chorych w którejkolwiek z grup, w grupie dapagliflozyny z istotnie statystycznie mniejszą częstością niż w grupie placebo obserwowano wystąpienie:

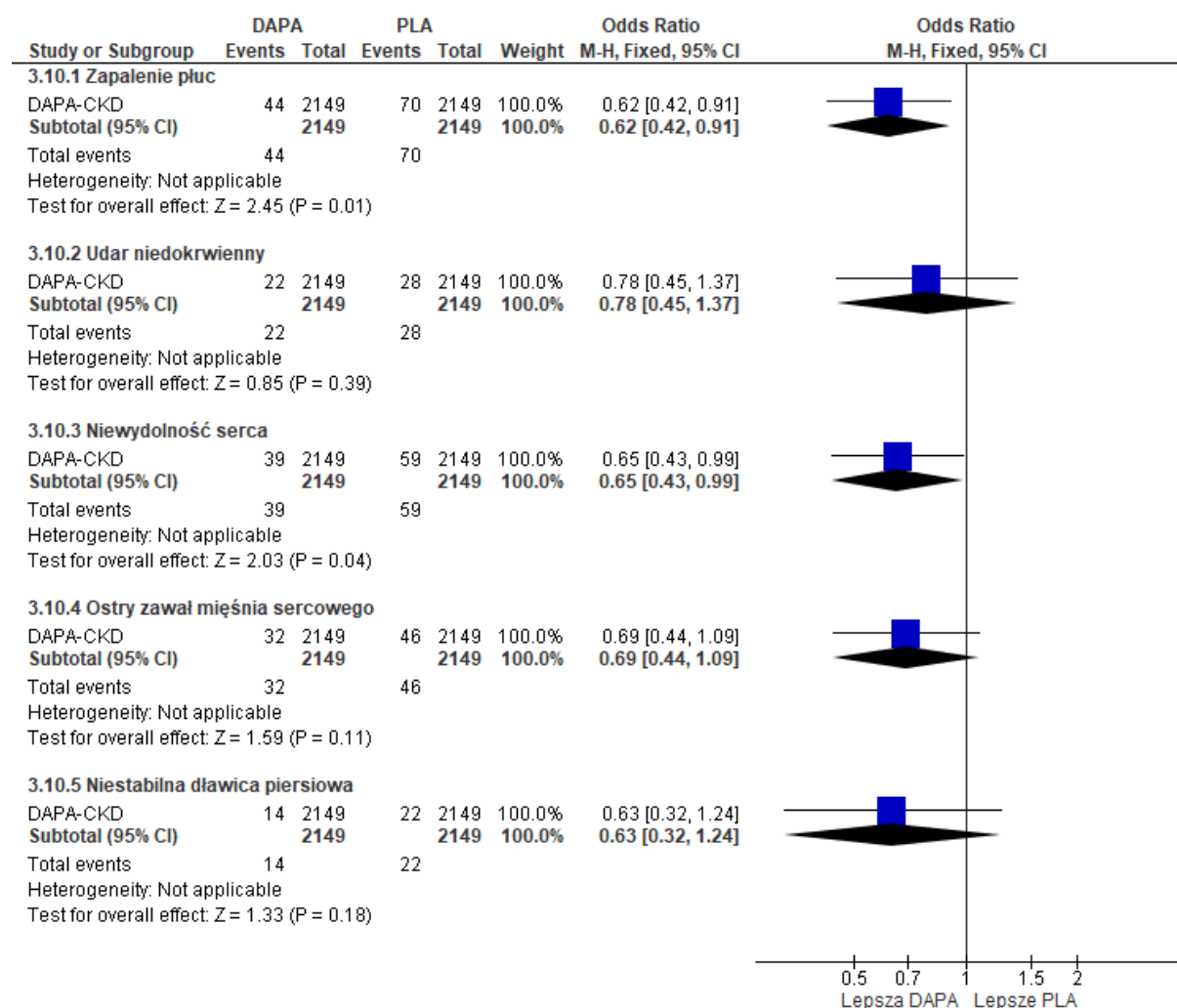
- zapalenia płuc (OR=0,62 [95%CI: 0,42; 0,91], p=0,01; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; -0,003], p=0,01; NNT_{2,4 roku}=83 [95% CI: 47; 401]);
- niewydolności serca (OR=0,65 [95%CI: 0,43; 0,99], p=0,04; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; -0,0004], p=0,04; NNT_{2,4 roku}=108 [95% CI: 55; 2593]).

Częstości występowania pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u $\geq 1\%$ chorych w którejkolwiek z grup, były porównywalne w grupach dapagliflozyny i placebo.

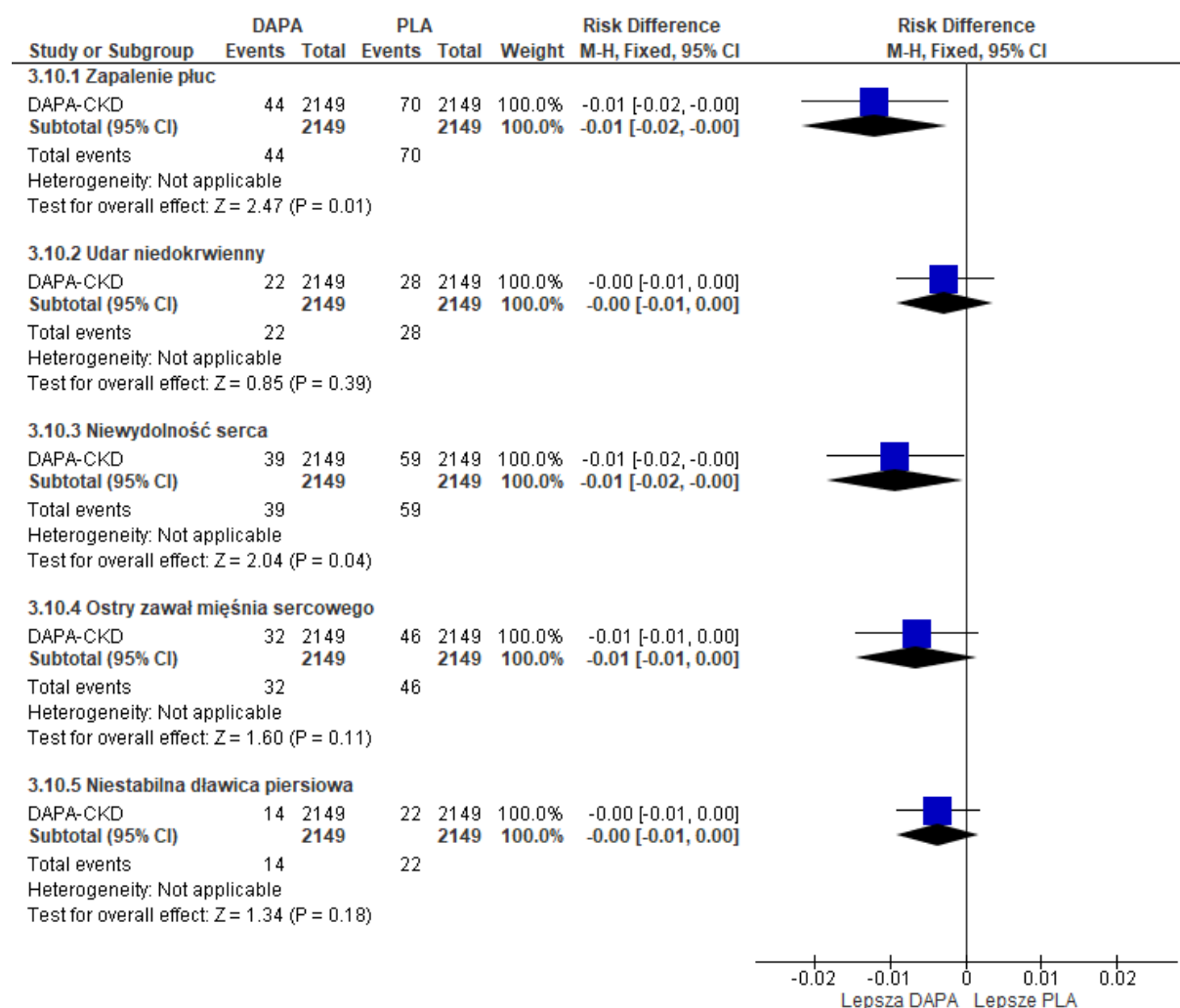
Tab. 87. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane.

Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zapalenie płuc	2 149/ 2 149	0,62 [0,42; 0,91]	0,01	-0,01 [-0,02; -0,003]	0,01	83 [47; 401]
Udar niedokrwienny	2 149/ 2 149	0,78 [0,45; 1,37]	ns	-0,003 [-0,01; 0,004]	ns	na
Niewydolność serca	2 149/ 2 149	0,65 [0,43; 0,99]	0,04	-0,01 [-0,02; -0,0004]	0,04	108 [55; 2593]
Ostry zawał mięśnia sercowego	2 149/ 2 149	0,69 [0,44; 1,09]	ns	-0,01 [-0,01; 0,001]	ns	na
Niestabilna dławica piersiowa	2 149/ 2 149	0,63 [0,32; 1,24]	ns	-0,004 [-0,01; 0,002]	ns	na
Zastoinowa niewydolność serca	2 149/ 2 149	0,59 [0,30; 1,17]	ns	-0,004 [-0,01; 0,001]	ns	na
Ostre uszkodzenie nerek	2 149/ 2 149	0,75 [0,49; 1,13]	ns	-0,01 [-0,01; 0,003]	ns	na
Schyłkowa niewydolność nerek	2 149/ 2 149	0,72 [0,43; 1,19]	ns	-0,005 [-0,01; 0,002]	ns	na
Przewlekła choroba nerek	2 149/ 2 149	0,64 [0,36; 1,13]	ns	-0,01 [-0,01; 0,001]	ns	na
Zgon	2 149/ 2 149	0,55 [0,29; 1,04]	ns	-0,01 [-0,01; 0,0003]	ns	na

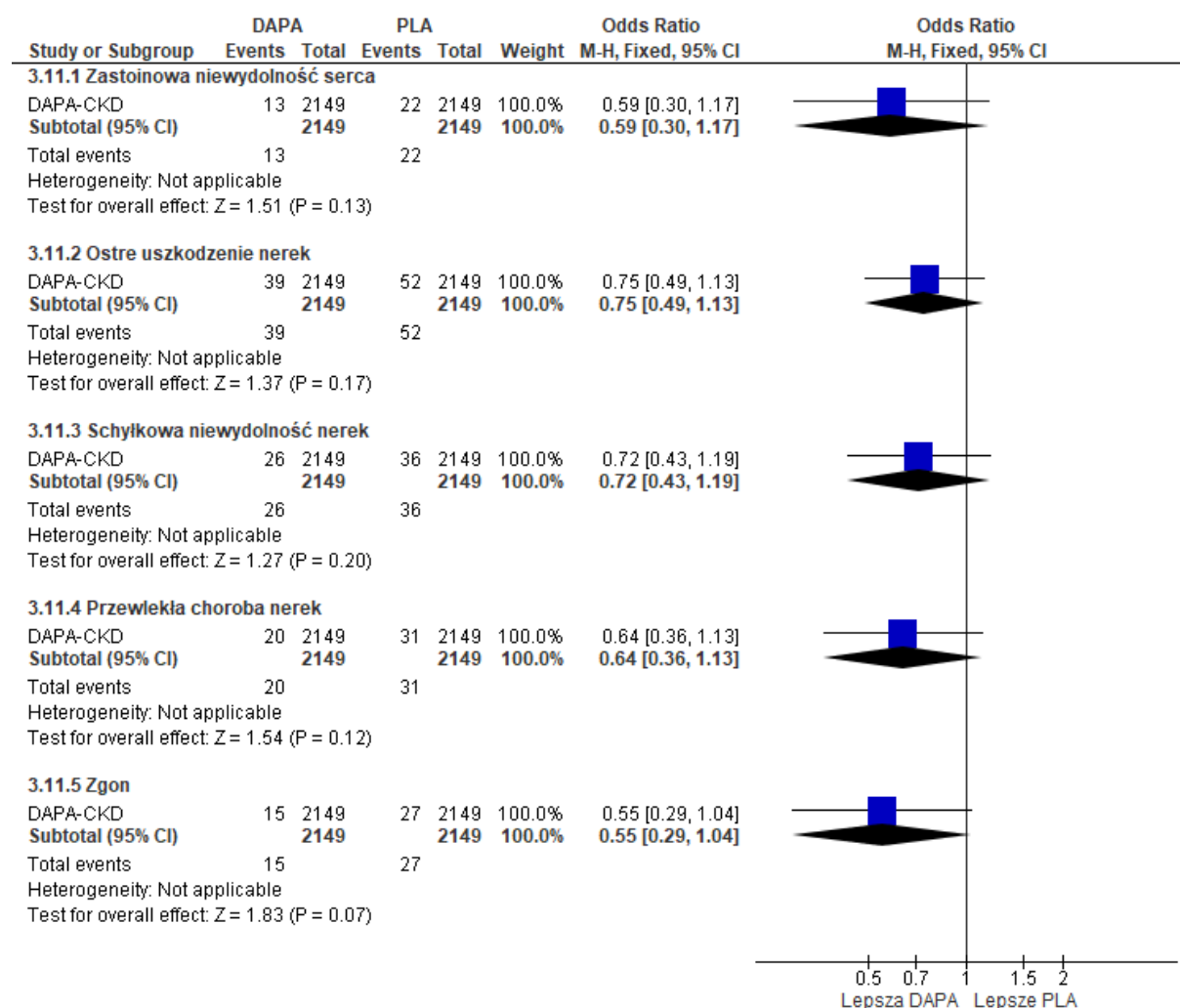
Rys. 112. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA VS PLA. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane cz.1 (OR).



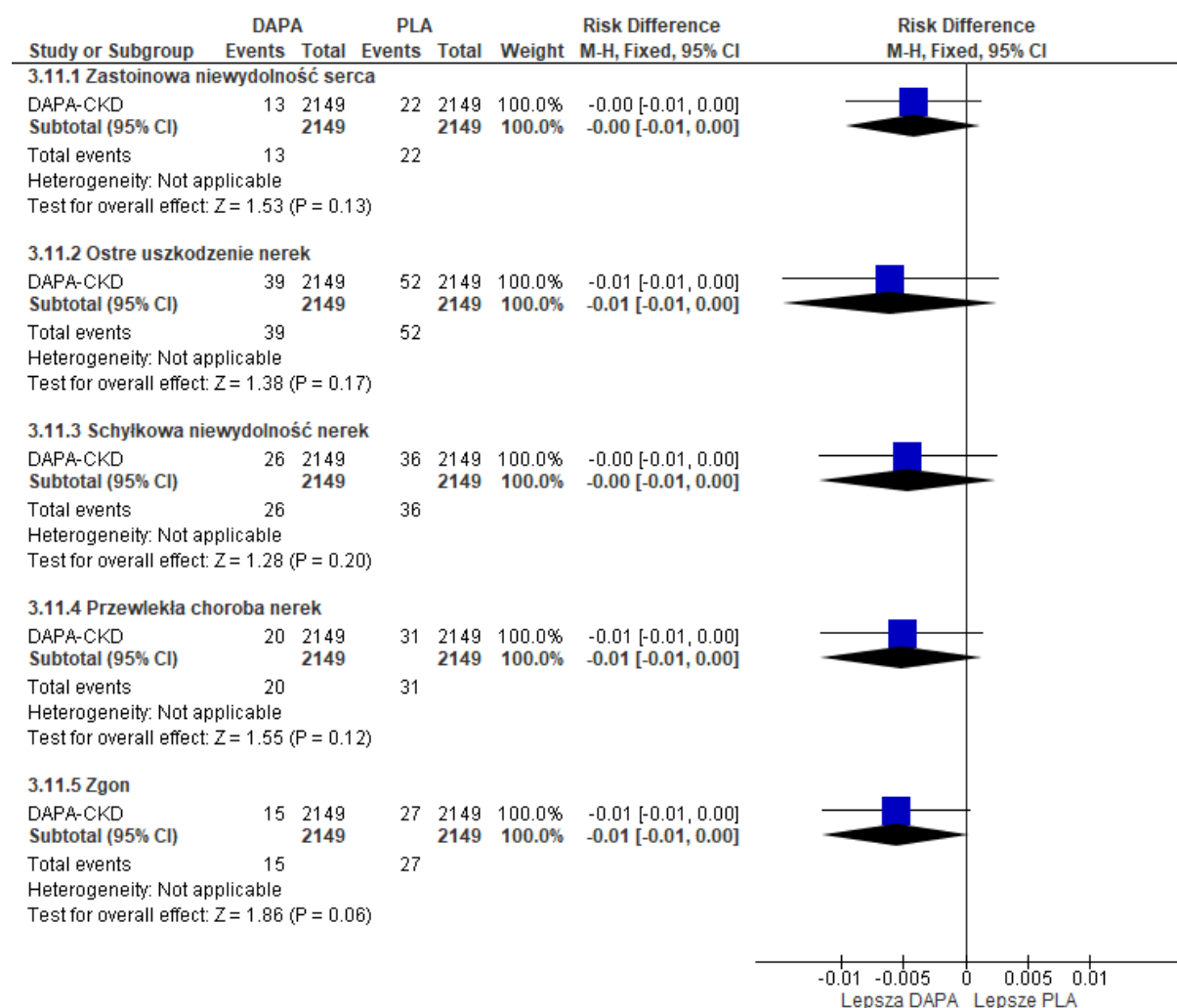
Rys. 113. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA VS PLA. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane cz.1 (RD).



Rys. 114. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA VS PLA. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane cz.2 (OR).



Rys. 115. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane cz.2 (RD).



7.1.10 Poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek

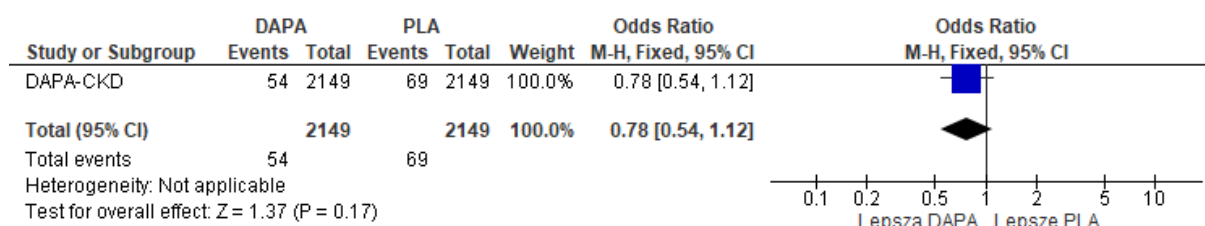
W grupie dapagliflozyny obserwowano 23% redukcję ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z ostrym uszkodzeniem nerek raportowanych przez badacza, w porównaniu do grupy placebo, ale wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (HR=0,77 [95% CI: 0,54; 1,10]).

Częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z ostrym uszkodzeniem nerek były istotnie statystycznie mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo, ale wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (OR=0,78 [95%CI: 0,54; 1,12], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,003], p=ns; NNT_{2,4 roku}=na).

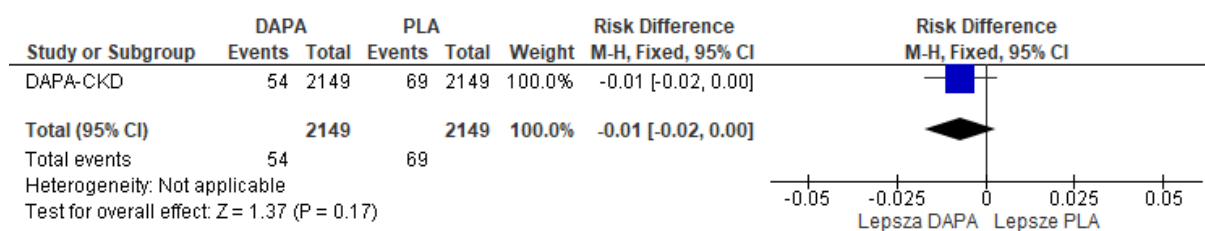
Tab. 88. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek.

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Nagłe pogorszenie czynności nerek	2152/2152	0,77 [0,54; 1,10], ns	0,78 [0,54; 1,12]	ns	-0,01 [-0,02; 0,003]	ns	na

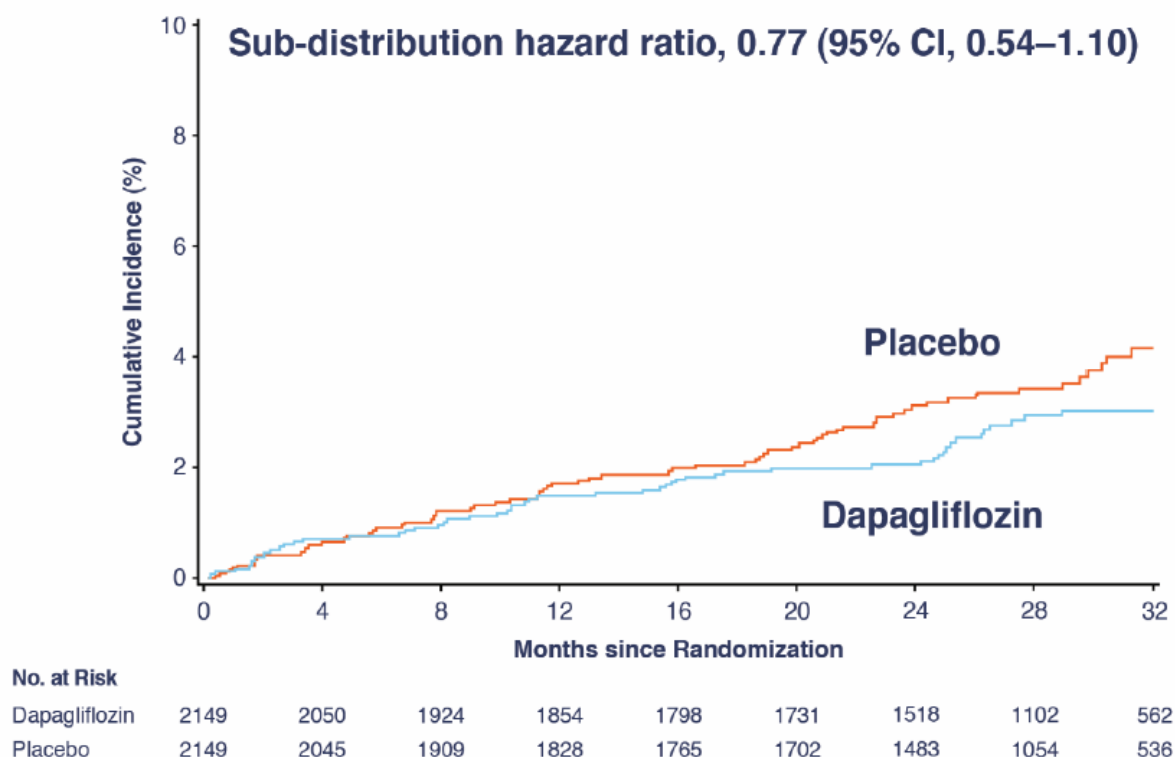
Rys. 116. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek (OR).



Rys. 117. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek (RD).



Rys. 118. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek (HR).



Poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek - analiza liczby zdarzeń

W ramieniu dapagliflozyny obserwowano mniej poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z ostrym uszkodzeniem nerek na 100 pacjento-lat niż w ramieniu placebo, ale wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (IRD=-0,003 [95%CI: -0,04; 0,03], p=ns; IRR=0,80 [95%CI: 0,07; 8,82], p=ns).

Tab. 89. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek	1,2	1,5	-0,003 (0,02) [-0,04; 0,03]	ns	0,80 (1,22) [0,07; 8,82]	ns

*założenie o rozkładzie normalnym.

7.2 Subpopulacja chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m² - dane nieopublikowane

Ocenę bezpieczeństwa dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m² przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego - DAPA-CKD - dane nieopublikowane.

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono następujące punkty końcowe:

- amputacja,
- złamanie,
- nerkowe ZN,
- ciężka hipoglikemia,
- nadmierna utrata płynów.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na danych ■■■■ pacjentów randomizowanych - 1 ■■■■ w grupie dapagliflozyny i ■■■■ w grupie placebo. Analizę przeprowadzono na podstawie danych nieopublikowanych.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*.

Tab. 90. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA - subpopulacja chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m² - dane nieopublikowane.

Punkt końcowy	DAPA (N=1 886)		PLA (N=1 898)		HR [95%CI]	p
	n (%)	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	n (%)	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		
Amputacja	██████	██████	██████	██████	██████████	██████
Złamanie	██████	██████	██████	██████	██████████	██████
Nerkowe ZN	██████	██████	██████	██████	██████████	██████
Ciężka hipoglikemia	██████	██████	██████	██████	██████████	██████
Nadmierna utrata płynów	██████	██████	██████	██████	██████████	██████

ZN - zdarzenia niepożądane.

7.2.1 Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

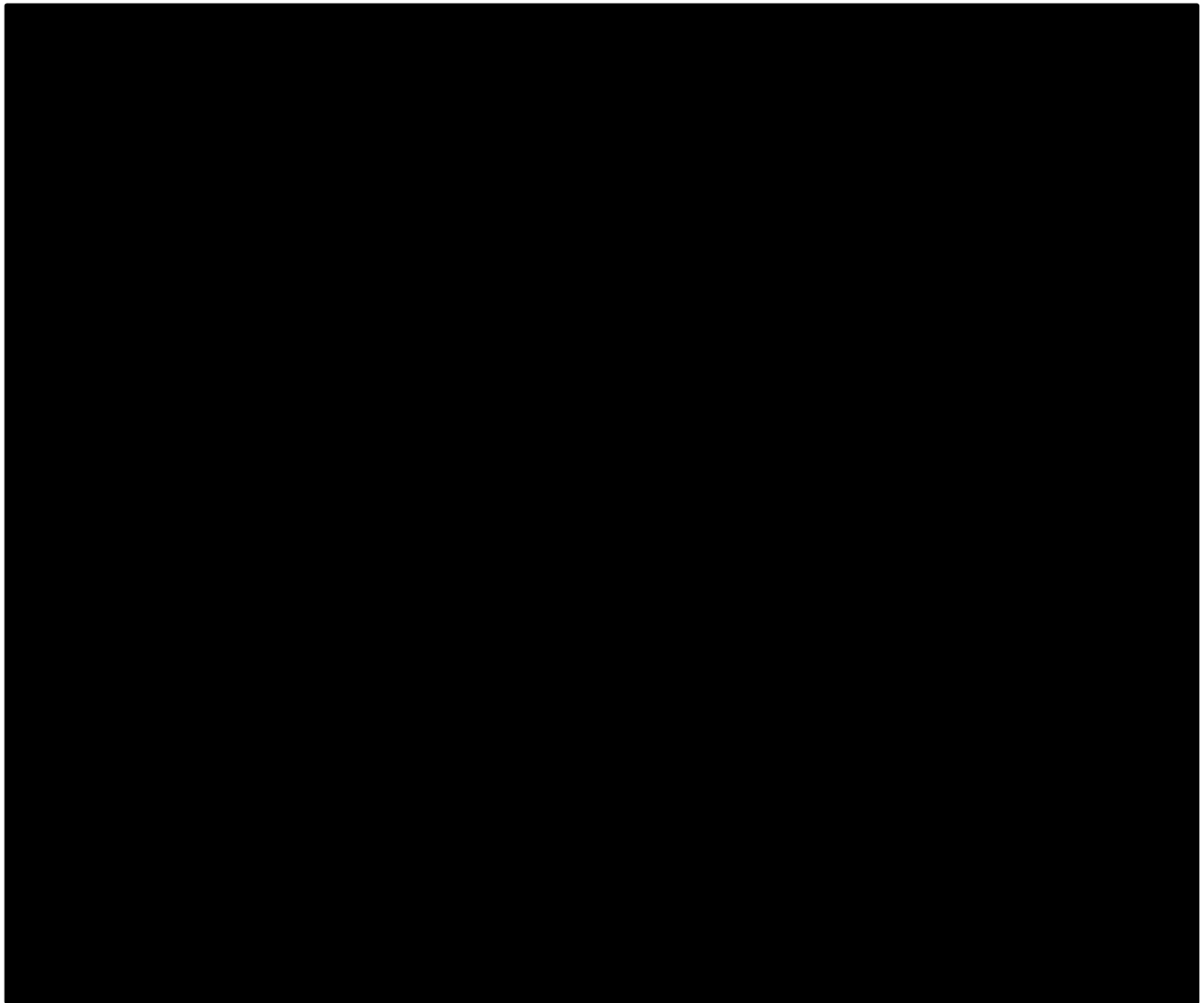
Spośród zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania amputacja, złamanie, nerkowe zdarzenia niepożądane i ciężka hipoglikemia występowały z porównywalnymi częstościami w grupach dapagliflozyny i placebo w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m²

Tab. 91. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m².

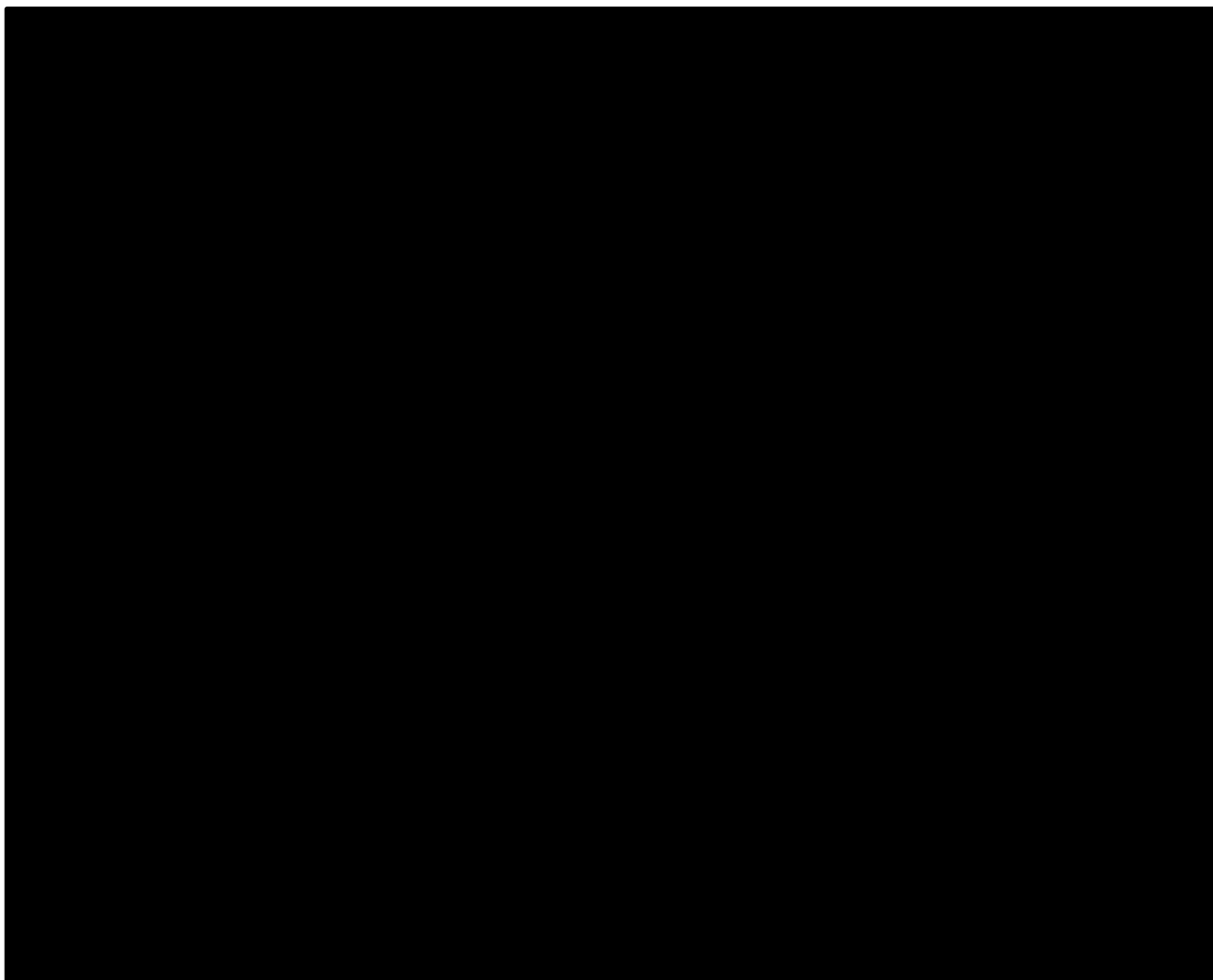
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Amputacja						
Złamanie						
Nerkowe ZN						
Ciężka hipoglikemia						
Nadmierna utrata płynów						

ZN - zdarzenia niepożądane.

Rys. 119. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (OR) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².



Rys. 120. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (RD) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².



Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania - analiza liczby zdarzeń

Liczby zdarzeń na 100 pacjento-lat amputacji, złamania, nerkowych ZN, ciężkiej hipoglikemii i nadmiernej utraty płynów były mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo

Tab. 92. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania - analiza liczby zdarzeń w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Amputacja						

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Złamanie	████	████	████████████████ ████████████████	████	████████████████ ████████████████	████
Nerkowe ZN	████	████	████████████████ ████████████████	████	████████████████ ████████████████	████
Ciężka hipoglikemia	████	████	████████████████ ████████████████	████	████████████████ ████████████████	████
Nadmierna utrata płynów	████	████	████████████████ ████████████████	████	████████████████ ████████████████	████

ZN - zdarzenia niepożądane; * założenie o rozkładzie normalnym.

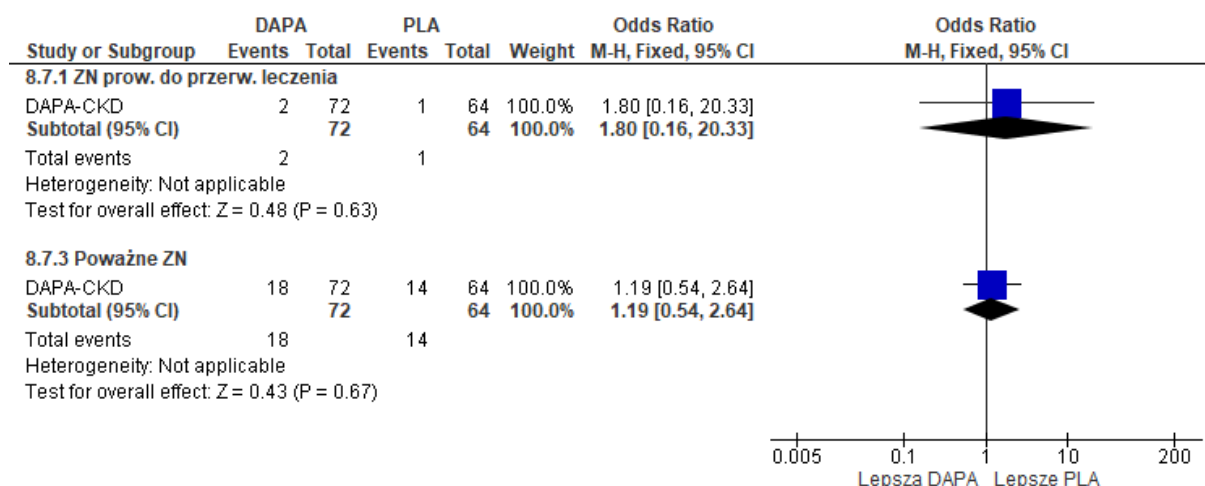
7.3 Subpopulacje chorych bez cukrzycy typu 2 z mikroalbuminurią i makroalbuminurią

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami DAPA oraz PLA w częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz poważnych zdarzeń niepożądanych zarówno w subpopulacji chorych z mikroalbuminurią, jak i makroalbuminurią.

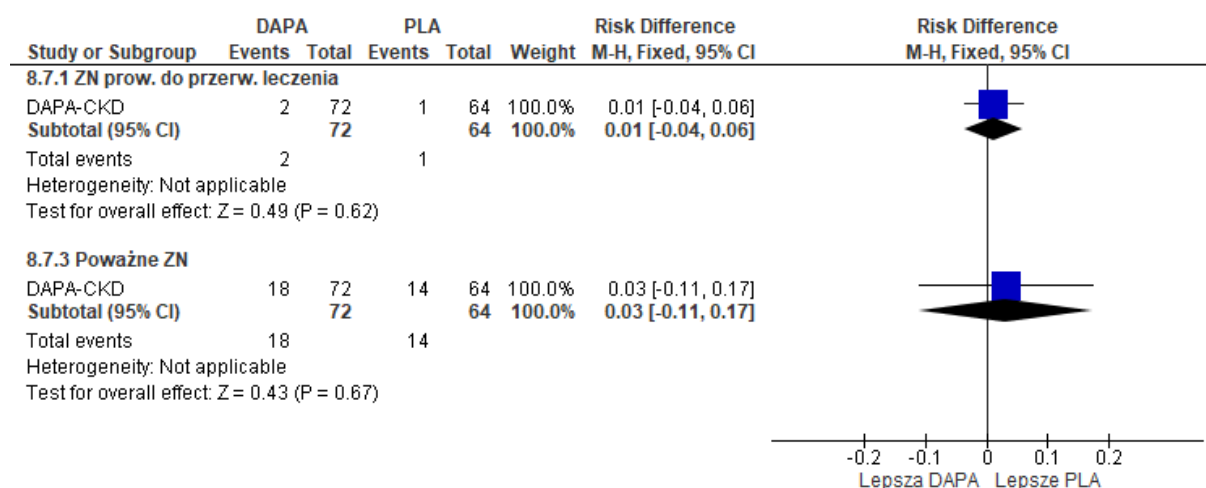
Tab. 93. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych z ACR 30-<300 mg/g (analiza *post hoc*).

Punkt końcowy	DAPA, N=72	PLA, N=64	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN prow. do przerw. leczenia	2 (3)	1 (2)	1,80 [0,16; 20,33]	ns	0,01 [-0,04; 0,06]	ns	na
Poważne ZN	18 (25)	14 (22)	1,19 [0,54; 2,64]	ns	0,03 [-0,11; 0,17]	ns	na

Rys. 121. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych z ACR 30-<300 mg/g (analiza *post hoc*) (OR).



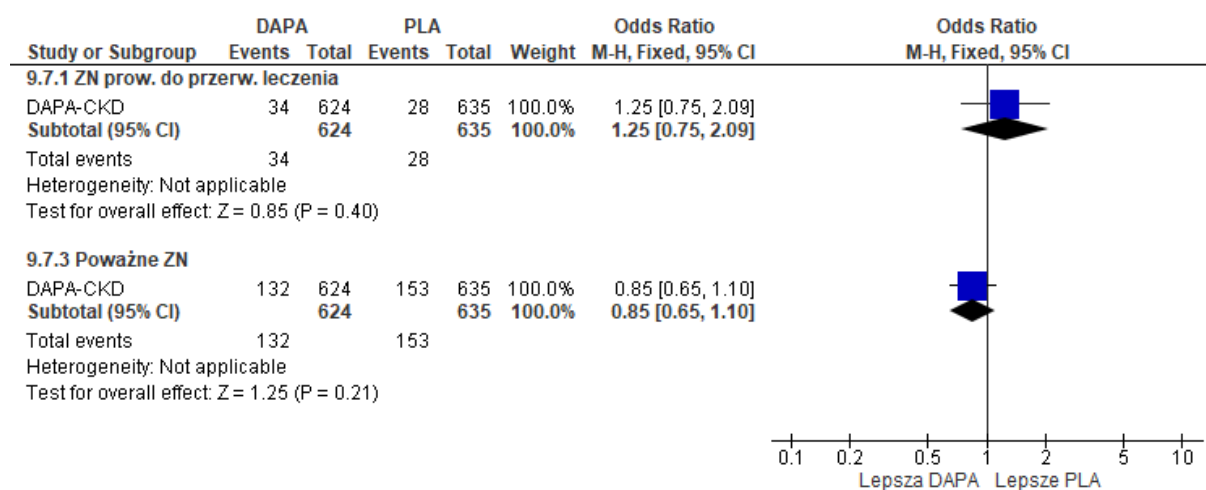
Rys. 122. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych z ACR 30-<300 mg/g (analiza *post hoc*) (RD).

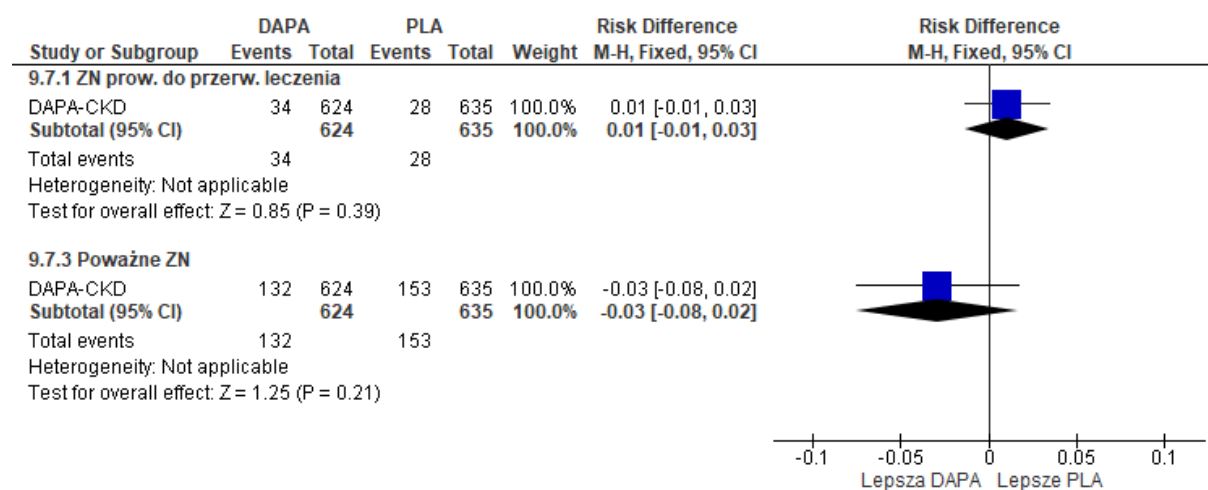


Tab. 94. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych z ACR ≥300 mg/g (analiza *post hoc*).

Punkt końcowy	DAPA, N=624	PLA, N=635	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN prow. do przerw. leczenia	34 (5)	28 (4)	1,25 [0,75; 2,09]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
Poważne ZN	132 (21)	153 (24)	0,85 [0,65; 1,10]	ns	-0,03 [-0,08; 0,02]	ns	na

Rys. 123. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych z ACR ≥300 mg/g (analiza *post hoc*) (OR).



Rys. 124. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych z ACR ≥ 300 mg/g (analiza *post hoc*) (RD).

8 Dodatkowe dowody naukowe

W ramach dodatkowych dowodów naukowych włączono badania randomizowane, w których oceniano stosowanie dapagliflozyny w zakresie istotnych klinicznie twardych punktów końcowych (w tym nerkowych) w populacji chorych z cukrzycą typu 2 lub niewydolnością serca oraz zaburzeniami czynności nerek oraz badania randomizowane, w których oceniano stosowanie dapagliflozyny w populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek (niezależnie od występowania schorzeń współistniejących, w tym cukrzycy typu 2) w zakresie parametrów laboratoryjnych.

W ramach dodatkowych dowodów naukowych zidentyfikowano 7 randomizowanych badań klinicznych: DECLARE-TIMI 58, DAPA-HF, DELIVER, DELIGHT, DERIVE, Kohan 2014 oraz DIAMOND.

W badaniu **DECLARE-TIMI 58** populację stanowili chorzy z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, natomiast w badaniu **DAPA-HF** - chorzy z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, niezależnie od obecności lub braku cukrzycy typu 2. Oba badania nakierowane były na ocenę klinicznie istotnych punktów końcowych, w tym także złożonych nerkowych punktów końcowych zdefiniowanych jako:

- $\geq 40\%$ zmniejszenie eGFR do < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych (badanie DECLARE-TIMI 58);
- $\geq 40\%$ zmniejszenie eGFR do < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek (badanie DECLARE-TIMI 58);
- co najmniej 50%, trwały spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek (trwały eGFR < 15 ml/min/1,73 m², przewlekła dializoterapia lub przeszczep nerki) lub zgon z powodu niewydolności nerek (badanie DAPA-HF).

Dodatkowo, dostępne były wyniki obu badań w subpopulacjach chorych w zależności od początkowej funkcji nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m², eGFR 60 do < 90 ml/min/1,73 m² i eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m² w badaniu DECLARE-TIMI 58 oraz eGFR < 60 ml/min/1,73 m² i ≥ 60 ml/min/1,73 m² w badaniu DAPA-HF). W badaniu DECLARE-TIMI 58 możliwe było także przeprowadzenie analiz w zależności od wyjściowego poziomu UACR.

Celem badania **DELIVER** była ocena skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny (w skojarzeniu z terapią standardową) w porównaniu z placebo (w skojarzeniu z terapią standardową) w populacji chorych z niewydolnością serca i frakcją wyrzutową lewej komory $> 40\%$. W odniesieniu do analizowanego problemu decyzyjnego, w badaniu DELIVER oceniono wpływ dapagliflozyny na sercowo-naczyniowe punkty końcowe w zależności od wyjściowego poziomu eGFR, jak również nerkowe punkty końcowe w populacji całkowitej i w zależności od wyjściowego poziomu eGFR.

Do badań **DELIGHT**, **DERIVE** i **Kohan 2014** włączono chorych z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, natomiast do badania **DIAMOND** - chorych z przewlekłą chorobą nerek bez cukrzycy. W badaniach tych w ramach oceny skuteczności nie oceniono klinicznie istotnych punktów końcowych, a jedynie parametry laboratoryjne. Z tego względu badania te zostały wykluczone z części właściwej analizy i opisane w ramach dodatkowych dowodów naukowych.

W badaniach DECLARE-TIMI 58, DAPA-HF i DELIVER przedstawiono nerkowe punkty końcowe oraz wyniki badań w subpopulacjach w zależności od wyjściowej funkcji nerek. W badaniach DELIGHT, DERIVE, Kohan 2014 i DIAMOND przedstawiono w szczególności wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych i punktów końcowych istotnych w chorobach nerek, a więc zmiany eGFR i ACR.

W badaniu DELIGHT uwzględniono jedynie wyniki w grupach dapagliflozyny i placebo (bez uwzględnienia grupy dapagliflozyny w skojarzeniu z saksagliptyną), natomiast w badaniu Kohan 2014 - wyniki w grupach dapagliflozyny 10 mg i placebo (bez uwzględnienia grupy dapagliflozyny 5 mg).

8.1 Dodatkowe badania RCT

Szczegółową charakterystykę badań randomizowanych włączonych do analizy w ramach dodatkowych dowodów naukowych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 95. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych opisanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup, N
Populacja chorych z cukrzycą typu 2							
DECLARE-TIMI 58	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	882 ośrodki w 33 krajach (w tym w Polsce)	17 160	mediana obserwacji 4,2 lata (rozstęp międzykwartylny 3,9-4,4) przy łącznej liczbie 69 547 pacjentolat [^]	chorzy z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową	<ul style="list-style-type: none"> • DAPA 10 mg/d + terapia podstawowa^{^^}, N=8 582 • PLA + terapia podstawowa^{^^}, N=8 578
Populacja chorych z niewydolnością serca							
DAPA-HF	międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	równoległe	40 ośrodków w 19 krajach, w tym w Polsce	4 744	mediana obserwacji 18,2 mies. (zakres: 0-27,8 mies.)	dorośli chorzy (wiek ≥ 18 lat) z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (<40%), klasa II-IV NYHA	<ul style="list-style-type: none"> • DAPA (10 mg raz dziennie): 2 373; • PLA (raz dziennie): 2 371
DELIVER	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	353 ośrodki w 20 krajach, w tym w Polsce	6 263, w tym: DAPA: 3 131; PLA: 3 132.	mediana okresu obserwacji 2,3 roku (przedział międzykwartylny: 1,7; 2,8)	chorzy w wieku ≥ 40 lat z ustabilizowaną niewydolnością serca, z cukrzycą typu 2 lub bez oraz z: <ul style="list-style-type: none"> - LVEF>40%, - dowiedzioną strukturalną chorobą serca, - podwyższonym poziomem peptydu natriuretycznego. 	<ul style="list-style-type: none"> • DAPA (10 mg raz dziennie): 3 131; • PLA (raz dziennie): 3 132

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup, N
Populacja chorych z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek							
DELIGHT	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	116 ośrodków w 9 krajach	461*	24 tyg.**	dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m ² i ACR 30-3500 mg/g	<ul style="list-style-type: none"> • DAPA 10/d + SAXA 2,5 mg/d, N=157 • DAPA 10 mg/d, N=151 • PLA, N=153
DERIVE	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	88 ośrodków w 7 krajach, w tym w Polsce	321	24 tyg.**	dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek z eGFR 45-59 ml/min/1,73 m ²	<ul style="list-style-type: none"> • DAPA 10 mg/d, N=160 • PLA, N=161
Kohan 2014	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	111 ośrodków w 13 krajach	252	104 tyg.†	dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 i niewystarczającą kontrolą glikemii zdefiniowaną jako HbA1c $\geq 7,0$ i $\leq 11,0\%$, z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od 30 do 59 ml/min/1,73 m ²)	<ul style="list-style-type: none"> • DAPA 10 mg/d, N=85 • DAPA 5 mg/d, N=83 • PLA, N=84
Populacja chorych z przewlekłą chorobą nerek bez cukrzycy							
DIAMOND	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	<i>crossover</i>	6 ośrodków w Kanadzie, Malezji i Holandii	53#	6 tyg.##	dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek z 24-h proteinurią >500 mg i ≤ 3500 mg oraz eGFR ≥ 25	<ul style="list-style-type: none"> • DAPA 10 mg/d, N=53 • PLA, N=52#

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup, N
						ml/min/1,73 m ² , bez cukrzycy	

ACR - wskaźnik albumina/kreatynina w moczu; eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; NYHA - *New York Heart Association*; SAXA - saksagliptyna.

^ dotyczy fazy właściwej badania - badanie było poprzedzone fazą wstępną, trwającą od 4 do 8 tyg., z pojedynczym zaślepieniem, w której wszyscy chorzy dostawali PLA (25 698 chorych) - po jej zakończeniu chorzy, którzy spełniali kryteria włączenia (17 1 60 chorych) poddani zostali losowemu przydziałowi do grup i uczestniczyli w fazie właściwej badania, podwójnie zaślepieni;

^^ zastosowanie leków obniżających stężenie glukozy, innych niż kotransporter glukozy-sodowy 2 (ang. *sodium-glucose linked transporter 2*, SGLT2) stosowany bez zaślepienia, pioglitazonu lub rozyglitazonu, zależało od lekarza prowadzącego; podczas badania 9,5% pacjentów w grupie dapagliflozyny i 11,4% w grupie placebo było leczonych agonistami receptorów białkowych podobnych do glukagonu, a odpowiednio 3,4% i 6,1% leczono inhibitorami SGLT2 stosowanymi bez zaślepienia;

* 13 chorych (5 w grupie placebo, 6 w grupie DAPA i 2 w grupie DAPA+SAXA) zostało wykluczonych z analizy z powodu problemów z integralnością danych w ośrodku;

** faza randomizowana badania + 3 tyg. follow-up po przerwaniu leczenia;

53 chorych randomizowanych, jednak 1 pacjent przerwał badanie podczas pierwszego okresu leczenia dapagliflozyną i nie rozpoczął okresu leczenia placebo, a więc nie został uwzględniony w ocenie dla grupy placebo;

† 24 tygodnie (faza krótkoterminowa), dodatkowe 28 tygodni (faza długoterminowa), kontynuacja fazy przedłużonej o dodatkowe 52 tygodnie;

każda faza leczenia trwała 6 tygodni, z 6-tygodniowym okresem wymywania.

Tab. 96. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych opisanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>Intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
Populacja chorych z cukrzycą typu 2						
DECLARE-TIMI 58	Tak	Opisane	AstraZeneca oraz początkowo Bristol-Myers Squibb^^	ITT (MACE), SAP (inne)^	H: <i>non-inferiority</i> (H1) i <i>superiority</i> (H2)	Tak
Populacja chorych z niewydolnością serca						
DAPA-HF	Tak	Opisane	AstraZeneca	Tak#	H: <i>superiority</i>	Tak
DELIVER	Tak	Opisane	AstraZeneca	Tak#	H: <i>superiority</i>	Tak
Populacja chorych z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek						

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>Intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
DELIGHT	Tak	Opisane	AstraZeneca	Tak*	H: <i>superiority</i>	Tak
DERIVE	Tak	Opisane	AstraZeneca	Tak**	H: <i>superiority</i>	Tak
Kohan 2014	Tak	Opisane	Bd	Tak†	H: bd	Tak
Populacja chorych z przewlekłą chorobą nerek bez cukrzycy						
DIAMOND	Tak	Opisane	AstraZeneca	Tak**	H: bd	Tak

^ Pierwotne analizy bezpieczeństwa i skuteczności przeprowadzono na danych z 17 160 pacjentów poddanych randomizacji, z wyłączeniem 30 uczestników z jednego ośrodka - dane od pacjentów w tym ośrodków zostały wykluczone z powodu poważnych naruszeń Dobrej Praktyki Klinicznej w innym badaniu, które wywołało niepewność co do integralności danych; po analizie bezpieczeństwa w odniesieniu do ciężkich niepożądanych incydentów sercowo-naczyniowych (ang. *major adverse cardiac events, MACE*) przeprowadzonej w analizie zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat, ITT*) pozostałe punkty końcowe oceny bezpieczeństwa analizowano w populacji oceny bezpieczeństwa (ang. *safety analysis population, SAP*), tj. w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (DAPA lub PLA);

^^ 1 z autorów (dr Zelniker) otrzymywał również stypendium z *Deutsche Forschungsgemeinschaft*;

ocena skuteczności - populacja ITT; ocena bezpieczeństwa - populacja wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę dapagliflozyny lub placebo;

* ocena skuteczności - populacja wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i dla których była dostępna ocena początkowa i przynajmniej jedna późniejsza (13 chorych [5 w grupie placebo, 6 w grupie DAPA i 2 w grupie DAPA+SAXA] zostało wykluczonych z analizy z powodu problemów z integralnością danych w ośrodku), ocena bezpieczeństwa - populacja wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku;

** ocena skuteczności - populacja wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i dla których była dostępna ocena początkowa i przynajmniej jedna późniejsza, ocena bezpieczeństwa - populacja wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku;

† ocena skuteczności - populacja wszystkich chorych randomizowanych, których była dostępna ocena początkowa i przynajmniej jedna późniejsza, ocena bezpieczeństwa - populacja wszystkich chorych randomizowanych.

Tab. 97. Ocena jakości badań pierwotnych opisanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.²⁰

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
DECLARE-TIMI 58	2	2	1 [^]	5	IIA

DAPA-HF	2*	2	1	5	IIA
DELIVER	2*	2	1	5	IIA
DELIGHT	2*	2	1	5	IIA
DERIVE	2*	2	1	5	IIA
Kohan 2014	1^	2	2	4	IIA
DIAMOND	2**	2	1	5	IIA

^ w załączniku do badania przedstawiono diagram CONSORT, na którym podano przyczyny wcześniejszego przerwania leczenia, oraz osobno liczbę zgonów w okresie obserwacji, liczbę wycofanych zgód na udział w badaniu i liczbę osób utraconych z obserwacji;

* randomizacja blokowa, stratyfikowana, interaktywny system odpowiedzi głosowej lub internetowej;

^ brak opisu metod randomizacji;

** randomizacja poprzez interaktywny system odpowiedzi internetowej.

Tab. 98. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań opisanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych wg Cochrane.²¹

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletność wyników	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
DECLARE-TIMI 58	niskie Randomizacja stratyfikowana	niskie Centralny system randomizacji, interaktywny system odpowiedzi	niskie Badanie podwójnie zaślepienie - identyczne tabletki z numerami przypisanymi w trakcie procesu randomizacji, nieznane badaczom i pacjentom	niskie Badanie podwójnie zaślepienie - identyczne tabletki z numerami przypisanymi w trakcie procesu randomizacji, nieznane badaczom i pacjentom	niskie Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$	nieznane Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych wymienionych w publikacji, ale nie założonych w badaniu - zgodnie z protokołem w badaniu były jeszcze dodatkowe punkty końcowe (należy jednakże zauważyć, że są one mniej istotne z klinicznego punktu widzenia)	niskie Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu
DAPA-HF	niskie Randomizacja stratyfikowana	niskie Interaktywny system odpowiedzi głosowej lub internetowej	niskie Badanie podwójnie zaślepienie (zaślepienie badaczy i pacjentów)	niskie Wszystkie punkty końcowe oceniane były orzekane przez członków komitetu ds. zdarzeń klinicznych, którzy nie byli świadomi do jakiej grupy (ramienia badania) należy danych pacjent, zgodnie z wcześniej określonymi kryteriami	niskie Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$	nieznane Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych wymienionych w publikacji, ale nie założonych w badaniu - zgodnie z protokołem w badaniu były jeszcze dodatkowe punkty końcowe	niskie Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu
DELIVER	niskie	niskie Interaktywny system	niskie Badanie podwójnie	niskie Wszystkie potencjalne	niskie Różnica w odsetku	niskie Opisano wyniki dla wszystkich punktów	niskie Nie zidentyfikowa

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletność wyników	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
	Randomizacja blokowa, stratyfikowana	odpowiedni głosowej lub internetowej	zaślepienie (zaślepienie badaczy i pacjentów)	epizody pogorszenia niewydolności serca oraz zgony oceniane były przez członków komitetu ds. zdarzeń klinicznych, którzy nie byli świadomi do jakiej grupy (ramienia badania) należy dany pacjent, zgodnie z wcześniej określonymi kryteriami	pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$	końcowych wymienionych w publikacji	no dodatkowych źródeł błędów systematycznego
DELIGHT	niskie Randomizacja stratyfikowana	niskie Interaktywny system odpowiedzi głosowej lub internetowej	niskie Badanie podwójnie zaślepienie (zaślepienie badaczy i pacjentów)	niskie Wszystkie punkty końcowe (z wyjątkiem farmakokinetycznych) oceniane były przez zaślepiony personel	niskie Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$	niskie Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych wymienionych w publikacji	niskie Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów
DERIVE	niskie Randomizacja stratyfikowana	niskie Interaktywny system odpowiedzi głosowej lub internetowej	niskie Badanie podwójnie zaślepienie (zaślepienie badaczy i pacjentów)	nieznane Brak danych dotyczących zaślepienia oceny efektów	niskie Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$	niskie Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych wymienionych w publikacji	niskie Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletność wyników	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
Kohan 2014	niskie Randomizacja stratyfikowana	nieznane Brak opisu metod randomizacji	niskie Badanie podwójnie zaślepione (zaślepienie badaczy i pacjentów)	nieznane Brak danych dotyczących zaślepienia oceny efektów	niskie Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$	niskie Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych wymienionych w publikacji	niskie Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów
DIAMOND	niskie Randomizacja blokowa	niskie Interaktywny system odpowiedzi internetowej	niskie Badanie podwójnie zaślepione (zaślepienie badaczy i pacjentów)	nieznane Brak danych dotyczących zaślepienia oceny efektów	niskie Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$	niskie Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych wymienionych w publikacji	wysokie Badanie typu naprzemiennego

Tab. 99. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniach opisanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
DECLARE-TIMI 58	<ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 2; wiek ≥ 40 lat; HbA1c $\geq 6,5\%$ ale $<12\%$; klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min; wiele czynników ryzyka ASCVD (mężczyźni ≥ 55 r.ż. lub kobiety ≥ 60 r.ż. z ≥ 1 typowym czynnikiem ryzyka, w tym: nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia [definiowana jako poziom cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości > 130 mg/dl, tj. $3,36$ mmol/l, lub stosowanie terapii obniżających poziom 	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie następujących leków: obecne lub niedawne (w ciągu 24 miesięcy) leczenie pioglitazonem i (lub) stosowanie pioglitazonu łącznie przez 2 lata lub dłużej przez całe życie; obecne lub niedawne (w ciągu 12 miesięcy) leczenie rozyglitazonem; poprzednie leczenie dowolnym inhibitorem SGLT2; każdy pacjent aktualnie leczony przewlektym (> 30 kolejnych dni) doustnym sterydem w dawce równoważnej doustnemu prednizolonowi ≥ 10 mg/d; ostre zdarzenie sercowo-naczyniowe, np. ostry zespół wieńcowy (ACS), przemijający atak niedokrwienny (TIA), udar mózgu, dowolna rewaskularyzacja, niewyrównana niewydolność serca (HF), przedłużony częstoskurcz komorowy <8 tygodni przed randomizacją; pacjentów z ostrymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi można zapisać na okres wstępny, o ile

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	lipidów] lub palenie tytoniu) lub zdiagnozowana ASCVD (zdefiniowana jako klinicznie widoczna choroba niedokrwienna serca, choroba niedokrwienna naczyń mózgowych lub choroba tętnic obwodowych).	<p>randomizacja nie nastąpi w ciągu 8 tygodni od zdarzenia;</p> <ul style="list-style-type: none"> skurczowe ciśnienie tętnicze > 180 lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze > 100 mmHg przy randomizacji; pacjenta należy wykluczyć, jeśli albo ciśnienie skurczowe jest podwyższone (> 180 mmHg) lub ciśnienie rozkurczowe jest podwyższone (> 100 mmHg) w obu pomiarach; AST or ALT >3x ULN or bilirubina całkowita >2.5 x ULN.
DAPA-HF#	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; stwierdzona, udokumentowana objawowa (NYHA II-IV) niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF) od co najmniej 2 miesięcy, leczona farmakologicznie i/lub za pomocą urządzenia wspomagającego, jeśli wskazano; LVEF < 40% w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania; NT-proBNP ≥ 600 pg/ml (lub ≥ 400 pg/ml w przypadku hospitalizacji w ciągu ostatnich 12 miesięcy); pacjenci z migotaniem przedsionków lub trzepotaniem przedsionków w elektrokardiografii wymagane było NT-proBNP ≥ 900 pg/ml, niezależnie od historii hospitalizacji z powodu HF; pacjenci stosujący terapie urządzeniami wspomagającymi (wszczepialny kardiowerter-defibrylator, terapia resynchronizująca lub oba) i standardowe leczenie farmakologiczne, w tym ACEI lub ARB lub sakybitryl/walsartan w połączeniu z beta-blokerem, jeśli nie było przeciwwskazań lub stosowanie powodowało niedopuszczalne działania niepożądane; pisemna, świadoma zgoda przed jakąkolwiek procedurą związaną z badaniem 	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie inhibitora SGLT2 w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem badania lub występowanie nietolerancji (niedopuszczalne zdarzenia niepożądane) na inhibitor SGLT2; cukrzyca typu 1; objawy niedociśnienia lub skurczowe ciśnienie krwi < 95 mmHg; eGFR < 30 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała (lub szybko zmniejszająca się czynność nerek); ostra niewyrównana niewydolność serca lub hospitalizacja z powodu niewyrównanej HF w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia badania; MI, niestabilna dławica piersiowa, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia badania; kobiety w wieku rozrodczym, które nie chcą używać medycznie zaakceptowanych metod antykoncepcji uznanych za wiarygodne w ocenie badacza lub kobiety z pozytywnym wynikiem testu ciążowego podczas włączania do badania lub w momencie randomizacji lub kobiety piersią; aktywny nowotwór złośliwy wymagający leczenia w momencie podczas włączania do badania (z wyjątkiem skutecznie leczonego raka podstawnokomórkowego lub leczonego raka płaskonabłonkowego); wszelkie schorzenia poza chorobami sercowo-naczyniowymi i chorobami nerek
DELIVER	<ul style="list-style-type: none"> możliwość wyrażenia świadomej zgody na piśmie; 	<ul style="list-style-type: none"> przyjmowanie inhibitorów SGLT2 w ciągu 4 tygodni przed randomizacją lub wcześniejsza nietolerancja inhibitorów SGLT2;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni i kobiety w wieku 40 lat i powyżej; • udokumentowana diagnoza objawowej niewydolności serca [klasa II-IV wg <i>New York Heart Association</i> (NYHA)] podczas włączenia, historia typowych objawów przedmiotowych/podmiotowych niewydolności serca ≥ 6 tygodni przed włączeniem przy obecności przynajmniej przerywanej potrzeby leczenia diuretykami (wymagane powtarzane, przerywane dawkowanie); • frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $> 40\%$ i dowody strukturalnej choroby serca (tj. przerost lewej komory lub powiększenie lewego przedsionka) udokumentowane w ostatnim badaniu echokardiograficznym, i/lub rezonansu magnetycznego serca w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed włączeniem. W przypadku pacjentów z wcześniejszymi ostrymi zdarzeniami sercowymi lub procedurami mogącymi zmniejszać LVEF np. zdefiniowanymi w kryteriach wykluczenia, wymagane jest przeprowadzenie oceny kwalifikacyjnej za pomocą obrazowania przynajmniej 12 tygodni po procedurze/zdarzeniu. Choroba strukturalna serca można być zdefiniowana następująco: <ul style="list-style-type: none"> - powiększenie lewego przedsionka oraz obecność przynajmniej 1 z poniższych: szerokość lewego przedsionka (średnica) $\geq 3,8$ cm lub długość lewego przedsionka $\geq 5,0$ cm, lub powierzchnia lewego przedsionka ≥ 20cm, lub objętość lewego przedsionka ≥ 55mL lub wskaźnik objętości ≥ 29mL/m; 	<ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca typu I; • eGFR < 25 mL/min/1,73 m² (wzór CKD-EPI) podczas pierwszej wizyty; • ciśnienie skurczowe < 95 mmHg podczas dwóch kolejnych pomiarów w 5-minutowych przerwach na pierwszej lub drugiej wizycie; • ciśnienie skurczowe ≥ 160 mmHg w przypadku braku leczenia ≥ 3 lekami obniżającymi ciśnienie lub ≥ 180 mmHg niezależnie od leczenia, podczas dwóch kolejnych pomiarów w 5-minutowych przerwach na pierwszej lub drugiej wizycie; • zawał mięśnia sercowego, niestabilna dusznica bolesna, rewaskularyzacja wieńcowa (przezskórna interwencja wieńcowa lub pomostowanie aortalno-wieńcowe), ablacja trzepotania/migotania przedsionków, naprawa/wymiana zastawki w ciągu 12 tygodni przed włączeniem. Przed włączeniem pacjenci o powyższej charakterystyce, muszą przejść kwalifikacyjne badanie echokardiograficzne i/lub badanie rezonansem magnetycznym serca co najmniej 12 tygodni po wydarzeniu; • planowana rewaskularyzacja wieńcowa, ablacja trzepotania/migotania przedsionków i naprawa/wymiana zastawki; • udar lub przemijający napad niedokrwienny w ciągu 12 tygodni przed włączeniem; • prawdopodobne inne lub współistniejące diagnozy, które w opinii badacza mogłyby odpowiadać za objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności serca u pacjenta (np. niedokrwistość, niedoczynność tarczycy); • wskaźnik masy ciała (BMI) > 50 kg/m; • nadciśnienie płucne Grupy 1 Światowej Organizacji Zdrowia, przewlekła zatorowość płucna, ciężka choroba płuc, w tym POChP (tj. wymagająca tlenu w warunkach domowych, długotrwałego stosowania nebulizatora lub długotrwałej doustnej steroidoterapii lub hospitalizacji z powodu zaostrzenia POChP wymagającego wspomaganie oddychania w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem); • przebyty przeszczep serca lub złożona wrodzona wada serca. Planowana terapia resynchronizująca; • niewydolność serca spowodowana którymkolwiek z poniższych czynników: rozpoznana kardiomiopatia naciekająca (np. amyloidoza, sarkoidoza, chłoniak, włóknienie endomiokardialne), czynne zapalenie mięśnia sercowego, zaciskające zapalenie osierdzia, tamponada serca, rozpoznana

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> - przerost lewej komory przy grubości przegrody lub ściany tylnej $\geq 1,1$ cm; • NT-pro BNP ≥ 300 pg/ml podczas pierwszej wizyty u pacjentów bez obecnego migotania/trzepotania przedsionków. W przypadku obecności migotania/trzepotania przedsionków podczas pierwszej wizyty NT-pro BNP musi wynosić ≥ 600 pg/ml; • pacjenci ambulatoryjni lub hospitalizowani; nie mogą być w trakcie dożylnego leczenia niewydolności serca (łącznie z diuretykami) przez przynajmniej 12 godzin przed włączeniem i 24 godziny przed randomizacją. 	<ul style="list-style-type: none"> genetyczna kardiomiopatia przerostowa lub kardiomiopatia przerostowa zwążająca, arytmogenna kardiomiopatia/dysplazja prawej komory lub nieskorygowana pierwotna choroba zastawkowa; • oczekiwana długość życia poniżej 2 lat z powodu dowolnej choroby o charakterze innym niż sercowo-naczyniowy w oparciu o ocenę kliniczną badacza; • brak możliwości zrozumienia i/lub przestrzegania przez pacjenta zasad dotyczących stosowania leków, procedur i/lub obserwacji w oparciu o opinię badacza LUB jakiegokolwiek warunki mogące doprowadzić do nieukończenia przez pacjenta badania w opinii badacza; • sktywna choroba nowotworowa wymagająca leczenia (z wyjątkiem podstawnokomórkowego i płaskonabłonkowego nowotworu skóry); • ostra lub przewlekła choroba wątroby z ciężkim uszkodzeniem jej funkcji (np. wodobrzusze, żylaki przełyku, koagulopatia); • kobiety mogące zajść w ciążę (tj. niepoddane chemicznej lub operacyjnej sterylizacji lub po menopauzie), które nie chcą stosować medycznie zaakceptowanej formy antykoncepcji uznanej przez badacza za skuteczną LUB z pozytywnym wynikiem testu ciążowego w momencie randomizacji LUB kobiety karmiące piersią; • zaangażowanie w proces planowania i/lub prowadzenia badania (dotyczy zarówno pracowników firmy AstraZeneca, jak i ośrodka badawczego); • wcześniejsza randomizacja w trwającym obecnie badaniu; • udział w innym badaniu klinicznym z produktem lub wyrobem leczniczym w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem.
DELIGHT*	<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • cukrzyca typu 2 przez >12 miesięcy; • ACR 30-3500 mg/g; • eGFR 25-75 ml/min/1,73 m²; • HbA1c 7,0-11,0% (53-97 mmol/mol);** • stosowanie stałych dawek leków obniżających stężenie glukozy i przeciwnadciśnieniowych, w tym inhibitorów 	<ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca typu 1; • rozpoznana niecukrzycowa choroba nerek; • ciężka choroba sercowo-naczyniowa; • 2 lub więcej poważnych epizodów hipoglikemii w ciągu 12 tygodni przed badaniem przesiewowym; • stężenie hemoglobiny <9g/dl (lub 5,6 mmol/l); • objawy choroby wątroby; • niewystarczająco kontrolowane ciśnienie krwi (SBP≥ 180 mm Hg lub DBP≥ 110 mm Hg);

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	ACE lub ARB, przez co najmniej 12 tygodni przed randomizacją.	<ul style="list-style-type: none"> aktualne stosowanie inhibitorów SGLT-2, agonistów receptora GLP-1 lub inhibitorów DPP-4 lub długotrwałe leczenie gluko
DERIVE*	<ul style="list-style-type: none"> mężczyźni i kobiety w wieku ≥ 18 do < 75 lat; cukrzyca typu 2 przez > 12 miesięcy; niewystarczająca kontrola glikemii (HbA1c $\geq 7,0\%$ i $\leq 11,0\%$ w badaniu przesiewowym); indeksem masy ciała (BMI) 18-45 kg/m² podczas pierwszej wizyty 1; stosowanie stabilnego leczenia zmniejszającego stężenie glukozy (stabilna dieta i ćwiczenia fizyczne same lub w połączeniu z jakimkolwiek zatwierdzonym doustnym lekiem zmniejszającym stężenie glukozy, z wyjątkiem inhibitorów SGLT2 i/lub insuliny długo/pośrednio działającej lub mieszanek insulinowych); przewlekła choroba nerek stadium 3A (eGFR 40-65 ml/min/1,73 m² podczas pierwszej wizyty, oraz eGFR 45-59 ml/min/1,73 m² podczas wizyt w fazie randomizowanej). 	<ul style="list-style-type: none"> ciężkie niekontrolowane nadciśnienie tętnicze w wywiadzie; niektóre choroby sercowo-naczyniowe w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem (zawał mięśnia sercowego, operacja kardiochirurgiczna lub rewaskularyzacja, niestabilna dławica piersiowa, niestabilna niewydolność serca, niewydolność serca klasy IV według New York Heart Association [NYHA], przemijający napad niedokrwienny lub poważna choroba naczyniowo-mózgowa, niestabilna lub wcześniej nierozpoznana arytmia) lub niektóre choroby nerek (gwałtowne pogorszenie czynności nerek od wizyty 1 do wizyty 3, współwystępująca choroba nerek inna niż nefropatia cukrzycowa, przeszczep nerki, dializa lub ultrafiltracja); stosowanie metforminy w dawkach innych niż w przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (eGFR, 30-59 ml/min/1,73 m²) zgodnie z lokalnymi wytycznymi lub oceną badacza; leczenie inhibitorem SGLT2, agonistą receptora peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1) lub szybko/krótko działającą insuliną podczas badania przesiewowego; stężenie potasu w surowicy $> 5,5$ mmol/l, stężenie wapnia w surowicy $< 1,99$ mmol/l lub $>$górną granicę normy lub stężenie hemoglobiny ≤ 90 g/l.
Kohan 2014	<ul style="list-style-type: none"> mężczyźni i kobiety w wieku ≥ 18 lat z cukrzycą typu 2 i niewystarczającą kontrolą glikemii zdefiniowaną jako HbA1c $\geq 7,0$ i $\leq 11,0\%$; eGFR od 30 do 59 ml/min/1,73 m²; wskaźnik masy ciała $\leq 45,0$ kg/m²; stosowanie stabilnej terapii przeciwcukrzycowej zdefiniowanej jako sama dieta i terapia ruchowa lub w połączeniu z dowolnym zatwierdzonym schematem leczenia przeciwcukrzycowego, w tym insuliną, w którym ani dawki doustnych leków przeciwcukrzycowych, eksenatydu ani pramlintydu nie zmieniły się 	<ul style="list-style-type: none"> aminotransferaza asparaginianowa lub alaninowa $> 3,0$-krotność górnej granicy normy; stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy $> 2,0$ mg/dl; moczówka prosta, cukrzycowa kwasica ketonowa, śpiączka hiperosmolarna bezketonowa, niekontrolowane nadciśnienie definiowane jako skurczowe ciśnienie krwi ≥ 180 mmHg i/lub rozkurczowe ciśnienie krwi ≥ 110 mmHg lub określone choroby sercowo-naczyniowe/naczyniowe w ciągu 6 miesięcy od wizyty rekrutacyjnej; potrzeba hemodializy lub terapii nerkozastępczej; historię szybko postępującej choroby nerek; zapalenie nerek tocznia; nerkowe lub układowe zapalenie naczyń; zwężenie tętnicy nerkowej;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania, lub dawki insuliny długodziałającej lub insuliny o pośrednim czasie działania nie zmieniły się o >20% w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania.	<ul style="list-style-type: none"> przeszczep nerki; choroba wątroby.
DIAMOND*	<ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci w wieku 18-75 lat; przewlekła choroba nerek, z 24-godzinnym wydalaniem białka w moczu większym niż 500 mg i mniejszym lub równym 3500 mg oraz eGFR wynoszącym co najmniej 25 ml/min/1,73 m²; stosowanie stałych dawek inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub blokerów receptora angiotensyny przez co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją. 	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie cukrzycy typu 1 lub 2; rozpoznanie przewlekłej choroby nerek uważanej za niereagującą na leczenie inhibitorem SGLT2, takiej jak autosomalna dominująca lub recesywna wielotorbielowatość nerek, zapalenie nerek tocznia lub zapalenie naczyń związane z cytoplazmatycznym przeciwciałem przeciwnowotworowym; wskazanie do stosowania leków immunosupresyjnych lub wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych w chorobie nerek w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania; choroba naczyń obwodowych lub ryzyko odwodnienia lub utraty objętości.

ALT - aminotransferaza alaninowa; ASCVD - arteriosklerotyczna choroba sercowo-naczyniowa (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); AST - aminotransferaza asparaginianowa; HbA_{1c} - hemoglobina glikowana (ang. *glycated hemoglobin*); ULT - górna granica normy (ang. *upper limit of normal*); NT-proBNP - N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (ang. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*); ACEI - inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitor*), ARB - antagonist receptoru angiotensyny (ang. *angiotensin-receptor blocker*); inhibitory SGLT2 - Inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2 (ang. *Sodium-glucose co-transporter-2*); MI - zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infraction*); # kryteria włączenia i wykluczenia nie opisane w publikacji pochodzą z protokołu badania; * przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia wymienione w publikacji głównej badania, pełna lista kryteriów dostępna w suplemencie; ** podczas randomizacji, podczas włączania do fazy wstępnej - 20-80 ml/min/1,73 m².

Tab. 100. Charakterystyka pacjentów w badaniach opisanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych.

Badanie	Liczba populacji, N	Wiek, średnia (SD)	Kobiety, n (%)	Rasa biała, n (%)	BMI, kg/m ² , średnia (SD)	eGFR, ml/min/1,73 m ² , średnia (SD)	ACR, mg/g, średnia (SD)	Cukrzyca typu 2, n (%)	Stosowanie ACEI, n (%)	Stosowanie ARB, n (%)
DECLARE-TIMI 58									ACEI lub ARB	
DAPA	8 582	63,9 (6,8)	3171 (36,9)	6843 (79,7)	32,1 (6,0)	85,4 (15,8)	Bd	8 582 (100)	6977 (81,3)	
PLA	8 578	64,0 (6,8)	3251 (37,9)	6810 (79,4)	32,0 (6,1)	85,1 (16,0)	Bd	8 578 (100)	6973 (81,3)	
DAPA-HF										

Badanie	Liczba populacji, N	Wiek, średnia (SD)	Kobiety, n (%)	Rasa biała, n (%)	BMI, kg/m ² , średnia (SD)	eGFR, ml/min/1,73 m ² , średnia (SD)	ACR, mg/g, średnia (SD)	Cukrzyca typu 2, n (%)	Stosowanie ACEI, n (%)	Stosowanie ARB, n (%)
DAPA	2 273	66,2 (11,0)	564 (23,8)	1662 (70,0)	28,2 (6,0)	66,0 (19,6)	Bd	993 (41,8)	1 332 (56,1)	675 (28,4)
PLA	2 371	66,5 (10,8)	545 (23,0)	1671 (70,5)	28,1 (5,9)	65,5 (19,3)	Bd	990 (41,8)	1 329 (56,1)	632 (26,7)
DELIVER										
DAPA	3131	71,8 (9,6)	1364 (43,6)	2214 (70,7)	Bd	61 (19)	Bd	1401 (44,7)	1144 (36,5)	1133 (36,2)
PLA	3132	71,5 (9,5)	1383 (44,2)	2225 (71,0)	Bd	61 (19)	Bd	1405 (44,9)	1151 (36,7)	1139 (36,4)
DELIGHT							*		ACEI lub ARB	
DAPA	145	64,7 (8,6)	43 (30)	55 (38)	30,19 (5,3)	50,2 (13,0)	270,0 (69-751)	145 (100)	143 (99)	
PLA	148	64,7 (8,5)	43 (29)	64 (43)	30,34 (5,6)	47,7 (13,5)	257,5 (80-949)	148 (100)	147 (99)	
DERIVE		(mediana)					*		ACEI lub ARB	
DAPA	160	65,3 (66,0)	69 (43,1)	141 (88,1)	32,6 (4,7)	53,3 (8,7)	23,5 (2,7-5852)	160 (100)	137 (85,6)	
PLA	161	66,2 (68,0)	70 (43,5)	140 (87,0)	31,6 (5,0)	53,6 (10,6)	29,0 (3,8-8474)	161 (100)	132 (82,0)	
Kohan 2014					†	‡	^			
DAPA	85	68 (7,7)	29 (34,1)	77 (90,6)	Bd	Bd	73 (9, 352)	85 (100)	Bd	Bd
PLA	84	67 (8,6)	31 (36,9)	69 (82,1)	Bd	Bd	67 (20, 367)	84 (100)	Bd	Bd
DIAMOND										
DAPA*	27	52 (10)	9 (33)	12 (44)	28,8 (5,8)	58,9 (20,7)	Bd	0 (0)	15 (56)	12 (44)
PLA*	26	51 (16)	8 (31)	17 (65)	27,2 (4,1)	57,8 (25,5)	Bd	0 (0)	16 (62)	10 (38)

ACR - wskaźnik albumina/kreatynina; eGFR - współczynnik przesączenia kłębuszkowego/wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*); ACEI - inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*); ARB - antagoniści receptora angiotensyny (ang. *angiotensin receptor blocker*); * mediana (zakres); ** leczenie stosowane jako pierwsze w kolejności; † BMI \geq 30 kg/m² u 54 (63,5%) chorych w grupie DAPA 10 mg i 50 (59,5%) w grupie PLA; ‡ stadium 3A u 33 (38,8%) chorych w grupie DAPA 10 mg i 41 (48,8%) chorych w grupie PLA, stadium 3B u 47 (55,3%) chorych w grupie DAPA 10 mg i 34 (40,5%) w grupie PLA; ^ mediana (przedział międzykwartyłowy).

Tab. 101. Zestawienie punktów końcowych w badaniach opisanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
DECLARE-TIMI 58	<ul style="list-style-type: none"> • złożony punkt końcowy mierzony częstością występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, ang. <i>major adverse cardiac events</i>) - MACE definiowano jako zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny;# • złożony punkt końcowy (zgon sercowo-naczyniowy lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca).## 	<ul style="list-style-type: none"> • złożony „nerkowy” punkt końcowy ($\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych); • zgon niezależnie od przyczyny; • hospitalizacje z powodu zastoinowej niewydolności serca; • złożony punkt końcowy: zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny, hospitalizacje z powodu niewydolności serca, hospitalizacja z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej lub hospitalizacja z jakiegokolwiek powodu, rewaskularyzacja; • zmiana masy ciała w odniesieniu do wartości początkowej; <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • złożony „nerkowy” punkt końcowy ($\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek); • składowe złożonych punktów końcowych; • HbA_{1c}; • rozpoczęcie leczenia insuliną u pacjentów nieotrzymujących leczenia insuliną na początku badania; • potrzeba zwiększenia dawki o co najmniej 1 stopień w przypadku doustnego leku przeciwcukrzycowego lub zwiększenia dawki insuliny o $\geq 25\%$ przez ≥ 3 miesiące lub dodanie nowego leku przeciwcukrzycowego; • duża hipoglikemia i / lub hospitalizacja z powodu hipoglikemii; • nowa i / lub postęp nefropatii cukrzycowej; • laseroterapia siatkówki i / lub leczenie śródgałkowe z powodu rozwoju i / lub pogorszenia retinopatii cukrzycowej; • zmiana ciśnienia krwi od wartości początkowej; • każdy udar (niedokrwienny, krwotoczny, nieokreślony); • rewaskularyzacja obwodowa i / lub amputacja; • ciężkie ZN; • ZN prowadzące do przerwania leczenia.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
DAPA-HF	<ul style="list-style-type: none"> złożony punkt końcowy: pogorszenie HF (nieplanowana hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu HF wymagająca leczenia dożylnego) lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej; 	<ul style="list-style-type: none"> złożony punkt końcowy: hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej; łączna liczba hospitalizacji (pierwsza i kolejne) z powodu niewydolności serca i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych; jakość życia wg kwestionariusza KCCQ; pogorszenie czynności nerek (złożony punkt końcowy): co najmniej 50%, trwały spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek (trwały eGFR <15 ml/min/1,73 m², przewlekłe leczenie dializami lub przeszczep nerki) lub zgon z powodu niewydolności nerek; zgon niezależnie od przyczyny; zmiany parametrów chemicznych/hematologicznych, ocena bezpieczeństwa (ciężkie zdarzenia niepożądane, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane) <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> złożony punkt końcowy (rozszerzenie punkt końcowego dotyczącego pogorszenia HF): zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF lub pilna wizyta z powodu HF lub udokumentowane pogorszenie objawów HF prowadzące do rozpoczęcia nowego leczenia HF lub zmiany doustnej terapii HF (np. zwiększenie dawki diuretyków), utrzymujące się co najmniej 4 tygodnie; zmiana klasy NYHA (w stosunku do wyjściowej); odsetek chorych z nową zdiagnozowanym migotaniem przedsionków w czasie trwania badania; stężenie potasu w surowicy: >6,0 lub >5,5 lub <3,5 lub <3,0 mmol/L (pierwsze wystąpienie); podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy (w porównaniu z najnowszymi wynikami) - liczba zdarzeń; odsetek chorych z nowo zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 podczas trwania badania; zmiana HbA1c w odniesieniu do wartości początkowej; zmiana skurczowego ciśnienia krwi w odniesieniu do wartości początkowej; zmiana masy ciała w odniesieniu do wartości początkowej; zawał mięśnia sercowego (śmiertelny lub nie); udar (śmiertelny lub nie) niezależnie od przyczyny; jakość życia wg kwestionariuszy PGIC i PGIS; jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D-5L

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
DELIVER	<ul style="list-style-type: none"> złożony punkt końcowy: pogorszenie HF (nieplanowana hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu HF) lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej; 	<ul style="list-style-type: none"> całkowita liczba zdarzeń pogorszenia niewydolności serca lub zgonów sercowo-naczyniowych, zmiana od wartości wyjściowej w całkowitej punktacji objawów w kwestionariuszu <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i> (KCCQ) w 8. miesiącu, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; zgon z jakiegokolwiek przyczyny; poważne zdarzenia niepożądane; zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do przerwania leczenia dapagliflozyną lub placebo wybrane inne zdarzenia niepożądane.
DELIGHT	<ul style="list-style-type: none"> zmiana ACR 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA1c; zmiana masy ciała; zmiana SBP; zmiana FPG; odsetek chorych osiągających redukcję >30% ACR; odsetek chorych osiągających HbA1c<7,0% (53 mmol/mol); 24-h wydalanie glukozy z moczem; 24-h wydalanie albuminy z moczem; cholesterol LDL; cholesterol HDL; kwas moczowy; hematokryt; odsetek pacjentów osiągających korzyść kliniczną, definiowaną jako redukcja HbA1c\geq0,3% (3,3 mmol/mol), redukcja masy ciała \geq3%, redukcja SBP\geq3 mm Hg w pozycji siedzącej; bezpieczeństwo: zmiana eGFR, przerwanie leczenia z powodu trwałego wzrostu stężenia krestyniny \geq1,5-krotność wartości wyjściowej, zdarzenia niepożądane.
DERIVE	<ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA1c 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana masy ciała; zmiana FPG; zmiana SBP spoczynkowego; odsetek chorych osiągających HbA1c<7,0%; zmiana stężenia albumin w moczu;

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • zmiana ACR; • zmiana stężenia kwasu moczowego na czczo; • odsetek chorych otrzymujących terapie ratunkowe po niepowodzeniu utrzymania odpowiedniej kontroli glikemii; • bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, w tym hipoglikemia).
Kohan 2014	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana HbA1c po 24 tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana FPG; • zmiana masy ciała; • zmiana HbA1c w innych okresach obserwacji; • zmiana eGFR; • ciśnienie krwi; • zmiana klirensu kreatyniny; • zmiana ACR; • zmiana wskaźnika białko/kreatynina; • zdarzenia niepożądane.
DIAMOND	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana 24-h proteinurii 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana GFR; • zmiana masy ciała; • zmiana SBP i DBP; • zmiana biomarkerów neurohormonalnych; • zmiana 24-h albuminurii; • zmiana wskaźnika proteina/kreatynina; • zmiana ACR; • zmiana FPG; • zmiana HbA1c; • zmiana stężenia hemoglobiny, hematokrytu, stężenia potasu, wapnia, fosforanów, białka oraz cholesterolu LDL i HDL; • zdarzenia niepożądane.

HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*); KCCQ - *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; PGIC - *Patient Global Impression of Change*; PGIS - *Patient global impression of severity*; EQ-5D-5L - *EuroQol five-dimensional five-level questionnaire*; # pierwszorzędowy punkt końcowy oceny bezpieczeństwa i pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności; ## pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności.

Tab. 102. Chorzy, którzy nie ukończyli badań włączonych w ramach dodatkowych dowodów naukowych.

Badanie	Liczebność populacji, N	Przerwanie badania, n (%)	Przerwanie leczenia, n (%)
DECLARE-TIMI 58		^	^^
DAPA	8 582	638 (7,4)	1811 (21,1)
PLA	8 578	715 (8,2)	2151 (25,1)
DAPA-HF	*		
DAPA	2 273	Bd	249 (10,5)
PLA	2 371	Bd	258 (10,9)
DELIVER			
DAPA	3131	Bd	444 (14,2)
PLA	3132	Bd	442 (14,1)
DELIGHT	**		
DAPA	145	8 (5,5)	Bd
PLA	148	5 (3,4)	Bd
DERIVE		#	
DAPA	160	11 (6,9)	Bd
PLA	161	16 (9,9)	Bd
Kohan 2014		†	
DAPA	85	34 (40)	Bd
PLA	84	41 (49)	Bd
DIAMOND			
DAPA##	27	3 (11)	Bd
PLA##	26	0 (0)	Bd

^ zsumowano liczbę zgonów w okresie obserwacji, liczbę wycofanych zgód na udział w badaniu i liczbę osób utraconych z obserwacji; ^^ przedwczesne trwałe odstawienie leku; * 5 chorych nie rozpoczęło leczenia DAPA, 3 chorych nie rozpoczęło leczenia PLA; ** 6 chorych w grupie DAPA i 5 chorych w grupie PLA zostało wykluczonych z analizy z powodu problemów z integralnością danych w ośrodku; # przerwanie randomizowanej fazy badania, dodatkowo 4 chorych w grupie DAPA i 7 chorych w grupie PLA przerwało 3-tygodniowy okres follow-up po zakończeniu fazy randomizowanej; ## leczenie stosowane jako pierwsze w kolejności; † przerwanie którejkolwiek fazy badania (104 tyg.).

8.1.1 DECLARE-TIMI 58

Badanie **DECLARE-TIMI 58**³¹ było badaniem klinicznym z randomizacją przeprowadzonym w dużej populacji chorych z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową, którego celem była ocena wpływu dapagliflozyny na układ sercowo-naczyniowy i funkcjonowanie nerek w porównaniu z placebo.

Do badania włączono chorych w wieku co najmniej 40 lat z cukrzycą typu 2 i HbA1c na poziomie co najmniej 6,5%, ale mniej niż 12,0%, przy klirensie kreatyniny ≥ 60 ml/min (pomimo zastosowanego kryterium 7,4% chorych miało eGFR < 60 ml/min/1,73 m² na początku badania). Pacjenci mieli czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (wiek ≥ 55 lat u mężczyzn i ≥ 60 u kobiet, zaburzenia lipidowe, nadciśnienie, palenie tytoniu) lub rozpoznaną chorobę sercowo-naczyniową.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi badania DECLARE-TIMI 58 były:

- złożony punkt końcowy mierzony częstością występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, ang. *major adverse cardiac events*) - MACE definiowano jako zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny;
- złożony punkt końcowy (zgon sercowo-naczyniowy lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca).

W badaniu oceniano jednak także następujące nerkowe punkty końcowe:

- złożony „sercowo-nerkowy” punkt końcowy zdefiniowany jako $\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- złożony „nerkowy” punkt końcowy zdefiniowany jako $\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek.

Do badania włączono 17 160, których randomizowano do grupy dapagliflozyny (N= 8 582) oraz placebo (N=8 578).

Mediana obserwacji w badaniu wyniosła 4,2 lata przy łącznej liczbie 69 547 pacjento-lat.

8.1.1.1 Złożony „sercowo-nerkowy” i „nerkowy” punkt końcowy w populacji całkowitej

Występowanie zarówno złożonego „sercowo-nerkowego” punktu końcowego zdefiniowanego jako $\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak i złożonego „nerkowego” punktu końcowego zdefiniowanego jako $\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek raportowano istotnie statystycznie rzadziej w ramieniu DAPA niż PLA (odpowiednio: OR=0,76 [95%CI: 0,66; 0,87], p=0,0001, RD=-0,01 [95% CI: -0,02; -0,01], p=0,0001, NNT_{4,2 roku}=78 [95%CI: 52; 158]; HR=0,76 [95%CI: 0,67; 0,87], p<0,0001 oraz OR=0,53 [95%CI: 0,42; 0,65], p<0,00001, RD=-0,01 [95% CI: -0,02; -0,01], p<0,00001, NNT_{4,2 roku}=78 [95%CI: 58; 116]; HR=0,53 [95%CI: 0,43; 0,66], p<0,0001).

Istotną statystycznie przewagę dapagliflozyny w porównaniu do placebo osiągnięto również w przypadku poszczególnych komponentów złożonych punktów końcowych, takich jak:

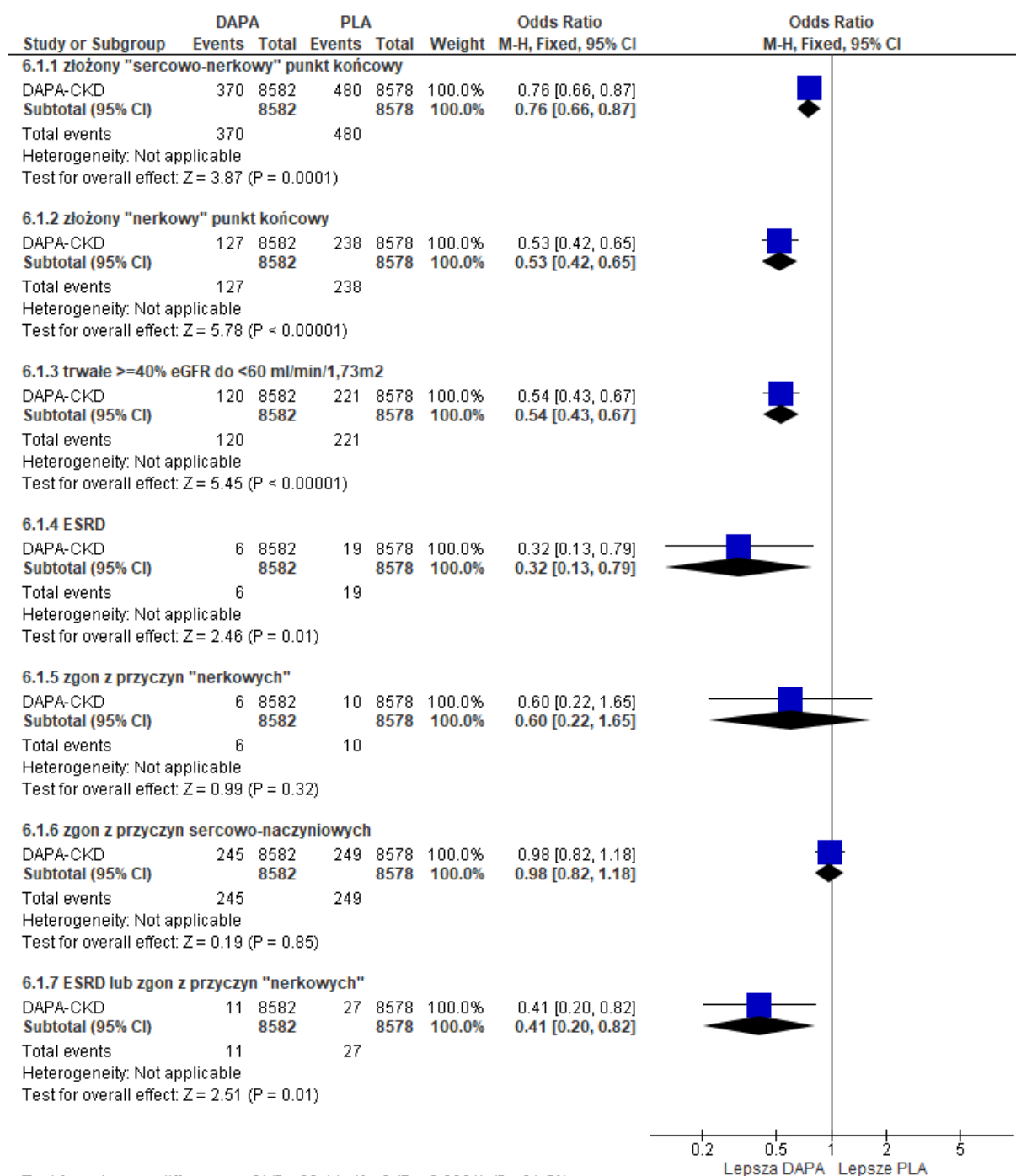
- trwale $\geq 40\%$ zmniejszenie eGFR do < 60 ml/min/1,73m² (HR=0,54 [95% CI: 0,43; 0,67], $p < 0,0001$, OR=0,54 [95% CI: 0,43; 0,67], $p < 0,00001$, RD=-0,01 [95% CI: -0,02; -0,01], $p < 0,00001$, NNT_{4,2 roku} =85 [95% CI: 63; 132]),
- ESRD (HR=0,31 [95% CI: 0,13; 0,79], $p = 0,013$, OR=0,32 [95% CI: 0,13; 0,79], $p = 0,01$, RD=-0,002 [95% CI: -0,003; -0,0004], $p = 0,009$, NNT_{4,2 roku} =660 [95% CI: 377; 2670])
- ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych (HR=0,41 [95% CI: 0,20; 0,82], $p = 0,012$, OR=0,41 [95% CI: 0,20; 0,82], $p = 0,01$, RD=-0,002 [95% CI: -0,003; -0,0005], $p = 0,009$, NNT_{4,2 roku} =536 [95% CI: 306; 2178]).

Tab. 103. Analiza skuteczności w badaniu DECLARE-TIMI 58: DAPA vs PLA. Złożone sercowo-nerkowe i nerkowe punkty końcowe oraz ich komponenty.

Punkt końcowy	DAPA, N=8582	PLA, N=8578	HR [95%CI]	p	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
złożony sercowo-nerkowy punkt końcowy	370 (4,3)	480 (5,6)	0,76 [0,67; 0,87]	<0,0001	0,76 [0,66; 0,87]	0,0001	-0,01 [-0,02; -0,01]	0,0001	78 [52; 158]
złożony nerkowy punkt końcowy	127 (1,5)	238 (2,8)	0,53 [0,43; 0,66]	<0,0001	0,53 [0,42; 0,65]	<0,00001	-0,01 [-0,02; -0,01]	<0,00001	78 [58; 116]
trwałe \geq 40% zmniejszenie eGFR do <60 ml/min/1,73m ²	120 (1,4)	221 (2,6)	0,54 [0,43; 0,67]	<0,0001	0,54 [0,43; 0,67]	<0,00001	-0,01 [-0,02; -0,01]	<0,00001	85 [63; 132]
ESRD	6 (0,1)	19 (0,2)	0,31 [0,13; 0,79]	0,013	0,32 [0,13; 0,79]	0,01	-0,002 [-0,003; -0,0004]	0,009	660 [377; 2670]
zgon nerkowy	6 (0,1)	10 (0,1)	0,60 [0,22; 1,65]	ns	0,60 [0,22; 1,65]	ns	-0,005 [-0,001; 0,0004]	ns	na
zgon sercowo-naczyniowy	245 (2,9)	249 (2,9)	0,98 [0,82; 1,17]	ns	0,98 [0,82; 1,18]	ns	-0,0005 [-0,01; 0,005]	ns	na
ESRD lub zgon nerkowy	11 (0,1)	27 (0,3)	0,41 [0,20; 0,82]	0,012	0,41 [0,20; 0,82]	0,01	-0,002 [-0,003; -0,0005]	0,009	536 [306; 2178]

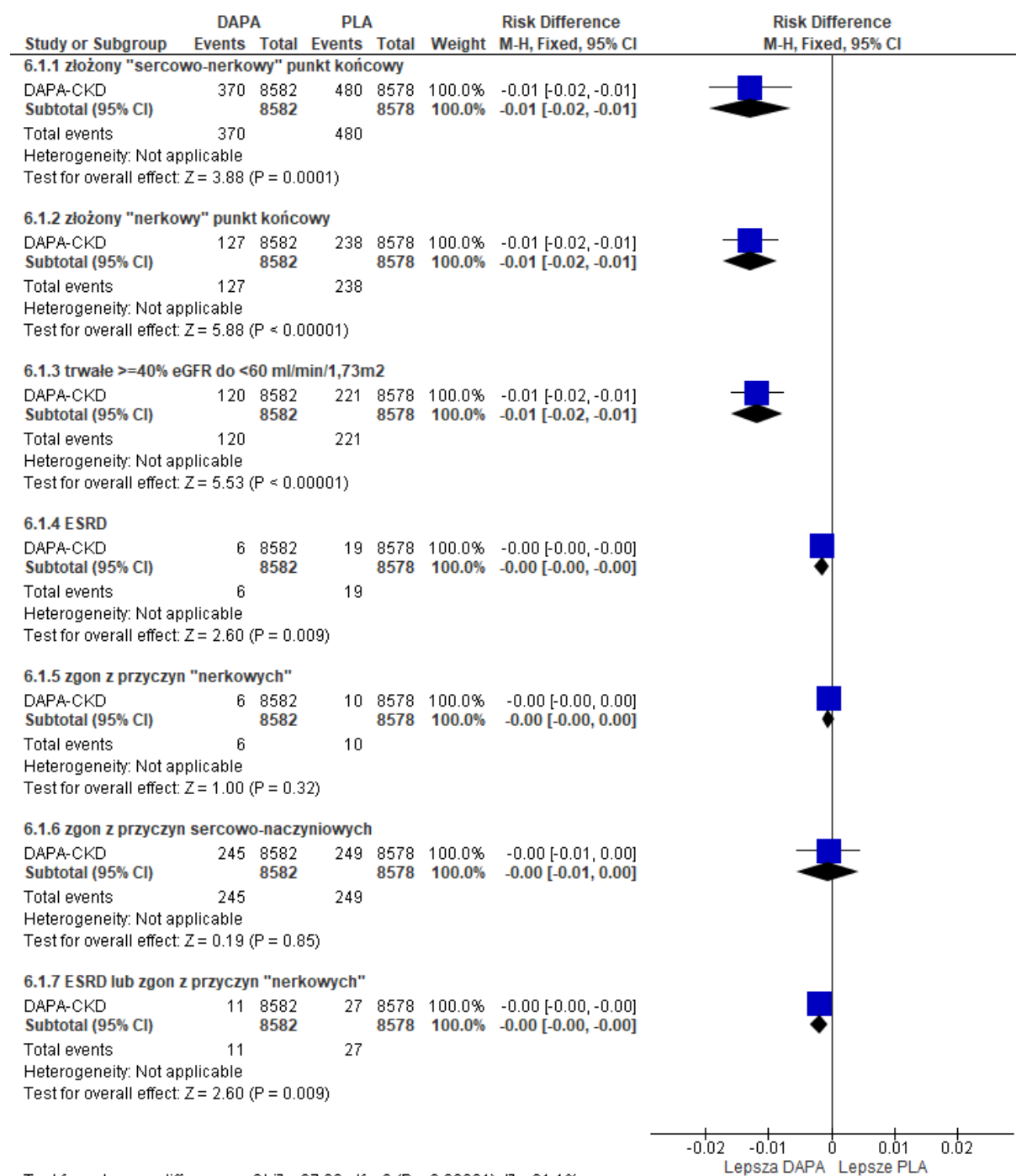
eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; ESRD - schyłkowa niewydolność nerek.

Rys. 125. Złożony sercowo-nerkowy* i nerkowy** punkt końcowy oraz ich komponenty - badanie DECLARE-TIMI 58 (OR).



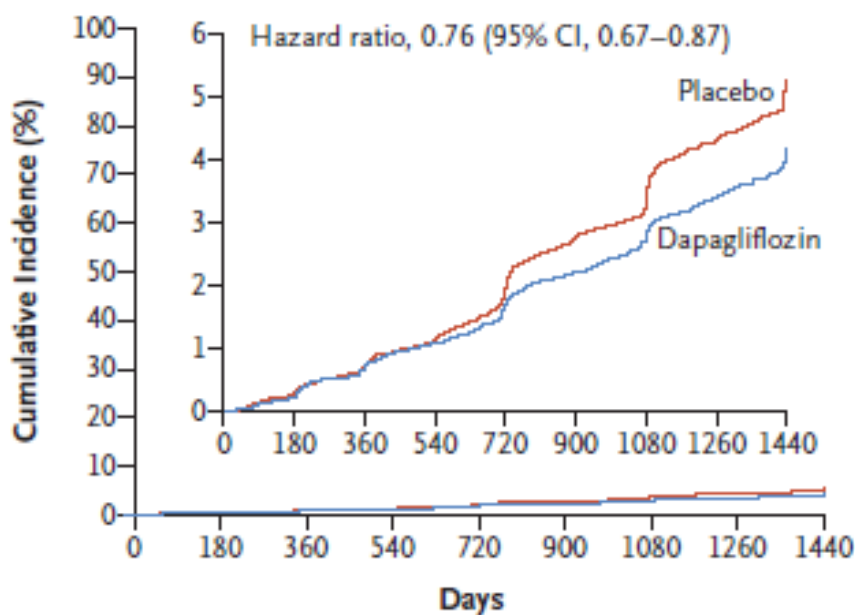
* ≥40% zmniejszenie EGFR do <60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych; ** ≥40% zmniejszenie EGFR do <60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek.

Rys. 126. Złożony sercowo-nerkowy* i nerkowy** punkt końcowy oraz ich komponenty - badanie DECLARE-TIMI 58 (RD).



* $\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych; ** $\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek.

Rys. 127. Złożony „sercowo-nerkowy” punkt końcowy* - badanie DECLARE-TIMI 58 (HR).

**No. at Risk**

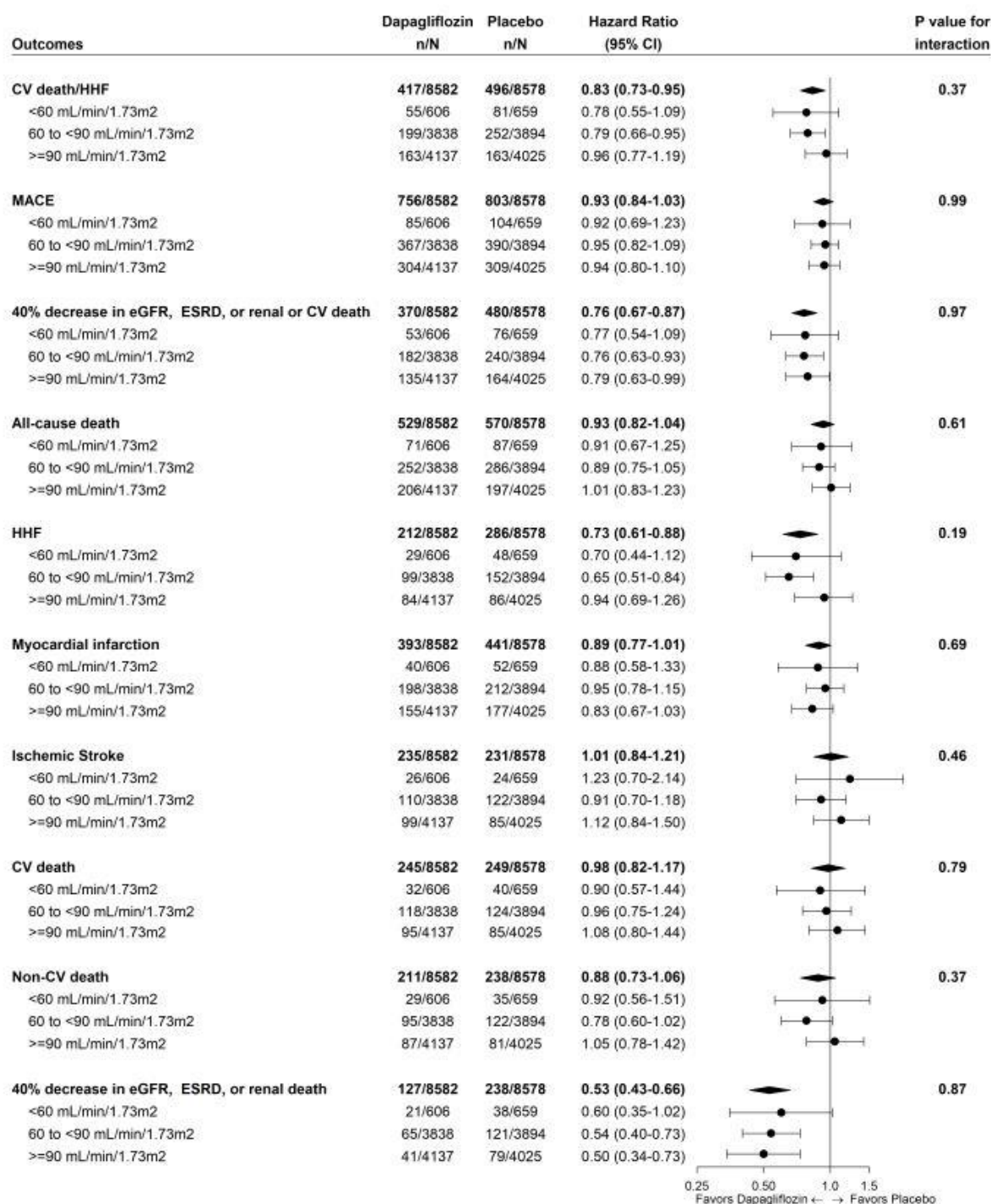
Placebo	8578	8508	8422	8326	8200	8056	7932	7409	5389
Dapagliflozin	8582	8533	8436	8347	8248	8136	8009	7534	5472

* $\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych.

8.1.1.2 Wyniki badania w subpopulacjach chorych z różnym wyjściowym eGFR

Wyniki poszczególnych punktów końcowych ocenianych w badaniu DECLARE-TIMI 58 były spójne w subpopulacjach chorych w zależności od początkowej funkcji nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m², eGFR ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m² oraz eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²) i konsekwentnie wskazywały na skuteczność dapagliflozyny w populacjach chorych z eGFR ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m² oraz eGFR < 60 ml/min/1,73 m² w zakresie m.in. złożonych nerkowych punktów końcowych, pomimo braku osiągnięcia istotności statystycznej w populacji chorych z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² z uwagi na niewielką liczebność próby.

Wyniki badania DECLARE-TIMI 58 w subpopulacjach chorych w zależności od początkowej funkcji nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m², eGFR ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m² oraz eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²) przedstawiono na schemacie poniżej.

Rys. 128. Wyniki badania DECLARE-TIMI 58 w subpopulacjach chorych z różnym wyjściowym eGFR.³¹

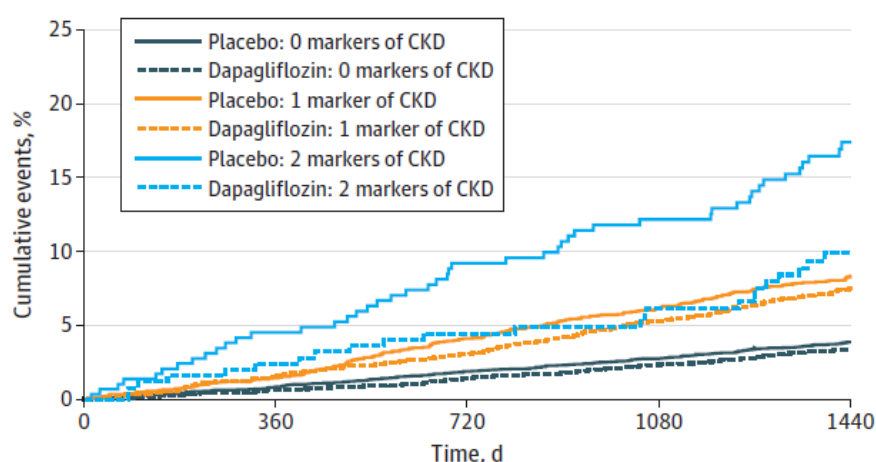
CV - sercowo-naczyniowe (ang. *cardiovascular*); HHF - hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. *hospitalization for heart failure*); HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*); eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego/wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*); ESRD - schyłkowa niewydolność nerek (ang. *end stage renal disease*).

8.1.1.3 Wyniki badania w zależności od liczby markerów PChN

W badaniu DECLARE-TIMI 58 u chorych z cukrzycą typu 2, największe różnice w częstości występowania złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca) oraz poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE: zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) pomiędzy grupą dapagliflozyny i placebo obserwowano w subpopulacji chorych z 2 markerami PChN (eGFR <60 ml/min/1,73 m² i ACR ≥30 mg/g) - patrz rysunki poniżej.

Rys. 129. Krzywa Kaplana-Meiera dla złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca) w zależności od rodzaju leczenia (dapagliflozyna vs placebo) i liczby markerów PChN.

A CV death plus HHF

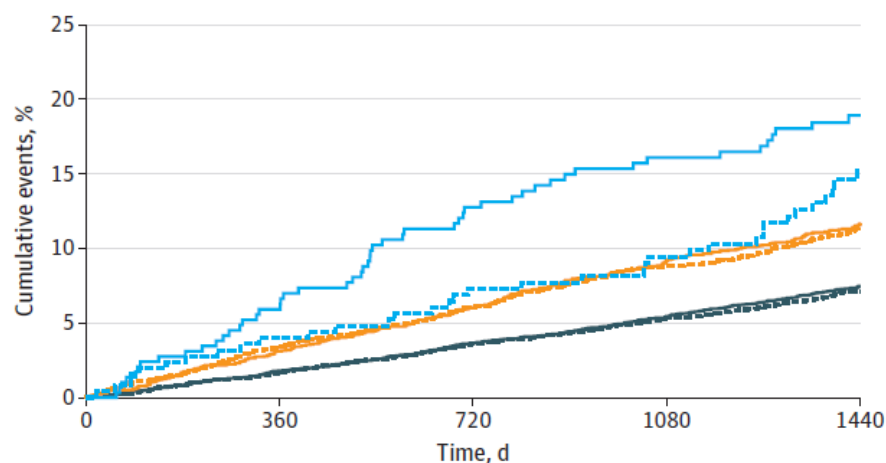


No. at risk

Placebo: 0 markers of CKD	5473	5380	5259	5134	3497
Dapagliflozin: 0 markers of CKD	5485	5401	5300	5173	3560
Placebo: 1 marker of CKD	2647	2579	2463	2361	1592
Dapagliflozin: 1 marker of CKD	2689	2622	2544	2436	1617
Placebo: 2 markers of CKD	293	268	251	236	164
Dapagliflozin: 2 markers of CKD	255	240	232	219	159

Rys. 130. Krzywa Kaplana-Meiera dla poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE: zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwieny lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) w zależności od rodzaju leczenia (dapagliflozyna vs placebo) i liczby markerów PChN.

B MACE



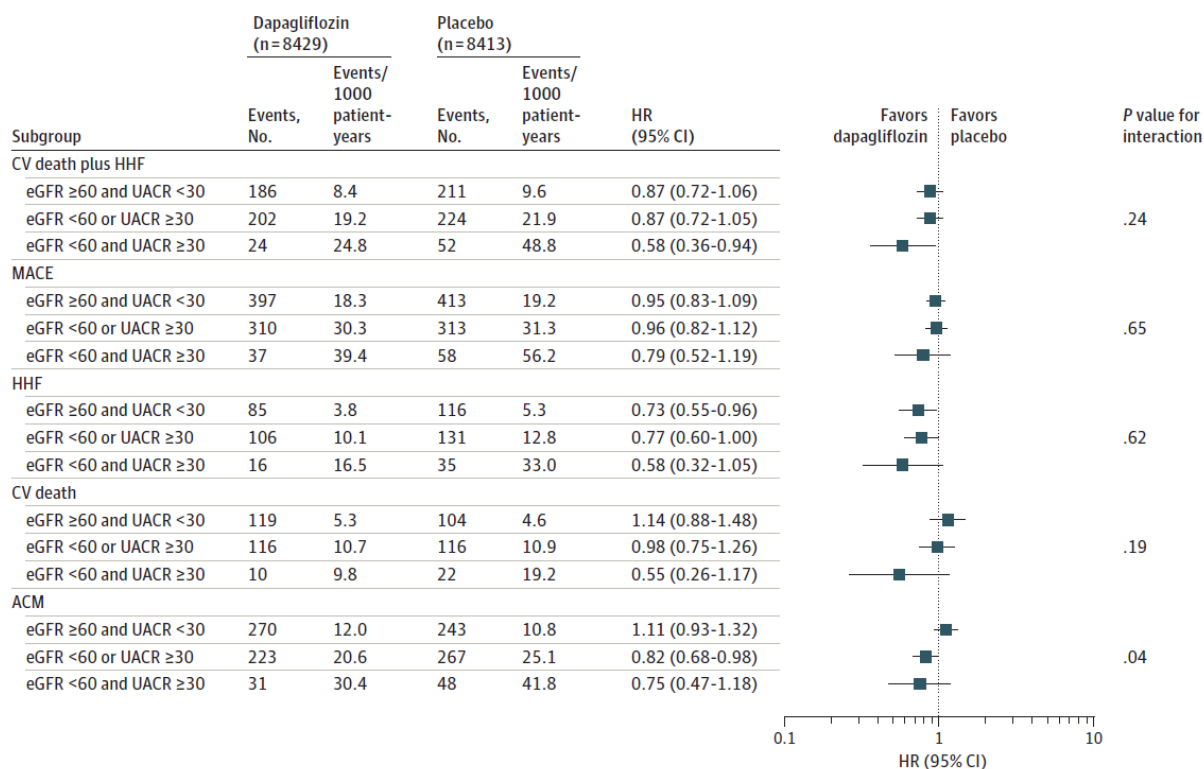
No. at risk					
Placebo: 0 markers of CKD	5473	5328	5168	4999	3364
Dapagliflozin: 0 markers of CKD	5485	5346	5185	5018	3419
Placebo: 1 marker of CKD	2647	2533	2410	2284	1530
Dapagliflozin: 1 marker of CKD	2689	2573	2463	2344	1548
Placebo: 2 markers of CKD	293	264	241	224	159
Dapagliflozin: 2 markers of CKD	255	235	224	209	153

W badaniu DECLARE-TIMI 58 wykazano, że u chorych cukrzycą typu 2 dapagliflozyna w porównaniu do placebo pod względem częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych jest znacznie bardziej skuteczna w subpopulacji chorych z 2 markerami PChN (eGFR <60 ml/min/1,73 m² i ACR ≥30 mg/g) niż w subpopulacji chorych z 1 markerem PChN (eGFR <60 ml/min/1,73 m² lub ACR ≥30 mg/g) lub bez PChN (eGFR ≥60 ml/min/1,73 m² i ACR <30 mg/g) - patrz rysunki poniżej.

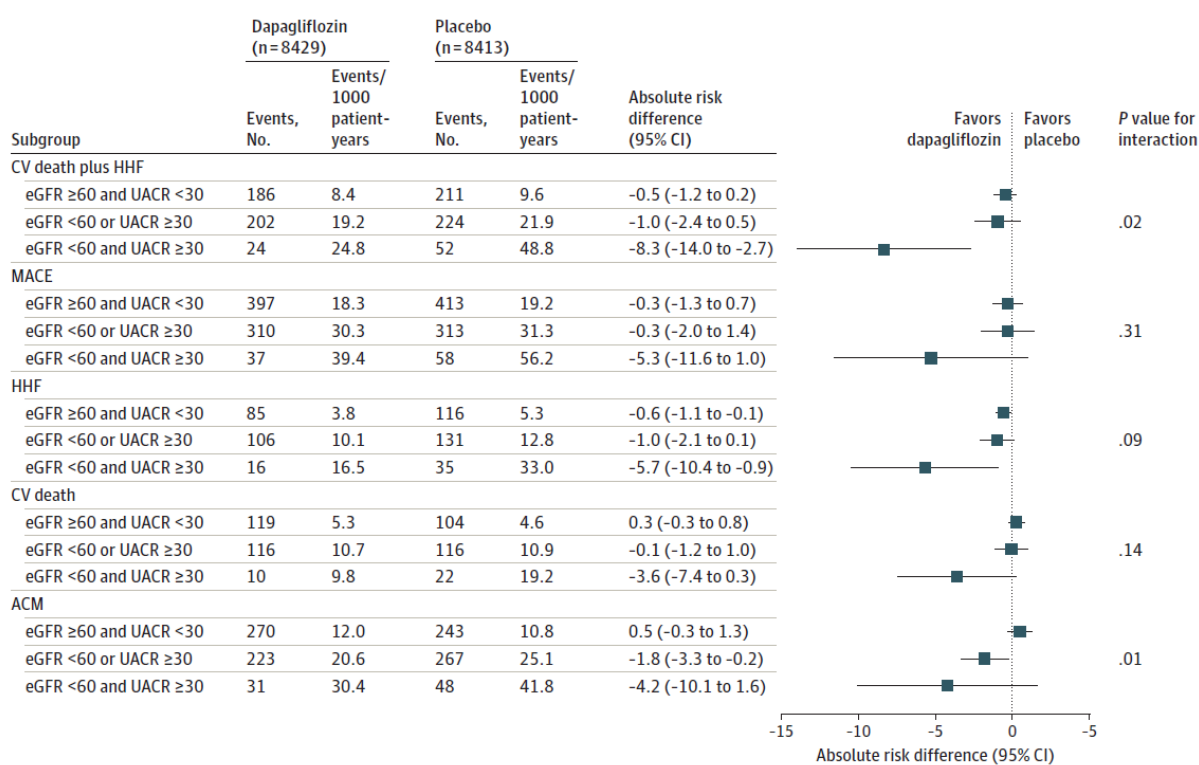
U pacjentów z eGFR <60 ml/min/1,73 m² i ACR ≥30 mg/g obserwowano istotną statystycznie 42% redukcję ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HR=0,58 [95% CI: 0,36; 0,94], p<0,05).

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dapagliflozyny i placebo pod względem częstości występowania dużych niepożądanych zdarzeń sercowych (MACE), hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HHF), zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonów niezależnie od przyczyny (ACM) w subpopulacji chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² i ACR ≥30 mg/g.

Rys. 131. Częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie dapagliflozyny i placebo w zależności od liczby markerów przewlekłej choroby nerek w badaniu DECLARE-TIMI 58.



Rys. 132. Bezwzględna różnica ryzyka skuteczności dapagliflozyny vs placebo w częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w zależności od liczby markerów przewlekłej choroby nerek w badaniu DECLARE-TIMI 58.



8.1.1.4 Zmiana ACR w zależności od wyjściowego poziomu ACR

Redukcja wskaźnika ACR do niższej kategorii, a nawet o 2 kategorie, występowała istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych dapagliflozyną w porównaniu do grupy placebo we wszystkich analizowanych subpopulacjach, w tym w subpopulacji chorych z wyjściowym UACR 30-300 mg/g lub ≥ 30 mg/g - patrz tabela i rysunki poniżej.

Progresja wskaźnika ACR do wyższej kategorii, a nawet o 2 kategorie, występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie chorych leczonych dapagliflozyną w porównaniu do grupy placebo we wszystkich analizowanych subpopulacjach, w tym w subpopulacji chorych z wyjściowym UACR 30-300 mg/g lub ≥ 30 mg/g, jedynie w przypadku progresji ACR do >15 mg/g u chorych z wyjściowym ACR ≤ 15 mg/g nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej - patrz tabela i rysunki poniżej.

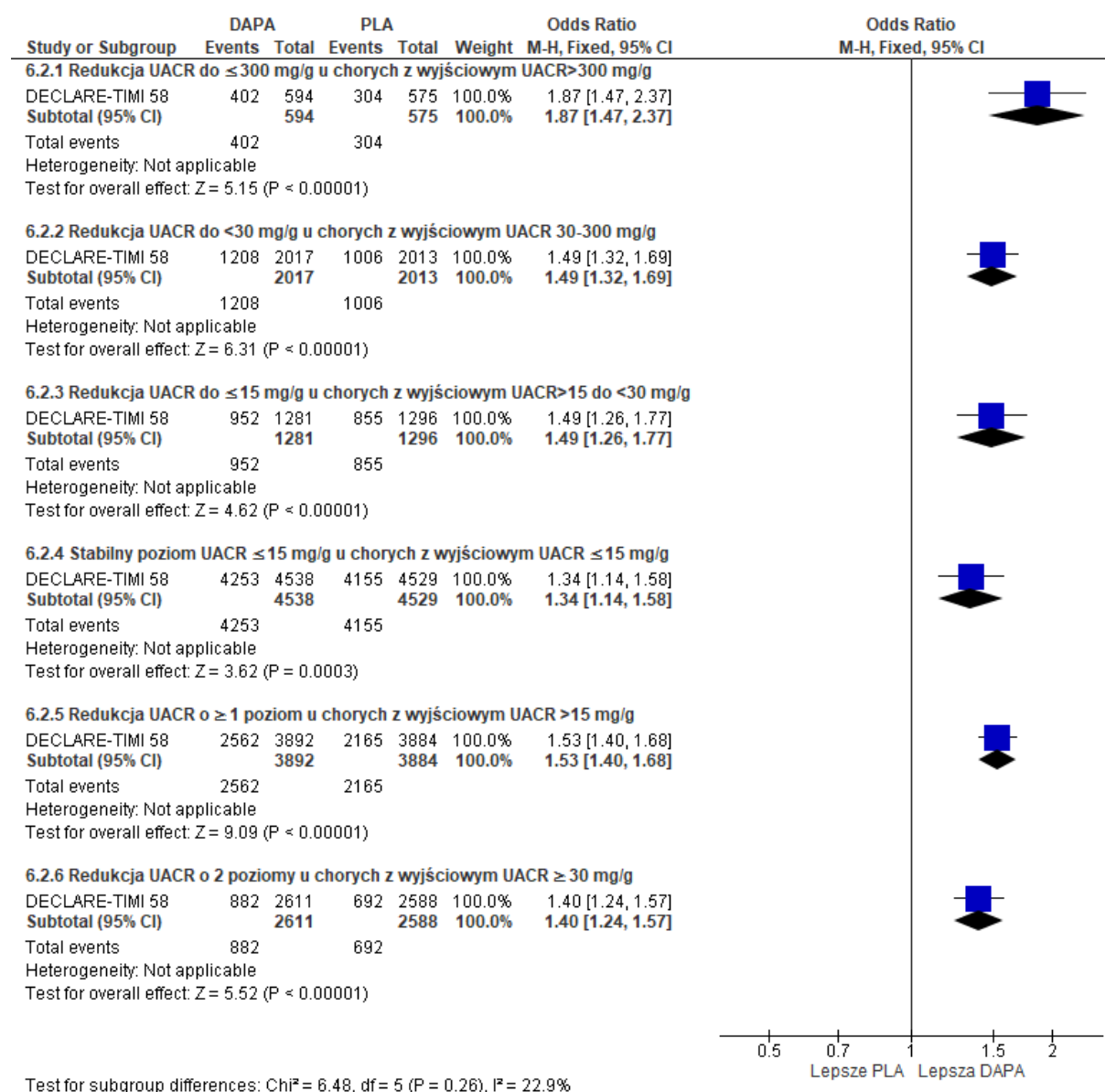
Tab. 104. Analiza skuteczności w badaniu DECLARE-TIMI 58: DAPA vs PLA. Regresja i progresja wskaźnika ACR.

Punkt końcowy	DAPA, N=8582	PLA, N=8578	HR [95%CI]	p	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Regresja									
Redukcja ACR do ≤ 300 mg/g u chorych z wyjściowym ACR > 300 mg/g	402/594 (67,7)	304/575 (52,9)	1,55 [1,33; 1,80]	<0,0001	1,87 [1,47; 2,37]	<0,00001	0,15 [0,09; 0,20]	<0,00001	7 [5; 11]
Redukcja ACR do < 30 mg/g u chorych z wyjściowym ACR 30-300 mg/g	1208/2017 (59,9)	1006/2013 (50,0)	1,36 [1,25; 1,47]	<0,0001	1,49 [1,32; 1,69]	<0,00001	0,10 [0,07; 0,13]	<0,00001	11 [8; 15]
Redukcja ACR do ≤ 15 mg/g u chorych z wyjściowym ACR > 15 do < 30 mg/g	952/1281 (74,3)	855/1296 (66,0)	1,26 [1,15; 1,39]	<0,0001	1,49 [1,26; 1,77]	<0,00001	0,08 [0,05; 0,12]	<0,00001	12 [9; 21]
Stabilny poziom ACR ≤ 15 mg/g u chorych z wyjściowym ACR ≤ 15 mg/g	4253/4538 (93,7)	4155/4529 (91,7)	1,08 [1,04; 1,13]	0,0003	1,34 [1,14; 1,58]	0,0003	0,02 [0,01; 0,03]	0,0003	51 [33; 110]
Redukcja ACR o ≥ 1 poziom u chorych z wyjściowym ACR > 15 mg/g	2562/3892 (65,8)	2165/3884 (55,7)	1,34 [1,27; 1,42]	<0,0001	1,53 [1,40; 1,68]	<0,00001	0,10 [0,08; 0,12]	<0,00001	10 [9; 13]
Redukcja ACR o 2 poziomy u chorych z wyjściowym ACR ≥ 30 mg/g	882/2611 (33,8)	692/2588 (26,7)	1,34 [1,21; 1,48]	<0,0001	1,40 [1,24; 1,57]	<0,00001	0,07 [0,05; 0,10]	<0,00001	15 [11; 22]
Progresja									
Progresja ACR do > 15 mg/g u chorych z wyjściowym ACR ≤ 15 mg/g	2389/4538 (52,6)	2453/4529 (54,2)	0,95 [0,89; 1,00]	0,0570	0,94 [0,87; 1,02]	ns	-0,02 [-0,04; 0,01]	ns	na

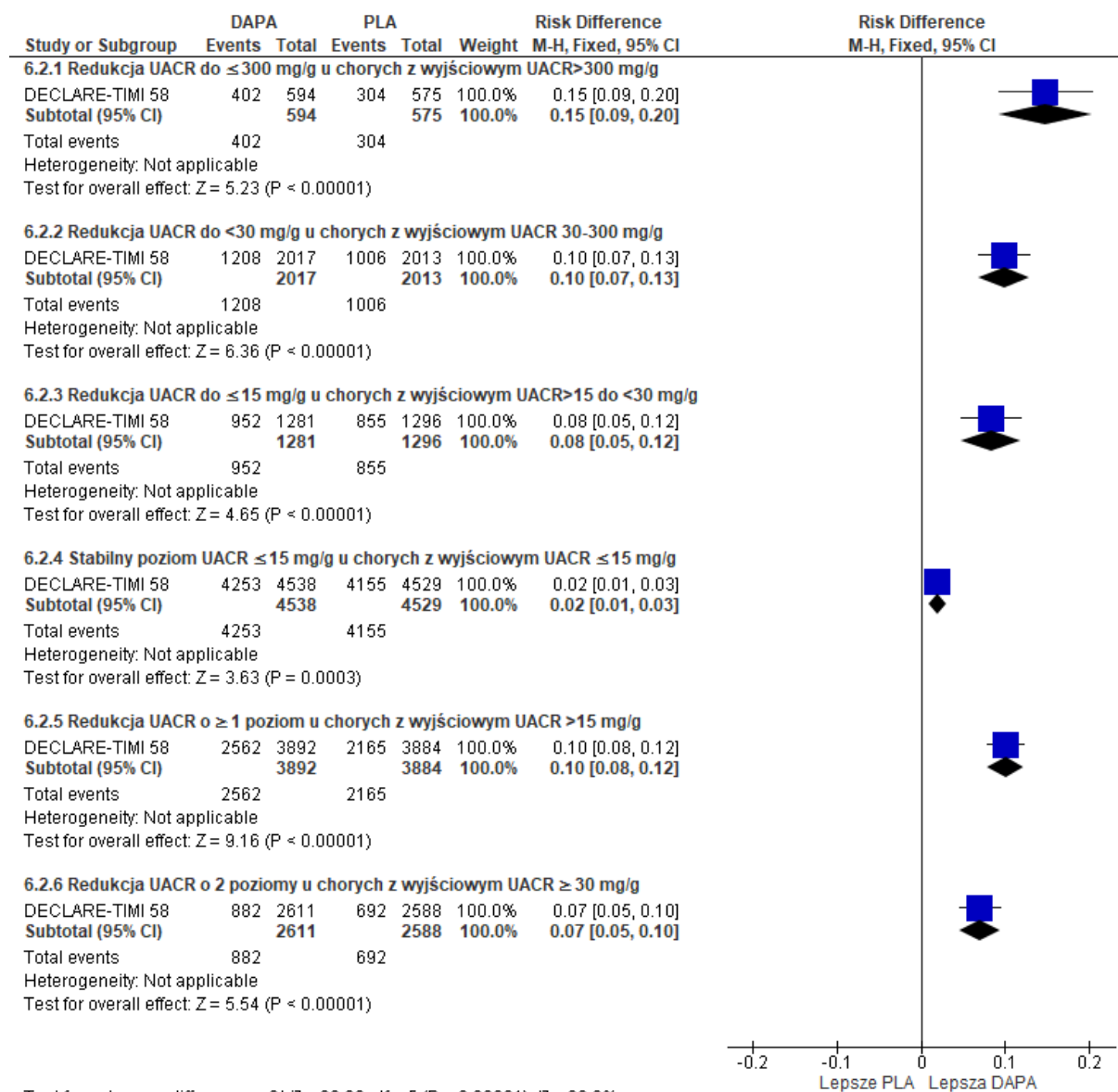
Punkt końcowy	DAPA, N=8582	PLA, N=8578	HR [95%CI]	p	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Progresja ACR do ≥ 30 mg/g u chorych z wyjściowym ACR < 30 mg/g	1964/5819 (33,8)	2234/5825 (38,4)	0,84 [0,79; 0,89]	$< 0,0001$	0,82 [0,76; 0,88]	$< 0,00001$	-0,05 [-0,06; - 0,03]	$< 0,00001$	22 [16; 35]
Progresja ACR do > 300 mg/g u chorych z wyjściowym ACR 30-300 mg/g	414/2017 (20,5)	597/2013 (29,7)	0,65 [0,57; 0,73]	$< 0,0001$	0,61 [0,53; 0,71]	$< 0,00001$	-0,09 [-0,12; - 0,06]	$< 0,00001$	11 [9; 16]
Progresja ACR o ≥ 1 poziom u chorych z wyjściowym ACR ≤ 300 mg/g	3558/7836 (45,4)	3930/7838 (50,1)	0,86 [0,82; 0,90]	$< 0,0001$	0,83 [0,78; 0,88]	$< 0,00001$	-0,05 [-0,06; - 0,03]	$< 0,00001$	22 [16; 32]
Progresja ACR o 2 poziomy u chorych z wyjściowym ACR < 30 mg/g	1257/5819 (21,6)	1461/5825 (25,1)	0,84 [0,78; 0,90]	$< 0,0001$	0,82 [0,76; 0,90]	$< 0,00001$	-0,03 [-0,05; - 0,02]	$< 0,00001$	29 [20; 52]

ACR - wskaźnik albumina/kreatynina w moczu.

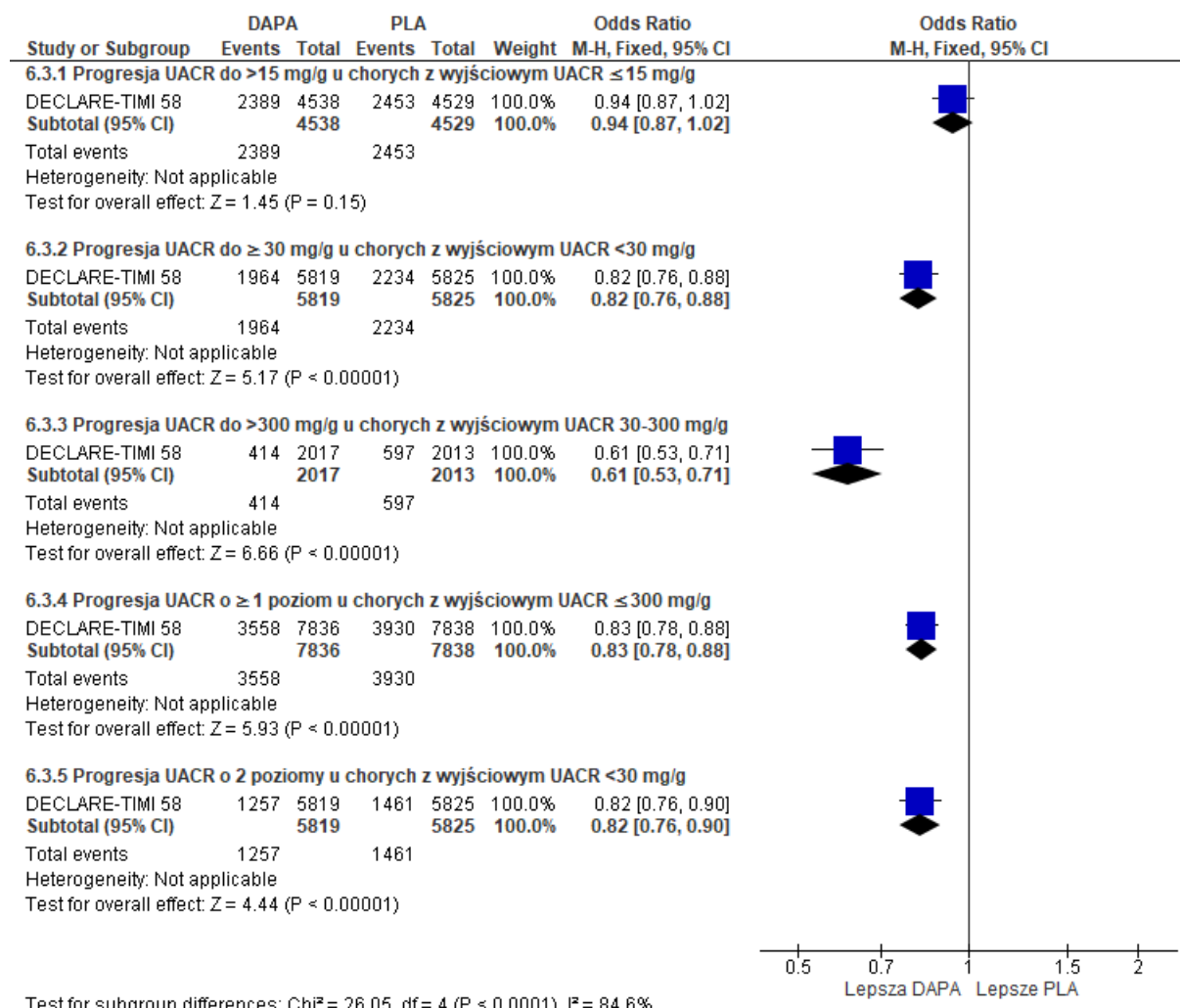
Rys. 133. Regresja wskaźnika ACR w badaniu DECLARE-TIMI 58 (OR).



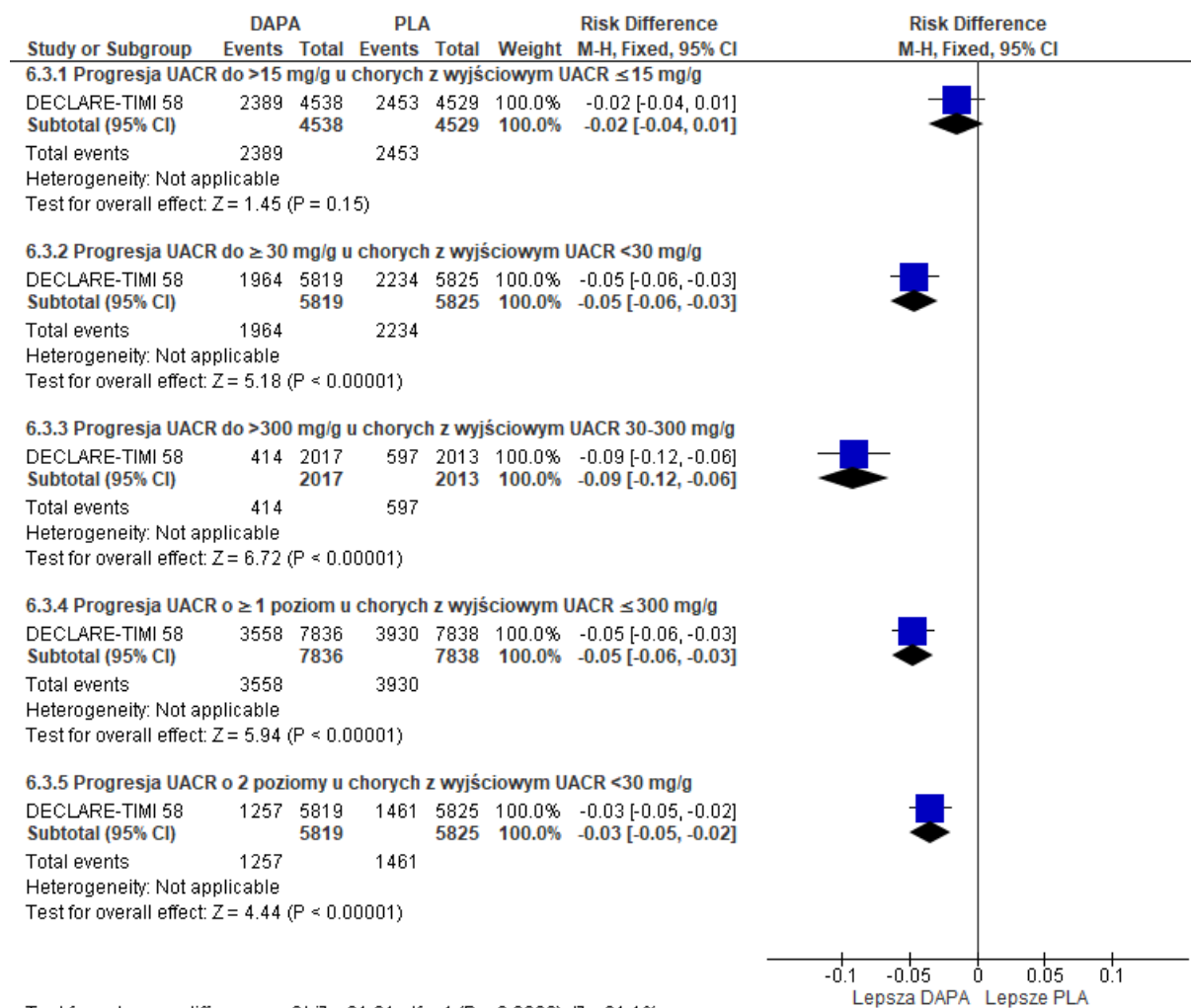
Rys. 134. Regresja wskaźnika ACR w badaniu DECLARE-TIMI 58 (RD).



Rys. 135. Progresa wskaźnika ACR w badaniu DECLARE-TIMI 58 (OR).

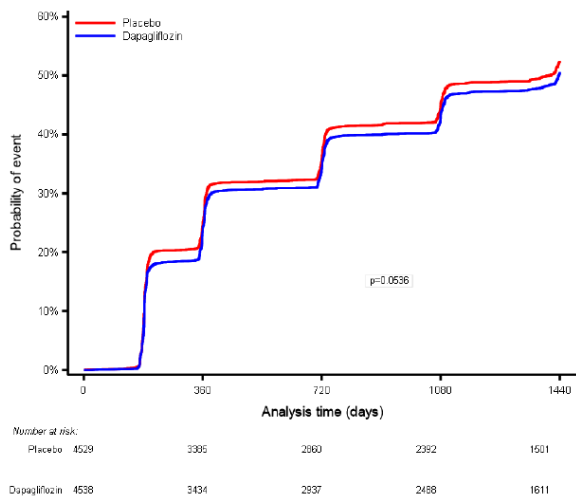


Rys. 136. Progresa wskaźnika ACR w badaniu DECLARE-TIMI 58 (RD).

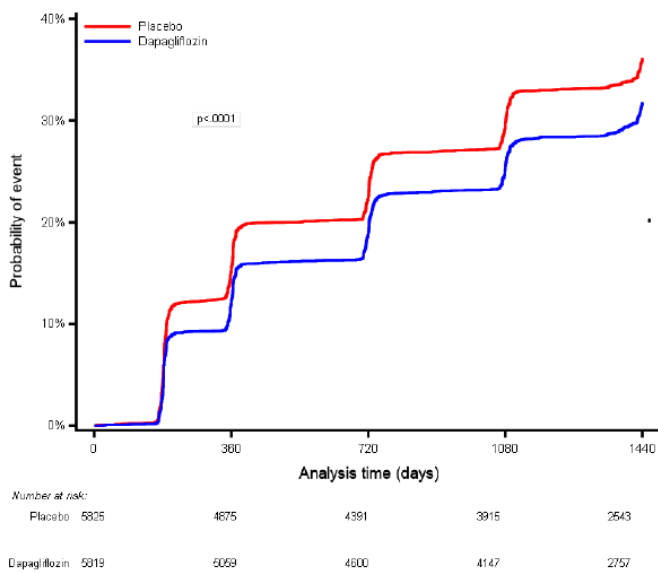


Istotnie statystycznie mniej pacjentów w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo zmieniało kategorię na ACR ≥30 mg/g (chorzy z wyjściowym ACR <30 mg/g; p<0,0001) oraz >300 mg/g (chorzy z wyjściowym ACR ≤300 mg/g; p<0,0001). Jedynie w przypadku zmiany kategorii wśród chorych z wyjściowym ACR ≤15 mg/g na ACR >15 mg/g nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej - patrz wykresy poniżej.

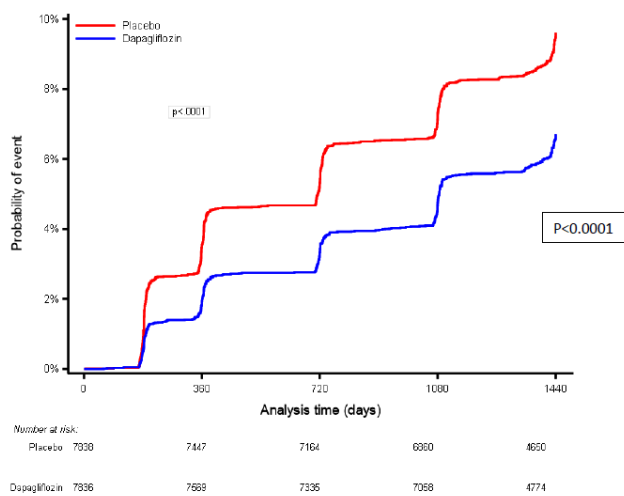
Rys. 137. Nowi pacjenci z ACR >15 mg/g u chorych z wyjściowym ACR ≤15 mg/g.



Rys. 138. Nowi pacjenci z ACR ≥30 mg/g u chorych z wyjściowym ACR <30 mg/g.

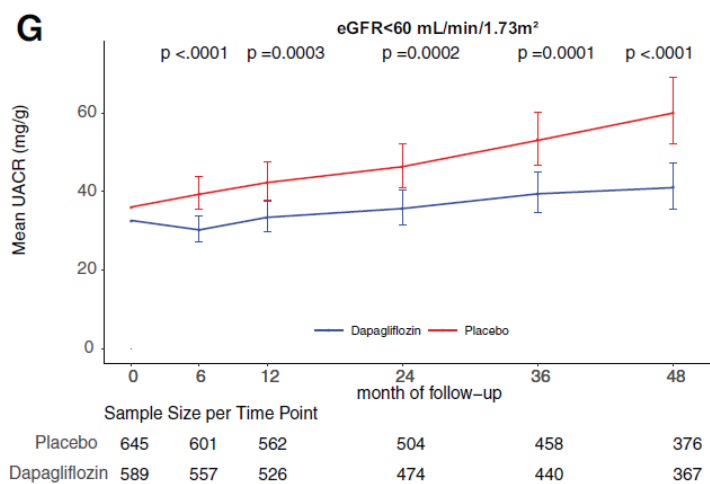


Rys. 139. Nowi pacjenci z ACR >300 mg/g u chorych z wyjściowym ACR ≤300 mg/g.



W badaniu DECLARE-TIMI 58 u chorych z eGFR <60 ml/min/1,73m² obserwowano istotnie statystycznie mniejszy wzrost wskaźnika ACR w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo - patrz rysunek poniżej.

Rys. 140. Zmiana wskaźnika ACR w czasie badania DECLARE-TIMI 58 u chorych z eGFR<60 ml/min/1,73m².



8.1.1.5 Zmiana eGFR w subpopulacjach chorych z wyjściowym UACR 30-300 mg/g, UACR >300 mg/g lub eGFR<60 ml/min/1,73m²

We wszystkich analizowanych podgrupach, w tym w subpopulacji chorych z wyjściowym UACR 30-300 mg/g, po początkowym, ale przejściowym ostrym spadku eGFR, w dłuższym okresie obserwacji redukcja eGFR była istotnie statystycznie mniejsza w grupie DAPA w porównaniu do grupy PLA.

W subpopulacji chorych z wyjściowym UACR 30-300 mg/g różnica pomiędzy grupami DAPA vs PLA pod względem redukcji eGFR wyniosła MD=0,76 [95% CI: 0,62; 0,91], p<0,0001 w całym okresie obserwacji oraz MD=1,11 [95% CI: 0,86; 1,36], p<0,0001 w fazie przewlekłej.

W subpopulacji chorych z wyjściowym UACR >300 mg/g różnica pomiędzy grupami DAPA vs PLA pod względem redukcji eGFR wyniosła MD=1,90 [95% CI: 1,56; 2,25], p<0,0001 w całym okresie obserwacji oraz MD=2,43 [95% CI: 1,83; 3,03], p<0,0001 w fazie przewlekłej.

W subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR<60 ml/min/1,73 m² różnica pomiędzy grupami DAPA vs PLA pod względem redukcji eGFR wyniosła MD=0,86 [95% CI: 0,55; 1,16], p<0,0001 w całym okresie obserwacji oraz MD=1,16 [95% CI: 0,70; 1,62], p<0,0001 w fazie przewlekłej.

Rys. 141. Zmiana eGFR (faza początkowa ostra i całkowity okres obserwacji) w zależności od wyjściowego poziomu eGFR i UACR w badaniu DECLARE-TIMI 58: DAPA vs PLA.

	Acute Slope		Total Slope		Difference in total slope, Dapagliflozin-Placebo	Mean difference (95% CI)	P-value	
	Dapagliflozin	Placebo	Dapagliflozin	Placebo				
	LS Means (SE)	LS Means (SE)	LS Means (SE)	LS Means (SE)				
Overall	-2.99 (0.10)	-1.15 (0.10)	-1.78 (0.02)	-2.44 (0.02)		0.66 (0.59, 0.73)	<0.0001	
eGFR	≥90	-3.94 (0.11)	-2.58 (0.11)	-1.99 (0.03)	-2.58 (0.03)		0.59 (0.50, 0.67)	<0.0001
	≥60-<90	-2.62 (0.15)	-0.42 (0.15)	-1.75 (0.04)	-2.49 (0.04)		0.74 (0.63, 0.85)	<0.0001
	<60	1.21 (0.50)	3.38 (0.48)	-0.48 (0.11)	-1.34 (0.11)		0.86 (0.55, 1.16)	<0.0001
UACR	≤15	-2.46 (0.12)	-0.71 (0.13)	-1.48 (0.04)	-2.01 (0.04)		0.54 (0.43, 0.65)	<0.0001
	15-<30	-2.74 (0.24)	-0.90 (0.24)	-1.91 (0.06)	-2.50 (0.06)		0.59 (0.42, 0.76)	<0.0001
	30-300	-3.59 (0.21)	-1.74 (0.21)	-2.08 (0.05)	-2.85 (0.05)		0.76 (0.62, 0.91)	<0.0001
	>300	-5.48 (0.43)	-3.50 (0.43)	-3.02 (0.12)	-4.93 (0.13)		1.90 (1.56, 2.25)	<0.0001

Rys. 142. Zmiana eGFR (faza przewlekła) w zależności od wyjściowego poziomu eGFR i UACR w badaniu DECLARE-TIMI 58: DAPA vs PLA.

	Chronic Slope		Difference Dapagliflozin-Placebo	Mean difference (95% CI)	P-value	
	Dapagliflozin	Placebo				
	LS Means (SE)	LS Means (SE)				
Overall	-1.54 (0.04)	-2.55 (0.04)		1.01 (0.90, 1.12)	<0.0001	
eGFR	≥90	-1.60 (0.05)	-2.45 (0.05)		0.85 (0.70, 1.00)	<0.0001
	≥60-<90	-1.56 (0.06)	-2.72 (0.06)		1.16 (0.99, 1.34)	<0.0001
	<60	-0.91 (0.17)	-2.07 (0.16)		1.16 (0.70, 1.62)	<0.0001
UACR	≤15	-1.29 (0.05)	-2.13 (0.05)		0.84 (0.70, 0.97)	<0.0001
	15-<30	-1.63 (0.10)	-2.60 (0.10)		0.97 (0.69, 1.25)	<0.0001
	30-300	-1.78 (0.09)	-2.89 (0.09)		1.11 (0.86, 1.36)	<0.0001
	>300	-2.51 (0.21)	-4.94 (0.22)		2.43 (1.83, 3.03)	<0.0001

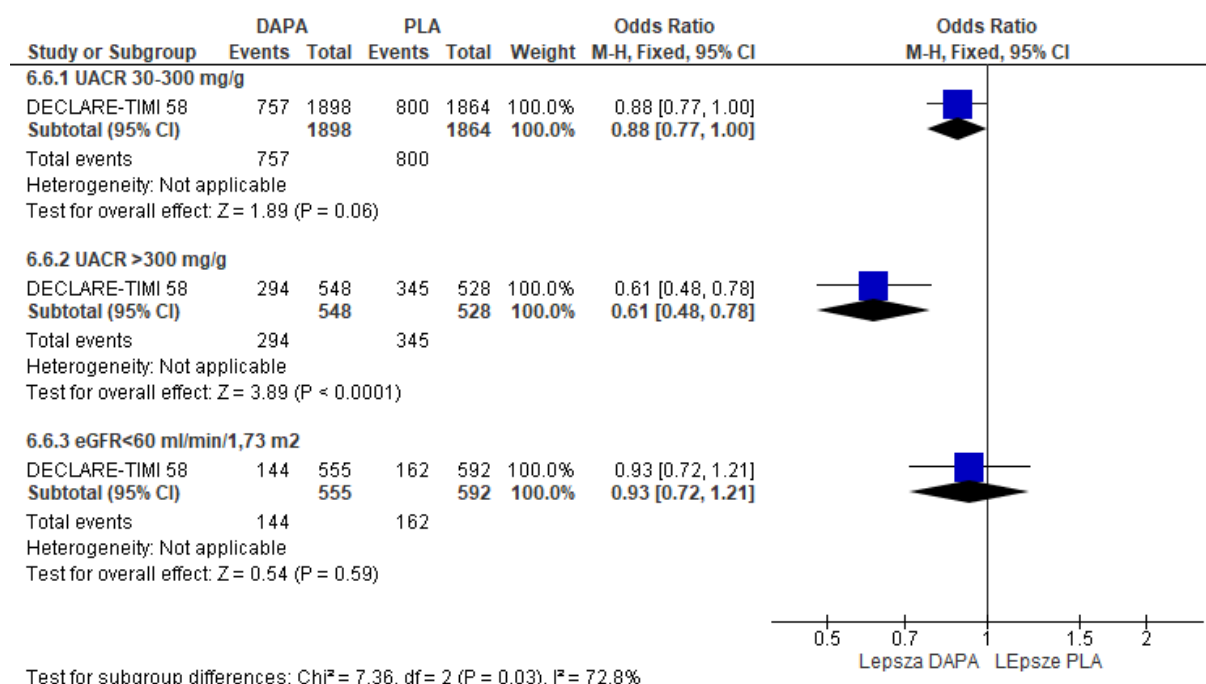
Odsetek pacjentów z szybką redukcją eGFR (średni roczny spadek eGFR ≥ 3 ml/min/1,73 m²) w okresie od początku badania do 4 lat był istotnie statystycznie mniejszy w grupie DAPA w porównaniu do grupy PLA w subpopulacji chorych z wyjściowym UACR >300 mg/g (OR=0,61 [95% CI: 0,48; 0,78], p<0,0001, RD=-0,12 [95% CI: -0,18; -0,06], p<0,0001, NNT=9 [95% CI: 6; 18]). W subpopulacjach chorych z wyjściowym UACR 30-300 mg/g oraz eGFR <60 ml/min/1,73 m² różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Tab. 105. Szybka redukcja eGFR w okresie od początku badania do 4 lat w badaniu DECLARE-TIMI 58: DAPA vs PLA.

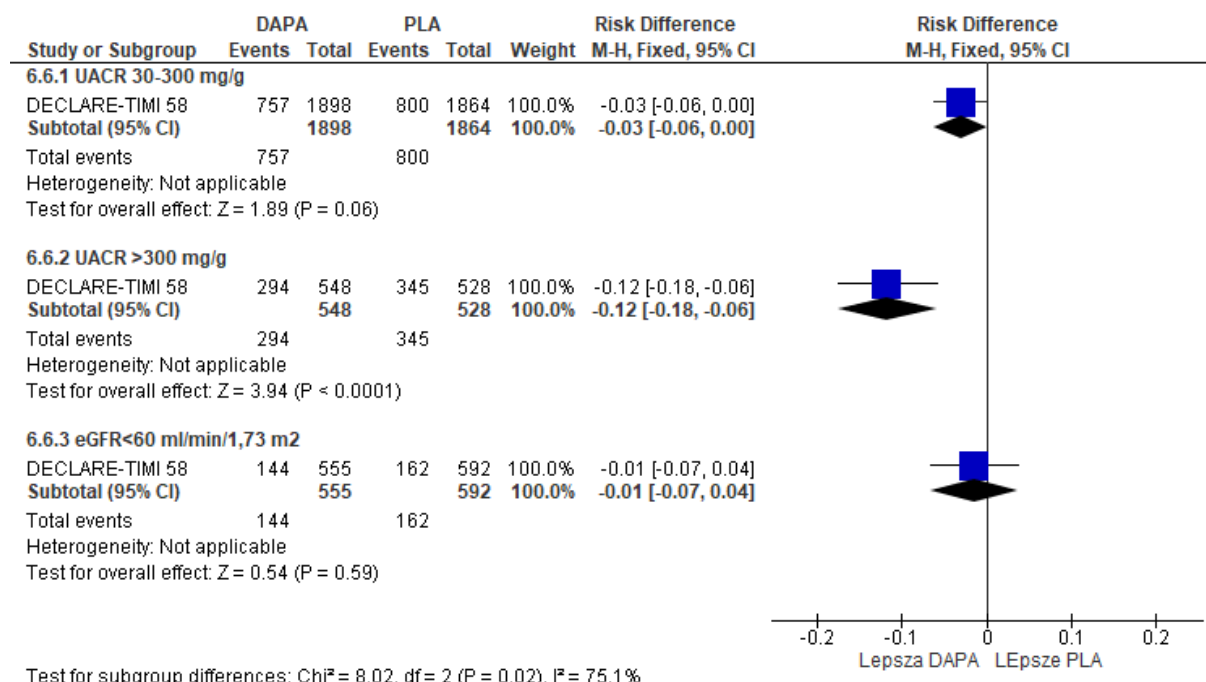
Subpopulacja	DAPA, N=805	PLA, N=765	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
UACR 30-300	757/1898 (39,9)	800/1864 (42,9)	0,88 [0,77; 1,005]	ns	-0,03 [-0,06; 0,001]	ns	na
UACR >300	294/548 (53,7)	345/528 (65,3)	0,61 [0,48; 0,78]	<0,0001	-0,12 [-0,18; -0,06]	<0,0001	9 [6; 18]
eGFR <60	144/555 (26,0)	162/592 (27,4)	0,93 [0,72; 1,21]	ns	-0,01 [-0,07; 0,04]	ns	na

eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; UACR - wskaźnik albumina/kreatynina w moczu.

Rys. 143. Szybka redukcja eGFR w okresie od początku badania do 4 lat w badaniu DECLARE-TIMI 58: DAPA vs PLA (OR).



Rys. 144. Szybka redukcja eGFR w okresie od początku badania do 4 lat w badaniu DECLARE-TIMI 58: DAPA vs PLA (RD).



Odsetek pacjentów z szybką redukcją eGFR (średni roczny spadek eGFR ≥ 3 ml/min/1,73 m²) w okresie od 6 mies. do 4 lat był istotnie statystycznie mniejszy w grupie DAPA w porównaniu do grupy PLA we wszystkich analizowanych subpopulacjach chorych, tj. z wyjściowym UACR 30-300 mg/g, UACR >300 mg/g oraz eGFR <60 ml/min/1,73 m² (odpowiednio: OR=0,62 [95% CI: 0,54; 0,71], p<0,00001, RD=-0,11 [95% CI: -0,14; -0,08], p<0,00001, NNT=9 [95% CI: 7; 13]; OR=0,47 [0,37; 0,61], p<0,00001, RD=-0,18 [95% CI: -0,25;

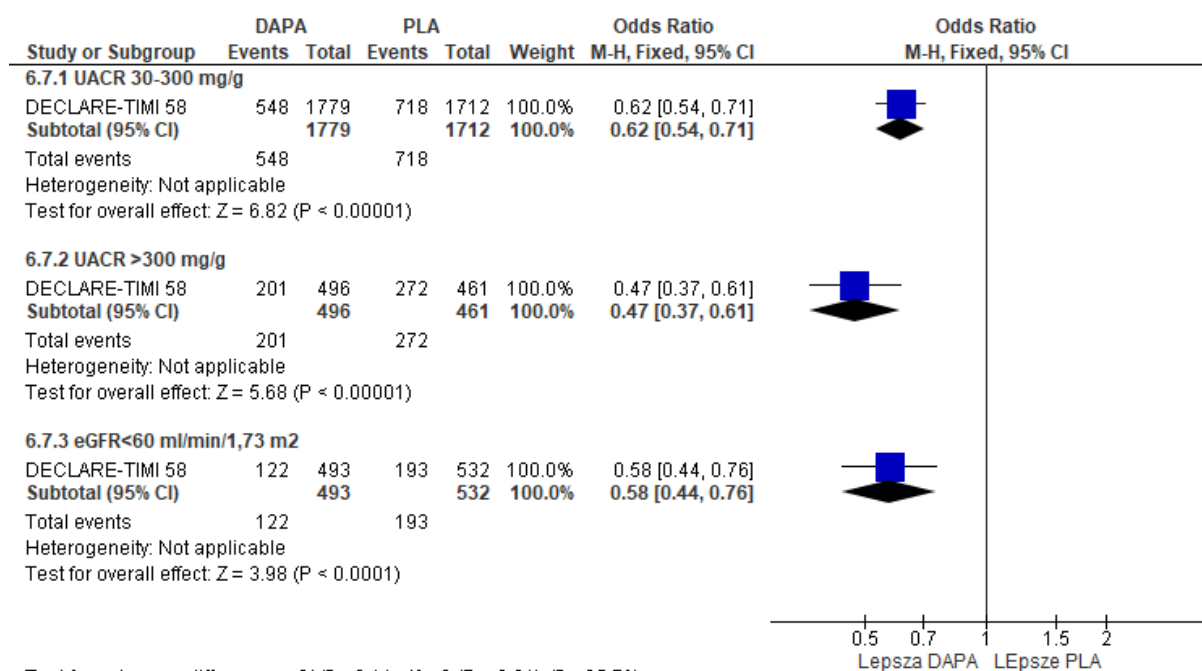
-0,12], $p < 0,00001$, NNT=6 [95% CI: 5; 9] oraz OR=0,58 [95% CI: 0,44; 0,76], $p < 0,0001$, RD=-0,12 [95% CI: -0,17; -0,06], $p < 0,0001$, NNT=9 [95% CI: 6; 17]).

Tab. 106. Szybka redukcja eGFR w okresie od 6 mies. do 4 lat w badaniu DECLARE-TIMI 58: DAPA vs PLA.

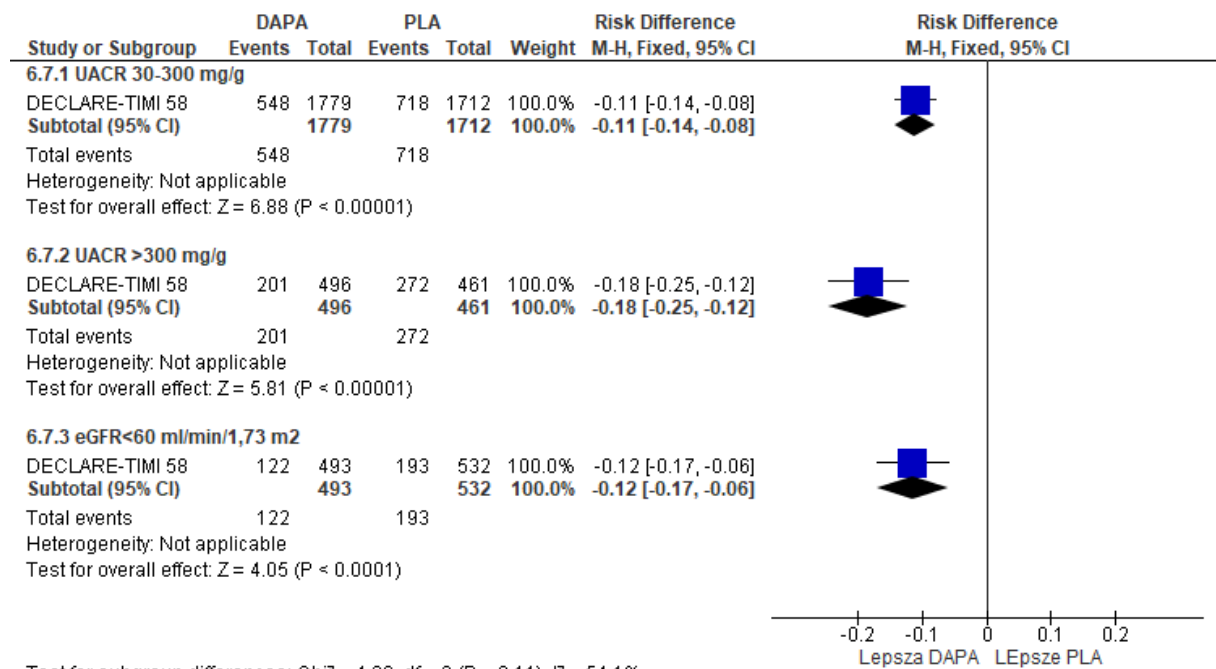
Subpopulacja	DAPA, N=805	PLA, N=765	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
UACR 30-300	548/1779 (30,8)	718/1712 (41,9)	0,62 [0,54; 0,71]	<0,00001	-0,11 [-0,14; -0,08]	<0,00001	9 [7; 13]
UACR >300	201/496 (40,5)	272/461 (59,0)	0,47 [0,37; 0,61]	<0,00001	-0,18 [-0,25; -0,12]	<0,00001	6 [5; 9]
eGFR <60	122/493 (24,8)	193/532 (36,3)	0,58 [0,44; 0,76]	<0,00001	-0,12 [-0,17; -0,06]	<0,00001	9 [6; 17]

eGFR - współczynnik przesączenia kłębuszkowego; UACR - wskaźnik albumina/kreatynina w moczu.

Rys. 145. Szybka redukcja eGFR w okresie od 6 mies. do 4 lat w badaniu DECLARE-TIMI 58: DAPA vs PLA.



Rys. 146. Szybka redukcja eGFR w okresie od 6 mies. do 4 lat w badaniu DECLARE-TIMI 58: DAPA vs PLA.



[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Punkt końcowy	DAPA, N=2175	PLA, N=2224	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

Punkt końcowy	DAPA, N=805	PLA, N=765	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted area]

8.1.1.7 Podsumowanie

W badaniu DECLARE-TIMI 58 wykazano, że dapagliflozyna dodana do leczenia hipoglikemizującego w porównaniu z placebo dodanego do leczenia hipoglikemizującego u pacjentów z cukrzycą typu 2 z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową zmniejsza o 17% ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz o 27% ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Stosowanie dapagliflozyny związane było również z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia złożonych „nerkowych” punktów końcowych (o 24% w przypadku punktu końcowego zdefiniowanego jako $\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych i o 47% w przypadku punktu końcowego zdefiniowanego jako $\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek).

Wyniki poszczególnych punktów końcowych ocenianych w badaniu DECLARE-TIMI 58 były spójne w subpopulacjach chorych w zależności od początkowej funkcji nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m², eGFR 60 do < 90 ml/min/1,73 m² oraz eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²) i konsekwentnie wskazywały na skuteczność dapagliflozyny w populacjach chorych z eGFR 60 do < 90 ml/min/1,73 m² oraz eGFR < 60 ml/min/1,73 m² w zakresie m.in. złożonych nerkowych punktów końcowych, pomimo braku osiągnięcia istotności statystycznej w populacji chorych z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² z uwagi na niewielką liczebność próby.

Uzyskane dane wskazują na przewagę dapagliflozyny w kontekście zmniejszenia liczby zgonów sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz zmniejszenia liczby powikłań nerkowych cukrzycy. Daje to podstawy do umocnienia pozycji leku, jako technologii o korzyściach wykazanych na twardych punktach końcowych.

Ponadto, w subpopulacji chorych z wyjściowym UACR 30-300 mg/g obserwowano istotną statystycznie mniejszą redukcję eGFR oraz mniejszy wzrost (a nawet redukcję) UACR w grupie dapagliflozyny w porównaniu do placebo.

8.1.2 DAPA-HF

Celem międzynarodowego randomizowanego badania klinicznego **DAPA-HF**³² była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z rozpoznaną niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF), niezależnie od obecności lub braku cukrzycy typu 2.

Badanie zostało przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Skuteczność leczenia oceniano w oparciu o twarde punkty końcowe.

Do badania włączono pacjentów w wieku co najmniej 18 lat, ze zdiagnozowaną niewydolnością serca (klasy II-IV wg NYHA) i ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF <40%). Wykluczono chorych z eGFR <30 ml/min/1,73 m² lub szybko zmniejszającą się czynnością nerek.

Pacjentów randomizowano w stosunku 1:1 do ramienia DAPA lub do ramienia kontrolnego oraz stratyfikowano zgodnie z następującym kryterium: stwierdzona cukrzyca typu 2 (tzn. ustalona diagnoza lub poziom hemoglobiny glikowanej $\geq 6,5\%$ [≥ 48 mmol/mol]) podczas badania przesiewowego (14-dniowy okres badania przed randomizacją).

Pacjenci w ramieniu DAPA przyjmowali dapagliflozynę w dawce 10 mg raz dziennie, a w ramieniu kontrolnym placebo.

Do badania włączono 4 744 pacjentów, w tym 2 373 pacjentów w grupie DAPA oraz 2 371 pacjentów w ramieniu kontrolnym (PLA). W grupie DAPA 5 pacjentów nie otrzymało dapagliflozyny, natomiast w ramieniu kontrolnym 3 pacjentów nie otrzymało placebo.

Mediana obserwacji w badaniu wynosiła 18,2 mies. (zakres: 0-27,8 mies.).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu był złożony punkt końcowy zdefiniowany jako pogorszenie niewydolności serca (nieplanowana hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca wymagająca leczenia dożylnego) lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej. W badaniu oceniano także pogorszenie czynności nerek (złożony punkt końcowy) zdefiniowane jako: co najmniej 50%, trwały spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek (trwały eGFR <15 ml/min/1,73 m², przewlekłe leczenie dializami lub przeszczep nerki) lub zgon z powodu niewydolności nerek.

Nerkowe punkty końcowe

Występowanie pogorszenia czynności nerek zdefiniowanego jako co najmniej 50%, trwały spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek (trwały eGFR <15 ml/min/1,73 m², przewlekłe leczenie dializami lub przeszczep nerki) lub zgon z powodu niewydolności nerek raportowano z mniejszą częstością w ramieniu DAPA niż PLA, ale wyniki nie osiągnęły poziomu istotności

statystycznej (HR=0,71 [95%CI: 0,44; 1,16], p=ns; OR=0,71 [95%CI: 0,44; 1,16], p=ns; RD=-0,005 [95%CI: -0,01; 0,002], p=ns; NNT_{18,2 mies.}=na).

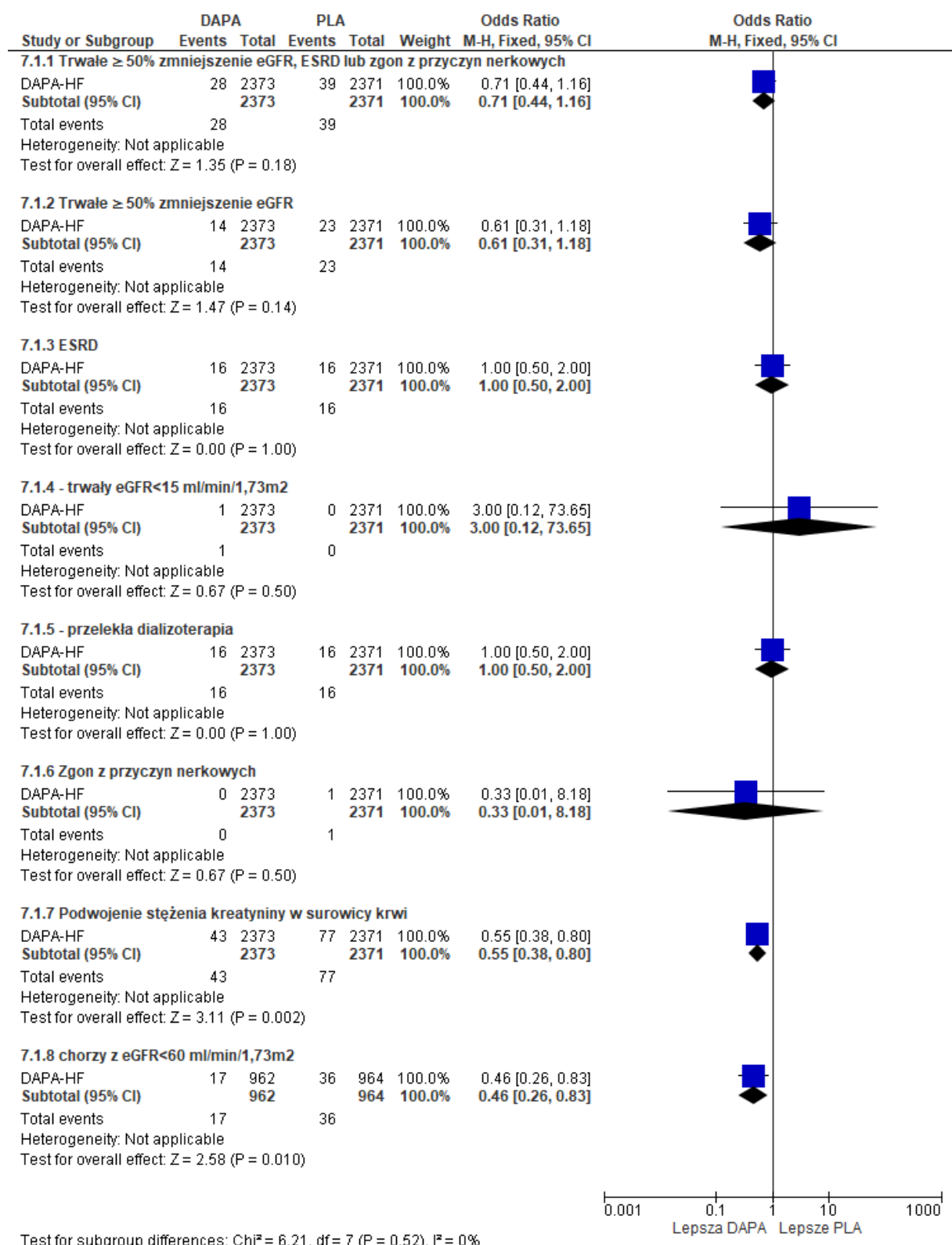
Stosowanie dapagliflozyny powodowało 44% redukcję ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi pomiędzy wizytami w porównaniu do grupy placebo, w tym u chorych z wyjściowym eGFR <60 ml/min/1,73m² (odpowiednio HR=0,56 [95%CI: 0,39; 0,82], p=0,003; OR=0,55 [95%CI: 0,38; 0,80], p=0,002; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; -0,01], p=0,002; NNT_{18,2 mies.}=70 [95% CI: 43; 185] oraz HR=0,74 [95%CI: 0,26; 0,83], p<0,05; OR=0,46 [95%CI: 0,26; 0,83], p=0,01; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,01], p=0,008; NNT_{18,2 mies.}=51 [95% CI: 30; 197]).

Tab. 109. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pogorszenie czynności nerek.

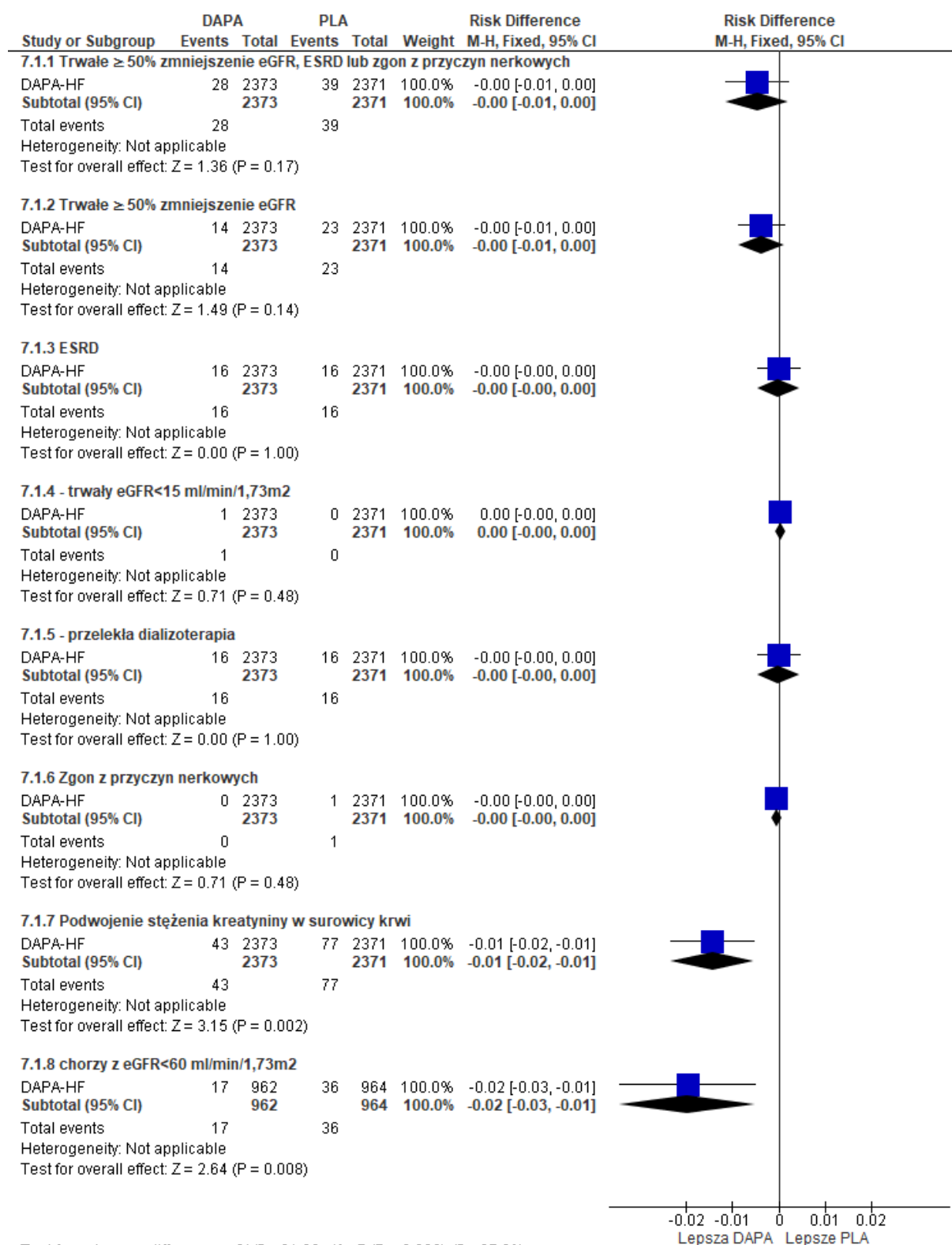
Punkt końcowy	DAPA, n/N (%)	PLA, n/N (%)	HR [95%CI]	p	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Trwałe \geq 50% zmniejszenie eGFR, ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych	28/2373 (1,2)	39/2371 (1,6)	0,71 [0,44; 1,16]	ns	0,71 [0,44; 1,16]	ns	-0,005 [-0,01; 0,002]	ns	na
Trwałe \geq 50% zmniejszenie eGFR	14/2373 (0,6)	23/2371 (1,0)	0,60 [0,31; 1,16]	ns	0.61 [0.31, 1.18]	ns	-0,004 [-0,01; 0,001]	ns	na
ESRD	16/2373 (0,7)	16/2371 (0,7)	1,00 [0,50; 1,99]	ns	1.00 [0.50, 2.00]	ns	-0,00001 [-0,005; 0,005]	ns	na
- trwały eGFR<15 ml/min/1,73m ²	1/2373 (0,04)	0/2371 (0)	-	-	3.00 [0.12, 73.65]	ns	-0,0004 [-0,001; 0,002]	ns	na
- przewlekła dializoterapia	16/2373 (0,7)	16/2371 (0,7)	1,00 [0,50; 1,99]	ns	1.00 [0.50, 2.00]	ns	-0,00001 [-0,005; 0,005]	ns	na
- przeszczep nerki	0/2373 (0)	0/2371 (0)	-	-	-	-	-	-	-
Zgon z przyczyn nerkowych	0/2373 (0)	1/2371 (0,04)	-	-	0.33 [0.01, 8.18]	ns	-0,0004 [-0,002; 0,001]	ns	na
Podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi pomiędzy wizytami	43/2373 (1,8)	77/2371 (3,2)	0,56 [0,39; 0,82]	0,003	0.55 [0.38, 0.80]	0,002	-0,01 [-0,02; -0,01]	0,002	70 [43; 185]
- chorzy z eGFR<60	17/962 (1,8)	36/964 (3,7)	0,74 [0,26; 0,83]	<0,05	0.46 [0.26, 0.83]	0,01	-0,02 [-0,03; -0,01]	0,008	51 [30; 197]

eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; ESRD - schyłkowa niewydolność nerek.

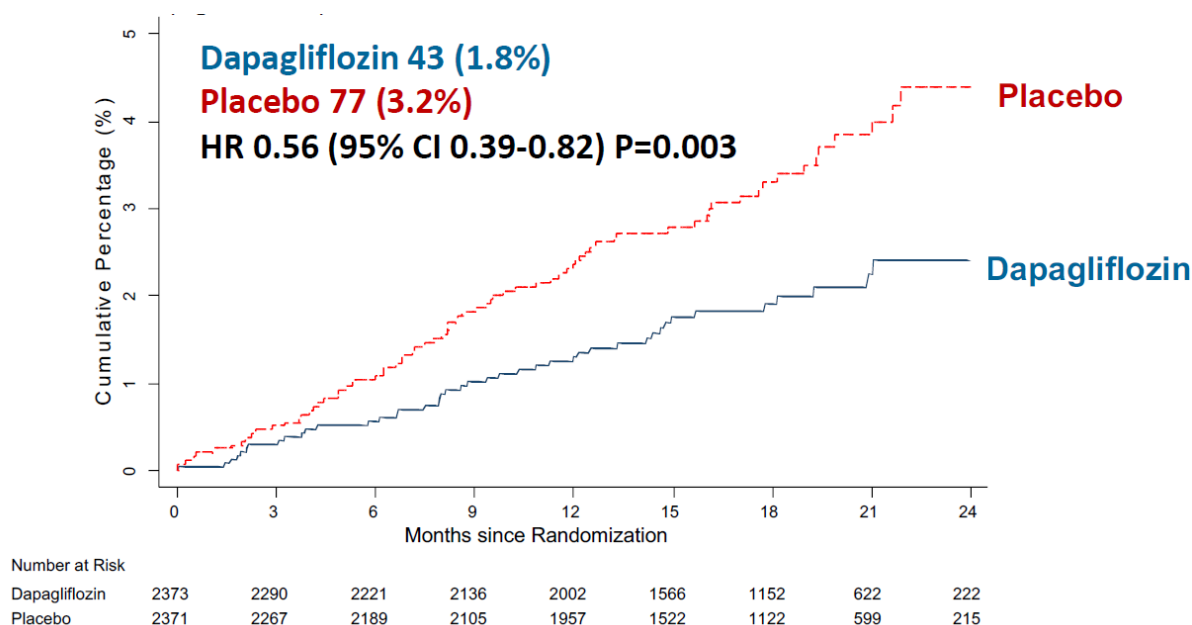
Rys. 152. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pogorszenie czynności nerek (OR).



Rys. 153. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pogorszenie czynności nerek (RD).



Rys. 154. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi pomiędzy wizytami (HR).



Pogorszenie czynności nerek - analiza liczby zdarzeń

W ramieniu DAPA obserwowano mniej zdarzeń pogorszenia czynności nerek na 100 pacjento-lat niż w ramieniu PLA, ale wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Tab. 110. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pogorszenie czynności nerek - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat [95% CI]		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLA				
Trwate $\geq 50\%$ zmniejszenie eGFR, ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych	0,85 [0,59; 1,23]	1,20 [0,88; 1,65]	-0,004 (0,01) [-0,03; 0,02]	ns	0,71 (1,42) [0,04; 11,40]	ns
Trwate $\geq 50\%$ zmniejszenie eGFR	0,43 [0,25; 0,72]	0,71 [0,47; 1,07]	-0,003 (0,01) [-0,02; 0,02]	ns	0,61 (1,93) [0,01; 26,73]	ns
ESRD	0,48 [0,30; 0,79]	0,49 [0,30; 0,80]	-0,0001 (0,01) [-0,02; 0,02]	ns	0,98 (2,03) [0,02; 52,44]	ns
- przewlekła dializoterapia	0,48 [0,30; 0,80]	0,49 [0,30; 0,80]	-0,0001 (0,01) [-0,02; 0,02]	ns	0,98 (2,03) [0,02; 52,44]	ns

eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; ESRD - schyłkowa niewydolność nerek; *założenie o rozkładzie normalnym.

Wyniki badania w zależności od funkcji nerek

W publikacji Jhund 2020³³ przedstawiono wyniki badania DAPA-HF w zależności od funkcji nerek w predefiniowanych subpopulacjach chorych z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² oraz ≥ 60 ml/min/1,73 m².

Spośród 4 742 pacjentów z oszacowanym początkowym eGFR, u 1 926 (41%) eGFR oszacowano jako <60 ml/min/1,73 m², natomiast u 2 816 (59%) - jako ≥60 ml/min/1,73 m².

Pacjenci z niższym eGFR byli starsi (średnio 71 lat w porównaniu do 63 lat). Większy ich odsetek stanowiły kobiety (28% vs 20%), a także większy odsetek miał niewydolność serca o przyczynie niedokrwiennej (61% vs 53%) w porównaniu z pacjentami z eGFR ≥60 ml/min/1,73 m². Pacjenci z eGFR <60 ml/min/1,73 m² mieli wyższy N-końcowy peptyd natriuretyczny typu pro-B, wolniejszą częstość akcji serca i częściej mieli w wywiadzie migotanie przedsionków, zawał mięśnia sercowego, nadciśnienie i cukrzycę typu 2. Pacjenci ci byli także częściej leczeni lekami moczopędnymi, ale rzadziej blokerami układu renina-angiotensyna lub antagonistami receptorów mineralokortykoidów, w porównaniu z pacjentami z eGFR ≥60 ml/min/1,73 m².

Wpływ dapagliflozyny na pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe nie różnił się w zależności od kategorii eGFR chorych. Wyniki badania DAPA-HF w zależności od wyjściowego eGFR przedstawiono w poniższej tabeli.

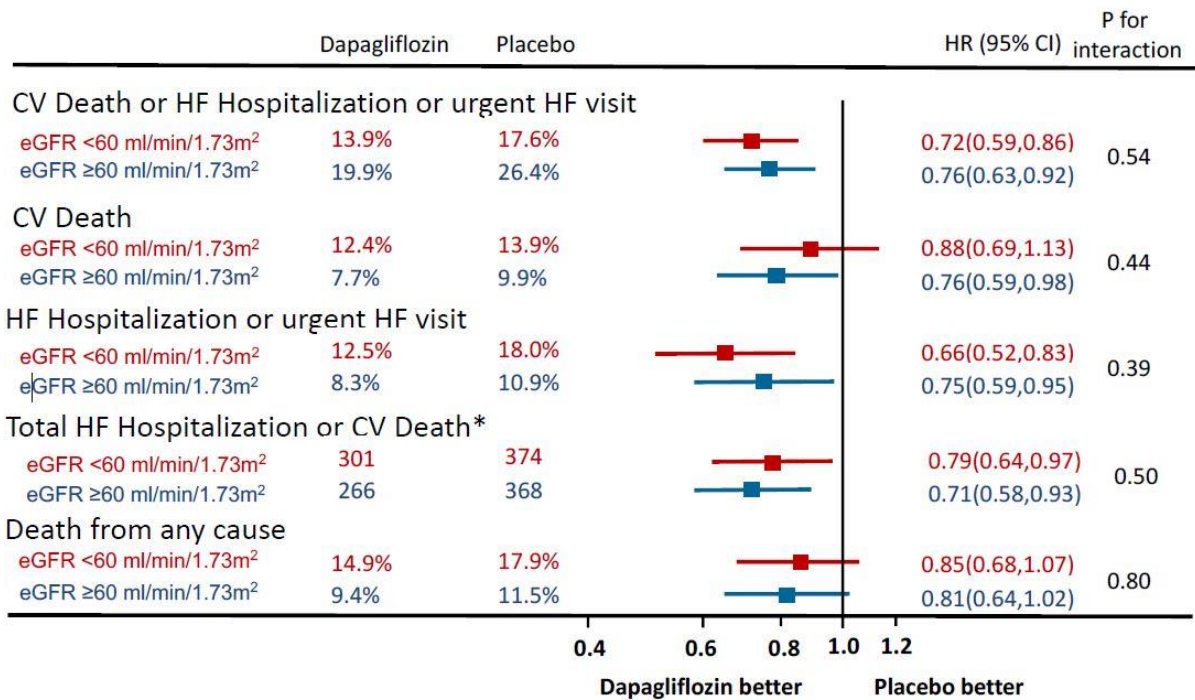
Tab. 111. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF w zależności od wyjściowego eGFR.

Punkt końcowy	eGFR<60 ml/min/1,73 m ²		eGFR≥60 ml/min/1,73 m ²		P dla interakcji
	PLA, N=964	DAPA, N=962	PLA, N=1 406	DAPA, N=1 410	
Zgon z przyczyn CV, hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu HF					
n (%)	254 (26,4)	191 (19,9)	248 (17,6)	195 (13,9)	0,54
Liczba zdarzeń/100 pacjentolat [95%CI]	20,0 [17,7; 22,6]	14,5 [12,6; 16,7]	13,0 [11,5; 14,7]	9,9 [8,6; 11,4]	
HR [95%CI%]	0,72 [0,59; 0,86]		0,76 [0,63; 0,92]		
Zgon z przyczyn CV					
n (%)	134 (13,9)	119 (12,4)	139 (9,9)	108 (7,7)	0,44
Liczba zdarzeń/100 pacjentolat [95%CI]	9,7 [8,2; 11,5]	8,6 [7,6; 10,9]	6,9 [5,8; 8,1]	5,3 [4,4; 6,3]	
HR [95%CI%]	0,88 [0,69; 1,13]		0,76 [0,59; 0,98]		
Hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu HF					
n (%)	173 (18,0)	120 (12,5)	153 (10,9)	117 (8,3)	0,39
Liczba zdarzeń/100 pacjentolat [95%CI]	13,7 [11,8; 15,9]	9,1 [7,6; 10,9]	8,0 [6,8; 9,4]	5,9 [5,0; 7,1]	
HR [95%CI%]	0,66 [0,52; 0,83]		0,75 [0,59; 0,95]		
Hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyn CV					
n (%)	374	301	368	266	0,50
Liczba zdarzeń/100 pacjentolat [95%CI]	26,8 [19,2; 24,1]	21,5 [19,2; 24,1]	18,0 [16,3; 20,0]	12,8 [11,4; 14,4]	

Punkt końcowy	eGFR<60 ml/min/1,73 m ²		eGFR≥60 ml/min/1,73 m ²		P dla interakcji
	PLA, N=964	DAPA, N=962	PLA, N=1 406	DAPA, N=1 410	
HR [95%CI%]	0,79 [0,64; 0,97]		0,71 [0,58; 0,93]		
Zgon niezależnie od przyczyny					
n (%)	168 (17,4)	143 (14,9)	161 (11,5)	133 (9,4)	0,80
Liczba zdarzeń/100 pacjentolat [95%CI]	12,2 [10,5; 14,2]	10,3 [8,8; 12,2]	7,9 [6,8; 9,3]	6,5 [5,5; 7,7]	
HR [95%CI%]	0,85 [0,68; 1,07]		0,81 [0,64; 1,02]		
Kwestionariusz <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>					
Zmiana po 8 mies., średnia (SD)	6,3 (18,9)	3,0 (19,2)	6,0 (18,5)	3,5 (19,3)	
Odsetek ze wzrostem wyniku ≥5 pkt po 8 mies. [95%CI]	49,2 [46,0; 52,5]	55,3 [52,0; 58,7]	52,1 [49,3; 54,9]	60,3 [57,5; 63,0]	
OR [95%CI%]	1,13 [1,02; 1,24]		1,17 [1,08; 1,27]		0,52
Odsetek ze spadkiem wyniku ≥5 pkt po 8 mies. [95%CI]	30,0 [25,0; 31,0]	33,7 [30,6; 36,8]	32,3 [29,7; 34,8]	23,5 [21,2; 25,8]	
OR [95%CI%]	0,88 [0,79; 0,97]		0,81 [0,74; 0,88]		0,23

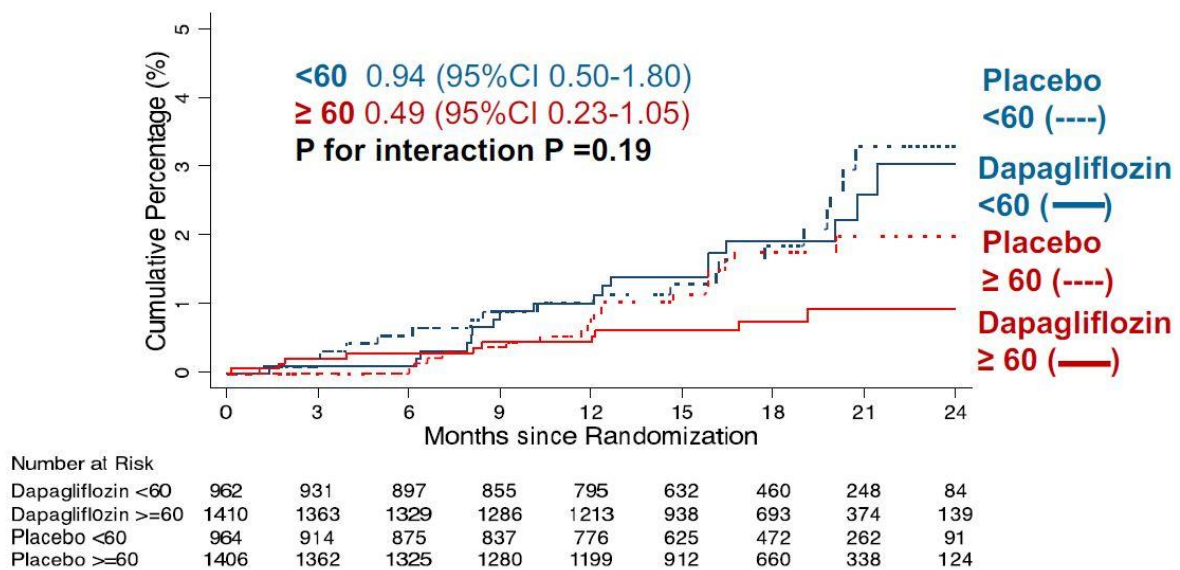
CV - sercowo-naczyniowy; HF - niewydolność serca.

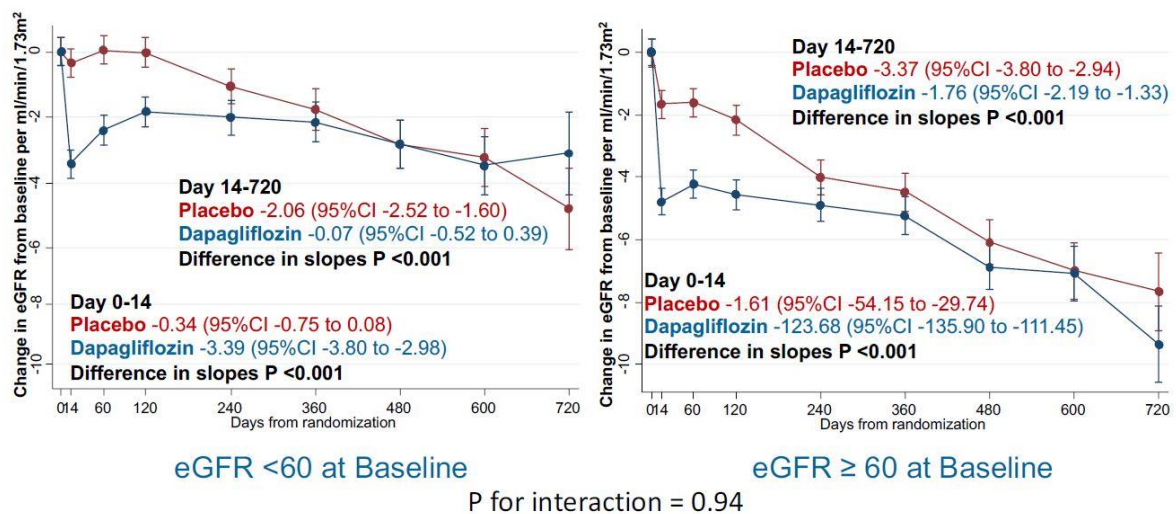
Rys. 155. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF w zależności od wyjściowego eGFR.³³



Nie obserwowano istotnych różnic w zakresie występowania złożonego nerkowego punktu końcowego zdefiniowanego jako co najmniej 50%, trwały spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek (trwały eGFR <15 ml/min/1,73 m², przewlekłe leczenie dializami lub przeszczep nerki) lub zgon z powodu niewydolności nerek, w subpopulacjach chorych w zależności od wyjściowego eGFR (patrz poniższy wykres).

Rys. 156. Złożony nerkowy punkt końcowy w badaniu DAPA-HF w zależności od wyjściowego eGFR.³³



Rys. 157. Zmiana eGFR w czasie w badaniu DAPA-HF w zależności od wyjściowego eGFR.³³

Wyjściowa czynność nerek nie wpłynęła na korzyści wynikające ze stosowania dapagliflozyny w populacji chorych z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, a stosowanie dapagliflozyny związane było ze spowolnieniem spadku eGFR w porównaniu ze stosowaniem placebo zarówno u chorych z wyjściowym eGFR <60 ml/min/1,73 m², jak i wyjściowym eGFR ≥60 ml/min/1,73 m².

Dostępne dane z badania DAPA-HF nie pozwalają na przeprowadzenie analiz w zależności od wyjściowego poziomu UACR, jednak wyraźna przewaga dapagliflozyny w porównaniu do placebo w populacji całkowitej badania reprezentującej prawdopodobnie szeroki zakres wyjściowego UACR sugeruje wysoką skuteczność dapagliflozyny również u chorych z wyjściowym UACR <200 mg/g.

8.1.3 DELIVER

Badanie DELIVER było międzynarodowym, wielośrodkowym badaniem randomizowanym i zostało przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Celem badania DELIVER była ocena skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny (w skojarzeniu z terapią standardową) w porównaniu z placebo (w skojarzeniu z terapią standardową) w populacji chorych z niewydolnością serca i frakcją wyrzutową lewej komory >40%. Mediana okresu obserwacji w badaniu była równa 2,3 roku (przedział międzykwartylowy: 1,7; 2,8).

W odniesieniu do analizowanego problemu decyzyjnego, w badaniu DELIVER oceniono wpływ dapagliflozyny na sercowo-naczyniowe punkty końcowe w zależności od wyjściowego poziomu eGFR, jak również nerkowe punkty końcowe w populacji całkowitej i w zależności od wyjściowego poziomu eGFR.

8.1.3.1 Sercowo-naczyniowe punkty końcowe u chorych w zależności od wyjściowego poziomu eGFR

8.1.3.1.1 Pacjenci z wyjściowym eGFR 45-<60 ml/min/1,73 m²

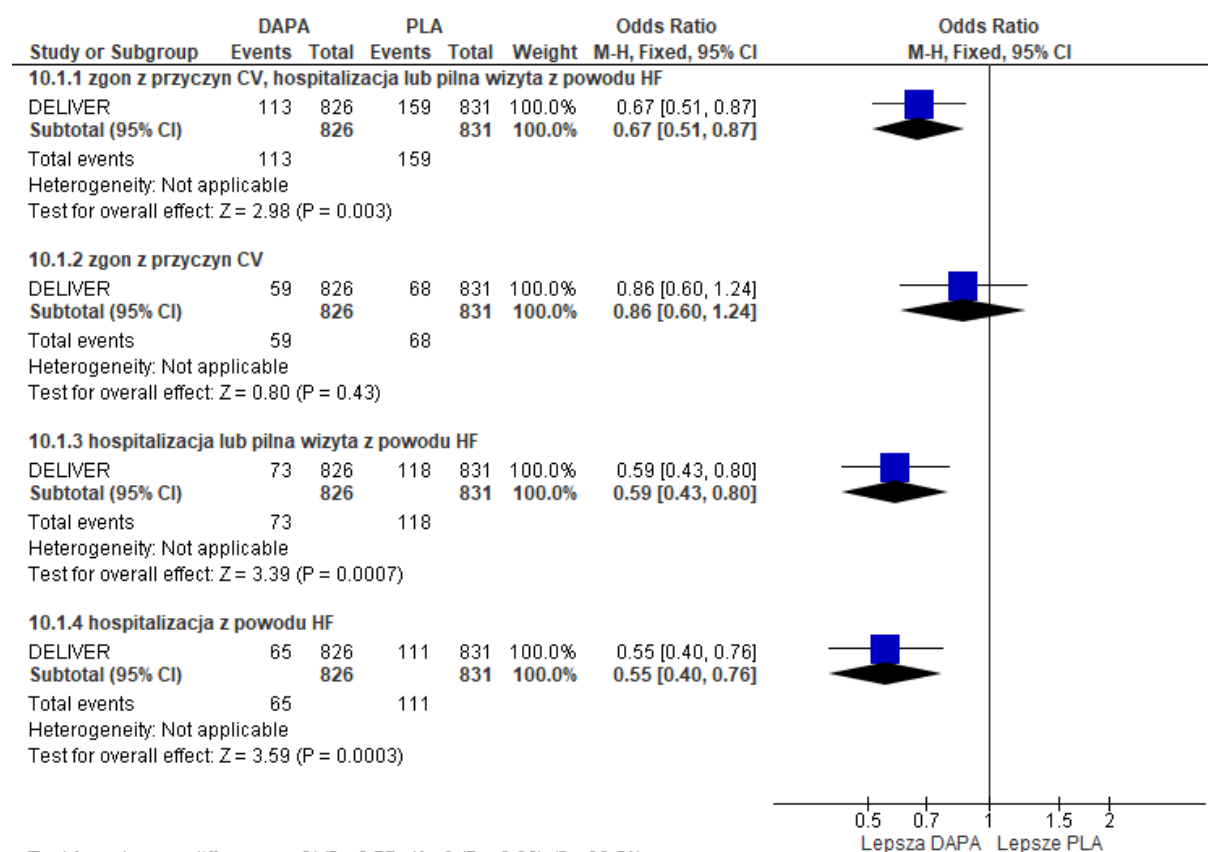
W subpopulacji pacjentów z wyjściowym eGFR 45-<60 ml/min/1,73 m² w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo istotnie statystycznie rzadziej występowały:

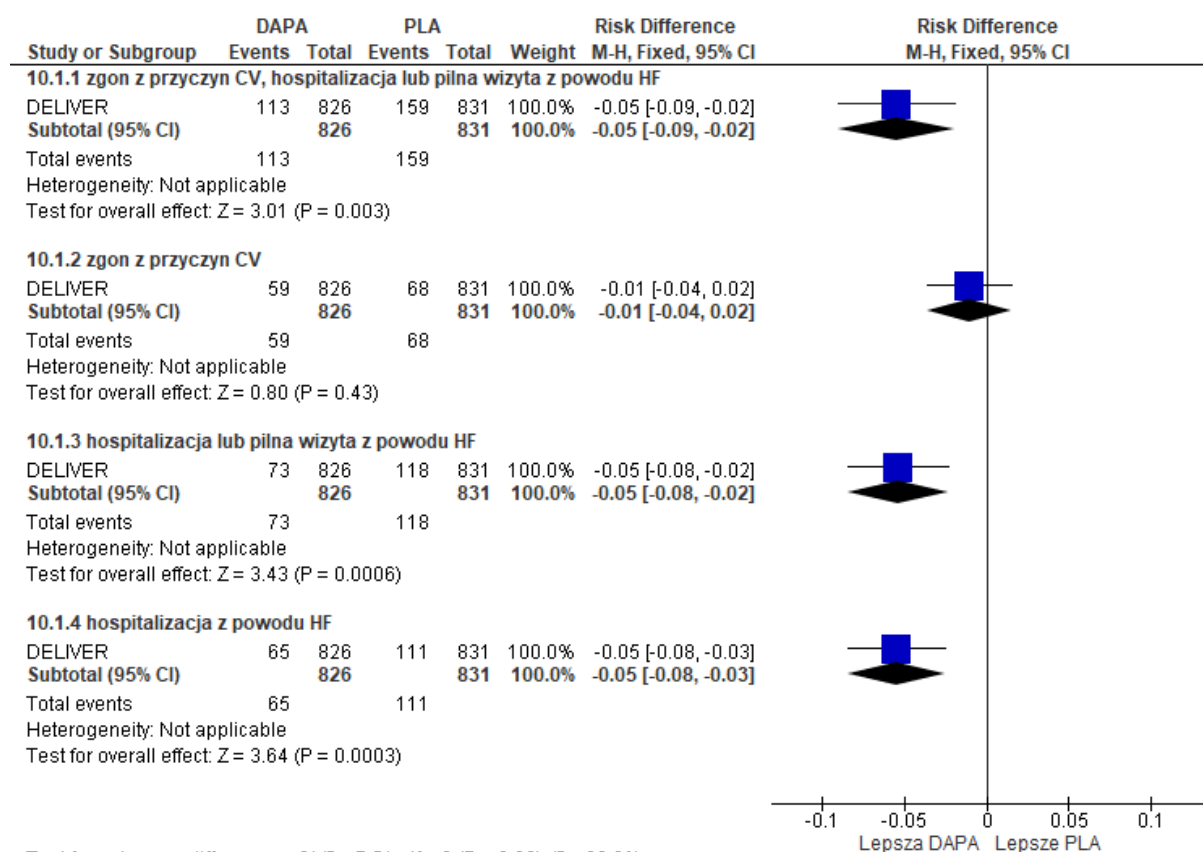
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca - redukcja ryzyka o 32% (HR=0,68 [95% CI: 0,54; 0,87], OR=0,67 [95% CI:0,51; 0,87], p=0,003, RD=-0,05 [95% CI:-0,09; -0,02], p=0,003, NNT_{2,3 lat}=19 [95% CI:12; 53]);
- hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca - redukcja ryzyka o 41% (HR=0,59 [95% CI:0,44; 0,79], OR=0,59 [0,43; 0,80], p=0,0007, RD=-0,05 [95% CI:-0,08; -0,02], p=0,0006, NNT_{2,3 lat}=19 [95% CI:12; 44]);
- hospitalizacja z powodu niewydolności serca - redukcja ryzyka o 41% (HR=0,59 [95% CI: 0,44; 0,79], OR=0,59 [95% CI:0,43; 0,80], p=0,0007, RD=-0,05 [95% CI:-0,08; -0,02], p=0,0006, NNT_{2,3 lat}=19 [95% CI:12; 44]).

Tab. 112. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER u pacjentów z wyjściowym eGFR 45-<60 ml/min/1,73 m²: DAPA vs PLA.

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
A	826/ 831	0,68 [0,54; 0,87]	0,67 [0,51; 0,87]	0,003	-0,05 [-0,09; - 0,02]	0,003	19 [12; 53]
B	826/ 831	0,87 [0,61; 1,23]	0,86 [0,60; 1,24]	ns	-0,01 [-0,04; 0,02]	ns	na
C	826/ 831	0,59 [0,44; 0,79]	0,59 [0,43; 0,80]	0,0007	-0,05 [-0,08; - 0,02]	0,0006	19 [12; 44]
D	826/ 831	0,56 [0,41; 0,76]	0,55 [0,40; 0,76]	0,0003	-0,05 [-0,08; - 0,03]	0,0003	19 [12; 40]

A - zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca; B - zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; C - hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca; D - hospitalizacja z powodu niewydolności serca.

Rys. 158. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER u pacjentów z wyjściowym eGFR 45-<60 ml/min/1,73 m²: DAPA vs PLA. (OR).

Rys. 159. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER u pacjentów z wyjściowym eGFR 45-<60 ml/min/1,73 m²: DAPA vs PLA. (RD).

Sercowo-naczyniowe punkty końcowe - analiza liczby zdarzeń

W grupie dapagliflozyny oraz placebo obserwowano porównywalną liczbę zdarzeń obejmujących sercowo-naczyniowe punkty końcowe na 100 pacjento-lat.

Tab. 113. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER u pacjentów z wyjściowym eGFR 45-<60 ml/min/1,73 m²: DAPA vs PLA. sercowo-naczyniowe punkty końcowe - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD [95%CI]*	p*	IRR [95%CI]*	p*
	DAPA	PLA				
A	6,5	9,5	-0,03 (-0,11; 0,05)	ns	0,68 (0,25; 1,86)	ns
B	3,3	3,7	-0,004 (-0,06; 0,05)	ns	0,89 (0,20; 3,93)	ns
C	4,2	7,0	-0,03 (-0,09; 0,04)	ns	0,60 (0,18; 2,01)	ns
D	3,7	6,6	-0,03 (-0,09; 0,03)	ns	0,56 (0,16; 2,00)	

A - zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca; B - zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; C - hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca; D - hospitalizacja z powodu niewydolności serca; *założenie o rozkładzie normalnym.

8.1.3.1.2 Pacjenci z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m²

W subpopulacji pacjentów z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m² nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dapagliflozyny i placebo w częstości występowania następujących punktów końcowych:

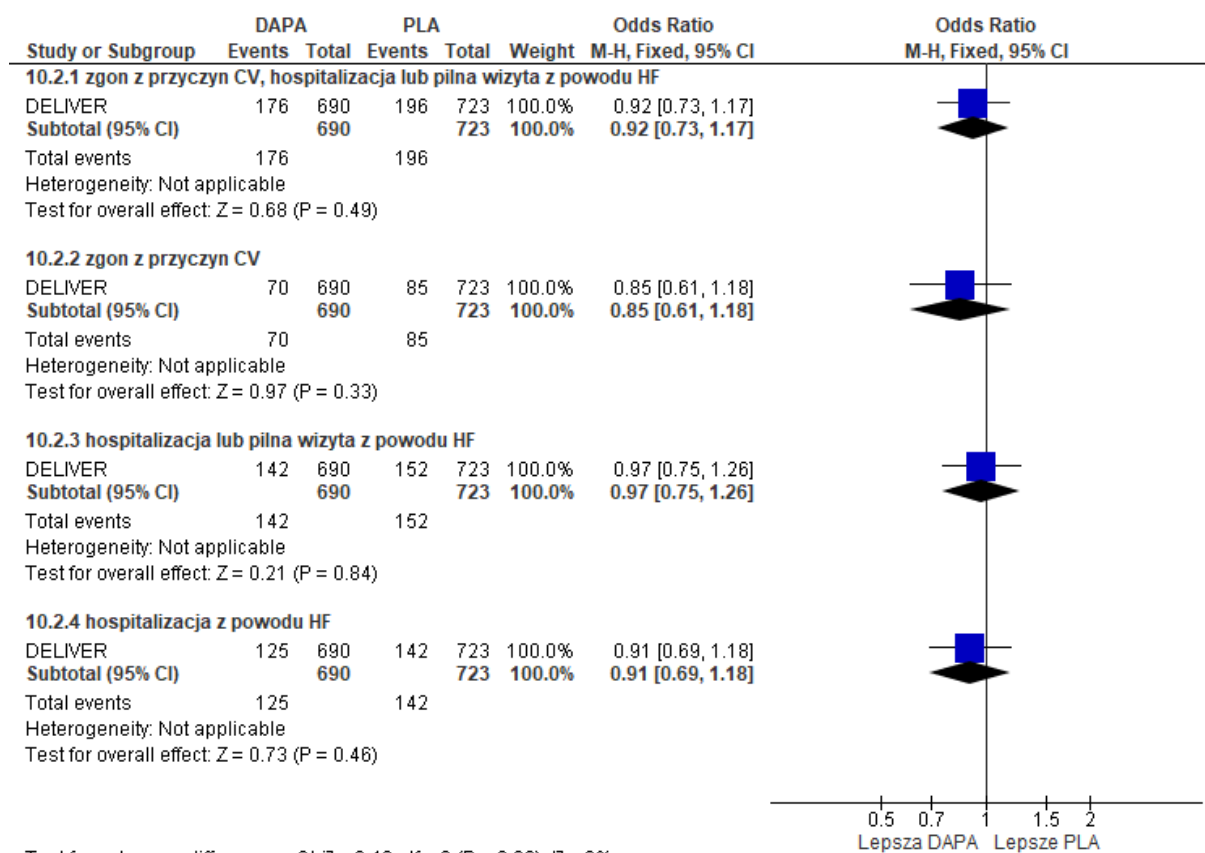
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca;
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca;
- hospitalizacja z powodu niewydolności serca.

Tab. 114. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER u pacjentów z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m²: DAPA vs PLA.

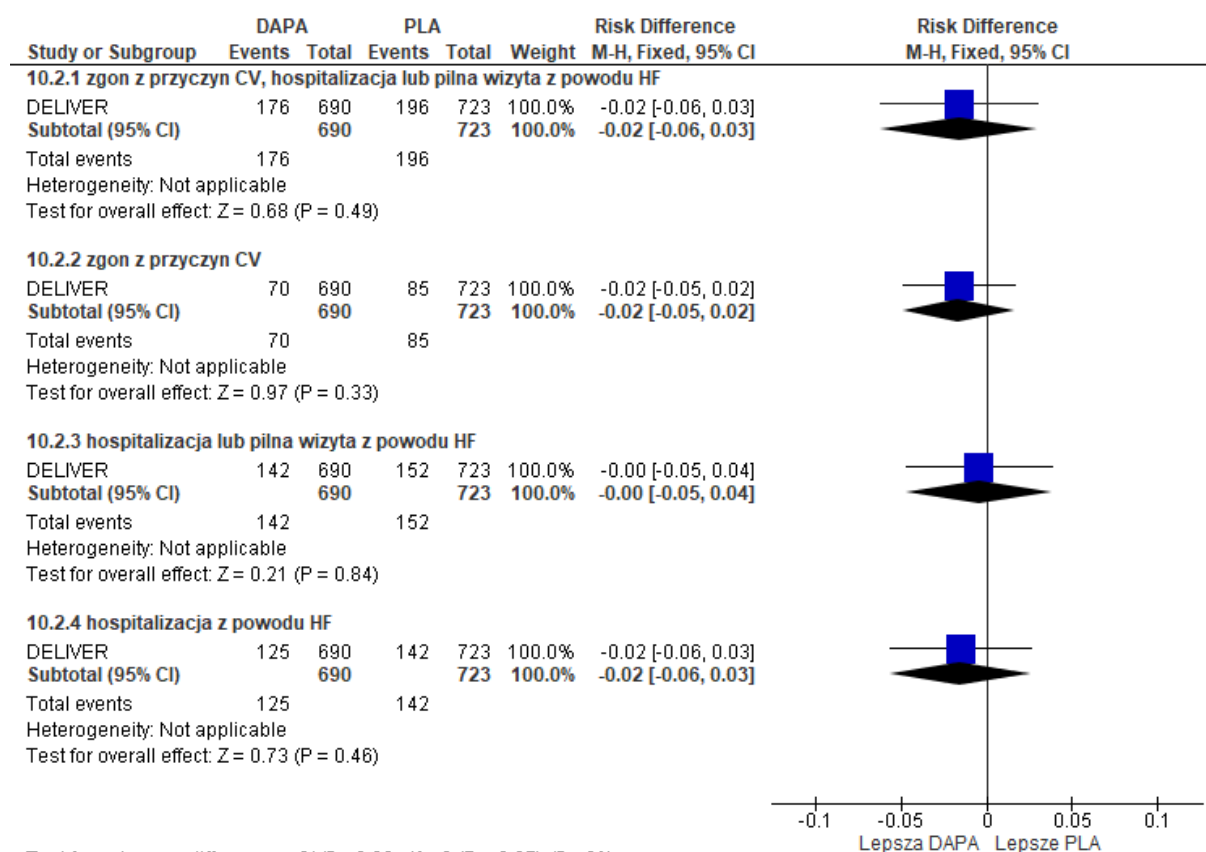
Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
A	826/ 831	0,93 [0,76; 1,14]	0,92 [0,73; 1,17]	ns	-0,02 [-0,06; 0,03]	ns	na
B	826/ 831	0,87 [0,64; 1,20]	0,85 [0,61; 1,18]	ns	-0,02 [-0,05; 0,02]	ns	na
C	826/ 831	0,97 [0,77; 1,22]	0,97 [0,75; 1,26]	ns	-0,00 [-0,05; 0,04]	ns	na
D	826/ 831	0,90 [0,71; 1,15]	0,91 [0,69; 1,18]	ns	-0,02 [-0,06; 0,03]	ns	na

A - zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca; B - zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; C - hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca; D - hospitalizacja z powodu niewydolności serca.

Rys. 160. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER u pacjentów z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m²: DAPA vs PLA. (OR).



Rys. 161. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER u pacjentów z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m²: DAPA vs PLA. (RD).



Sercowo-naczyniowe punkty końcowe - analiza liczby zdarzeń

W grupie dapagliflozyny oraz placebo obserwowano porównywalną liczbę zdarzeń obejmujących sercowo-naczyniowe punkty końcowe na 100 pacjento-lat.

Tab. 115. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER u pacjentów z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m²: DAPA vs PLA. Sercowo-naczyniowe punkty końcowe - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD [95%CI]*	p*	IRR [95%CI]*	p*
	DAPA	PLA				
A	13,5	14,4	-0,01 (-0,11; 0,09)	ns	0,94 (0,45; 1,97)	ns
B	4,8	5,5	-0,01 (-0,07; 0,06)	ns	0,87 (0,26; 2,97)	ns
C	10,9	11,2	-0,003 (-0,10; 0,09)	ns	0,97 (0,42; 2,24)	ns
D	9,4	10,4	-0,01 (-0,10; 0,08)	ns	0,90 (0,37; 2,18)	ns

A - zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca; B - zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; C - hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca; D - hospitalizacja z powodu niewydolności serca; *założenie o rozkładzie normalnym.

8.1.3.2 Złożony punkt końcowy nerkowy - definicja *post hoc*: trwała $\geq 50\%$ redukcja eGFR, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyny nerkowej

Złożony punkt końcowy dotyczący nerek w analizie *post hoc* zdefiniowano jako pierwsze wystąpienie co najmniej 50% spadku eGFR, schyłkowego stadium niewydolności nerek (od momentu zgłoszenia zdarzenia niepożądanego lub pierwszego spadku eGFR do poziomu <15 ml/min/1,73 m²) lub zgonu z przyczyny nerkowej.

8.1.3.2.1 Populacja całkowita

Analiza skuteczności wykazała porównywalne ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego dotyczącego nerek (zgodnie z powyżej przedstawioną definicją) w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo (HR=1,08 [95%CI: 0,79; 1,49], p=ns) dla mediany okresu obserwacji 2,3 roku.

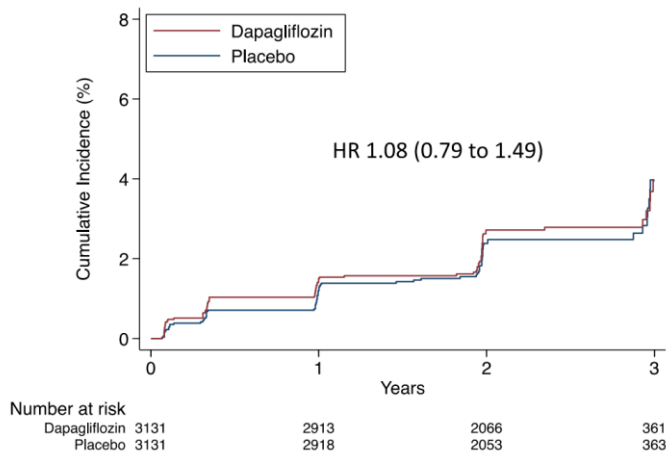
Złożony punkt końcowy dotyczący nerek raportowano z porównywalną częstością w grupach dapagliflozyny i placebo (OR=1,08 [95%CI: 0,79; 1,50], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNT_{2,3 roku}=na). Poszczególne składowe złożonego punktu końcowego dotyczącego nerek również występowały ze zbliżoną częstością w obydwu grupach:

- $\geq 50\%$ spadek eGFR: OR=1,09 [95%CI: 0,78; 1,52], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNT_{2,3 roku}=na;
- schyłkowa niewydolność nerek: OR=0,70 [95%CI: 0,35; 1,39], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,002], p=ns; NNT_{2,3 roku}=na;
- zgon z przyczyny nerkowej: OR=0,33 [95%CI: 0,03; 3,20], p=ns; RD=-0,0006 [95%CI: -0,002; 0,0006], p=ns; NNT_{2,3 roku}=na.

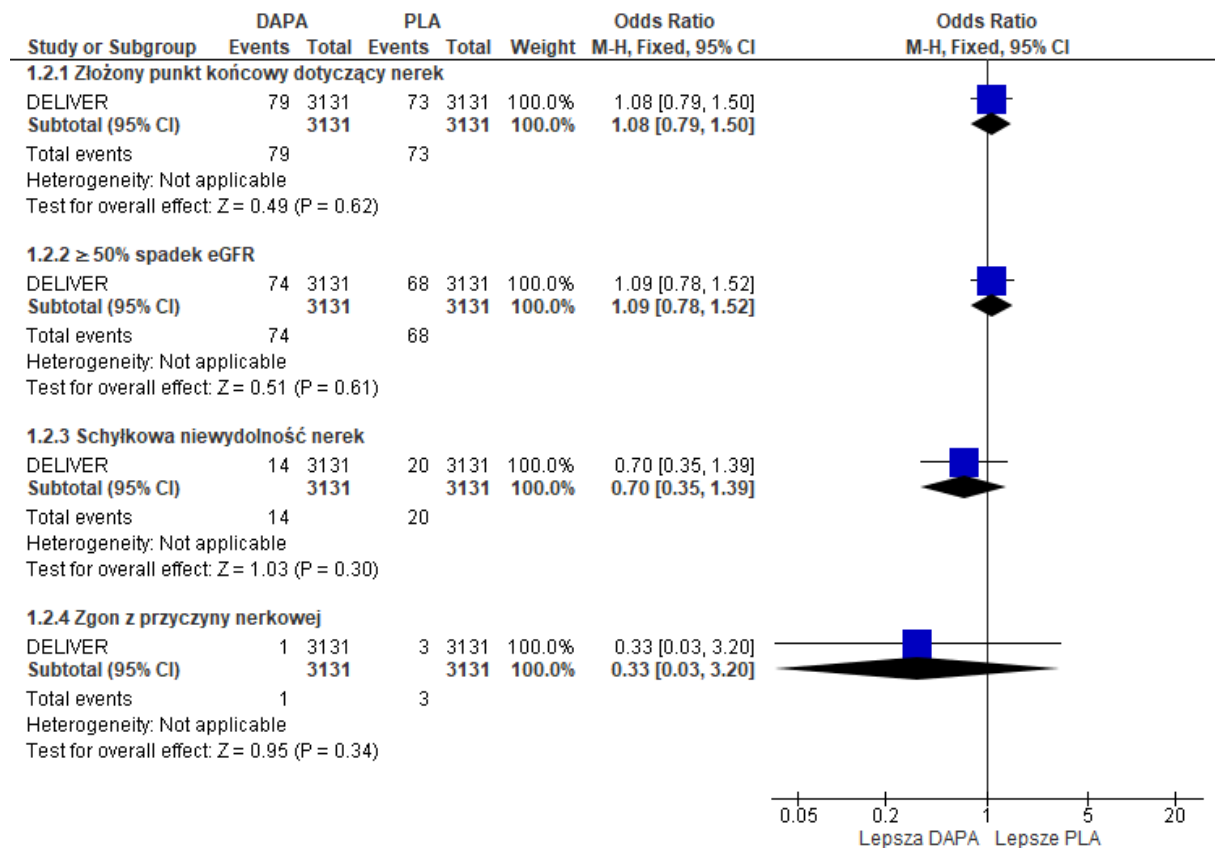
Tab. 116. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (trwała $\geq 50\%$ redukcja eGFR, ESKD lub zgon z przyczyn nerkowych).

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Złożony punkt końcowy dotyczący nerek	3131/3131	1,08 [0,79; 1,49]	1,08 [0,79; 1,50]	ns	0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
$\geq 50\%$ spadek eGFR, n (%)	3131/3131	1,09 [0,78; 1,51]	1,09 [0,78; 1,52]	ns	0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
Schyłkowa niewydolność nerek, n (%)	3131/3131	0,70 [0,35; 1,38]	0,70 [0,35; 1,39]	ns	-0,002 [-0,01; 0,002]	ns	na
Zgon z przyczyny nerkowej, n (%)	3131/3131	na	0,33 [0,03; 3,20]	ns	-0,0006 [-0,002; 0,0006]	ns	na

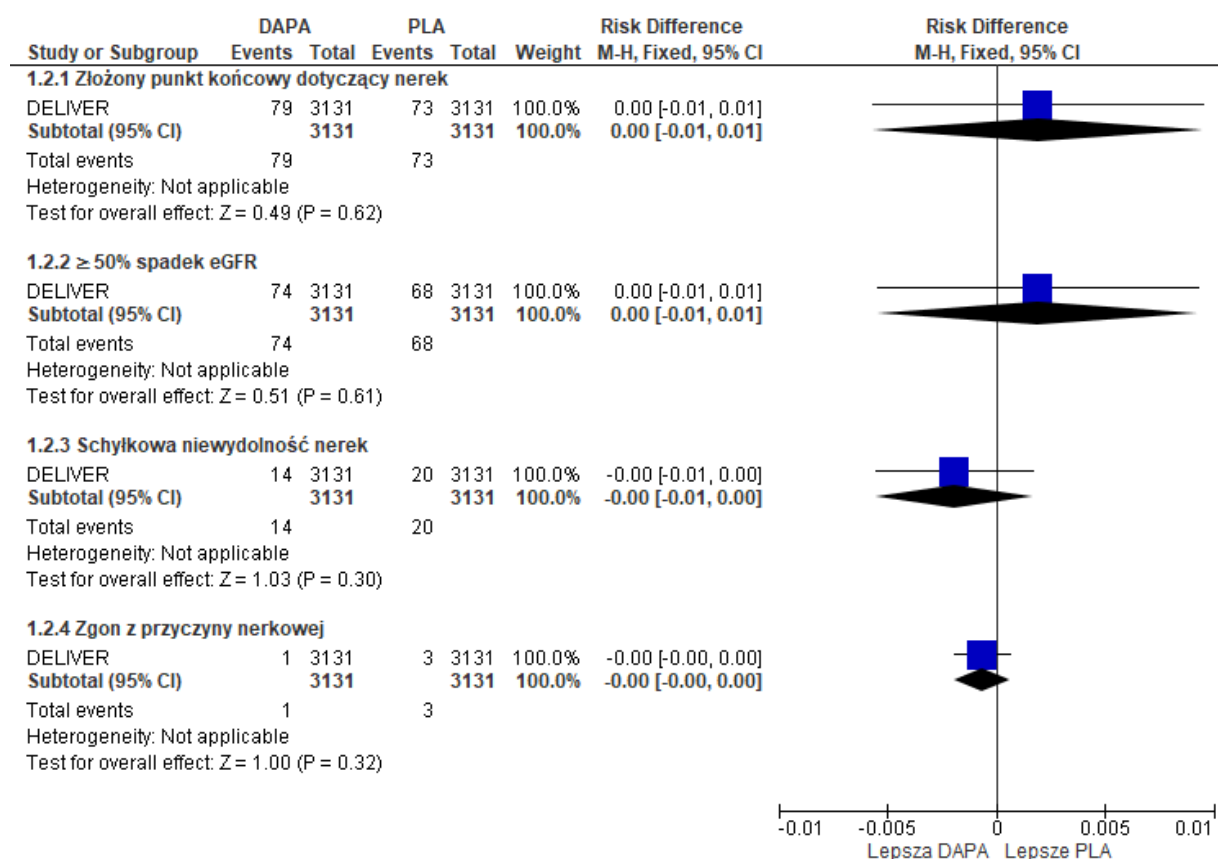
Rys. 162. Analiza Kaplana-Meiera - złożony punkt końcowy dotyczący nerek.



Rys. 163. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (OR).



Rys. 164. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (RD).



Złożony punkt końcowy dotyczący nerek - analiza liczby zdarzeń

W grupie dapagliflozyny oraz placebo obserwowano porównywalną liczbę zdarzeń obejmujących złożony punkt końcowy dotyczący nerek na 100 pacjento-lat.

Tab. 117. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD [95%CI]*	p*	IRR [95%CI]*	p*
	DAPA	PLA				
Złożony punkt końcowy dotyczący nerek	1,2	1,1	0,001 [-0,03; 0,03]	p=ns	1,09 [0,08; 14,50]	p=ns
≥50% spadek eGFR, n (%)	1,1	1,0	0,001 [-0,03; 0,03]	p=ns	1,10 [0,07; 16,50]	p=ns
Schyłkowa niewydolność nerek, n (%)	0,2	0,3	-0,001 [-0,01; 0,01]	p=ns	0,67 [0,002; 191,04]	p=ns

*założenie o rozkładzie normalnym.

8.1.3.2.2 Subpopulacja chorych z wyjściowym eGFR 45-<60 ml/min/1,73 m²

W subpopulacji pacjentów z wyjściowym eGFR 45-<60 ml/min/1,73 m² nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dapagliflozyny i placebo w częstości występowania następujących punktów końcowych:

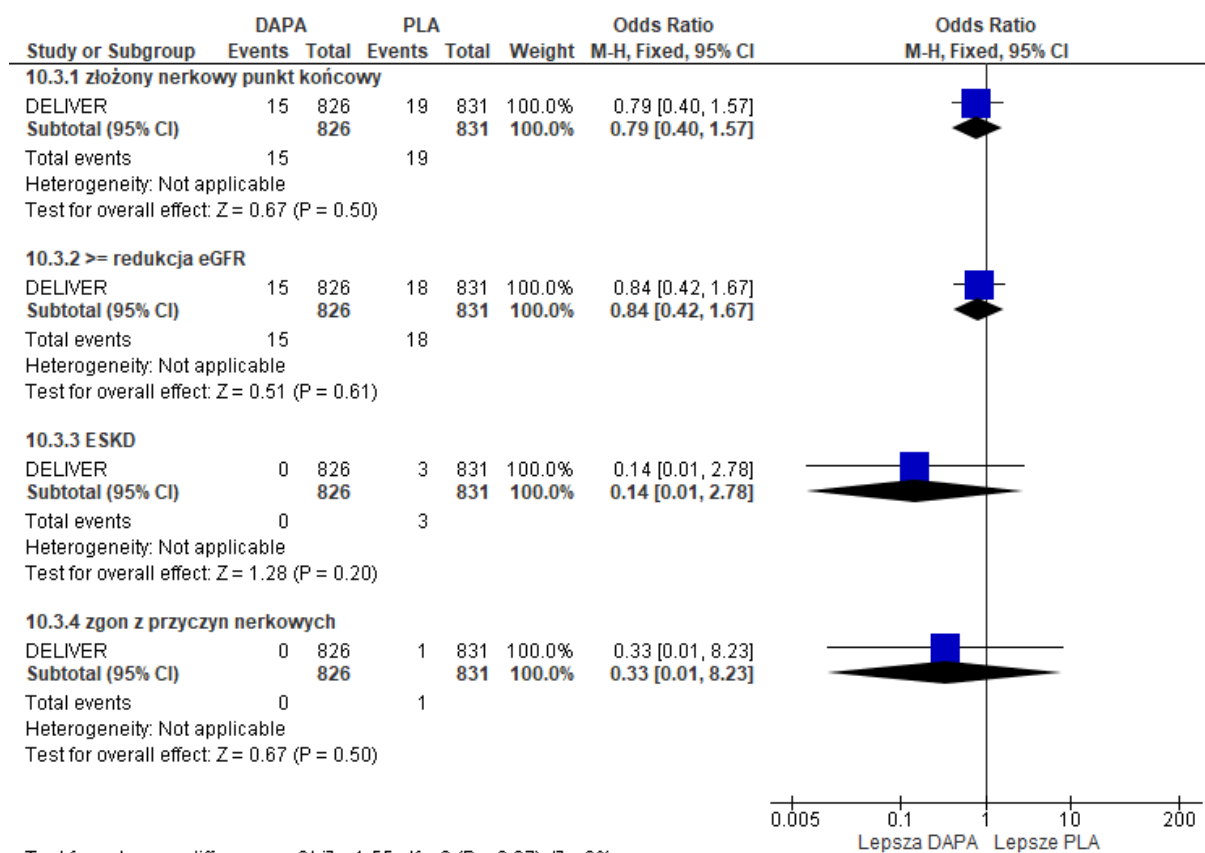
- złożony punkt końcowy dotyczący nerek;

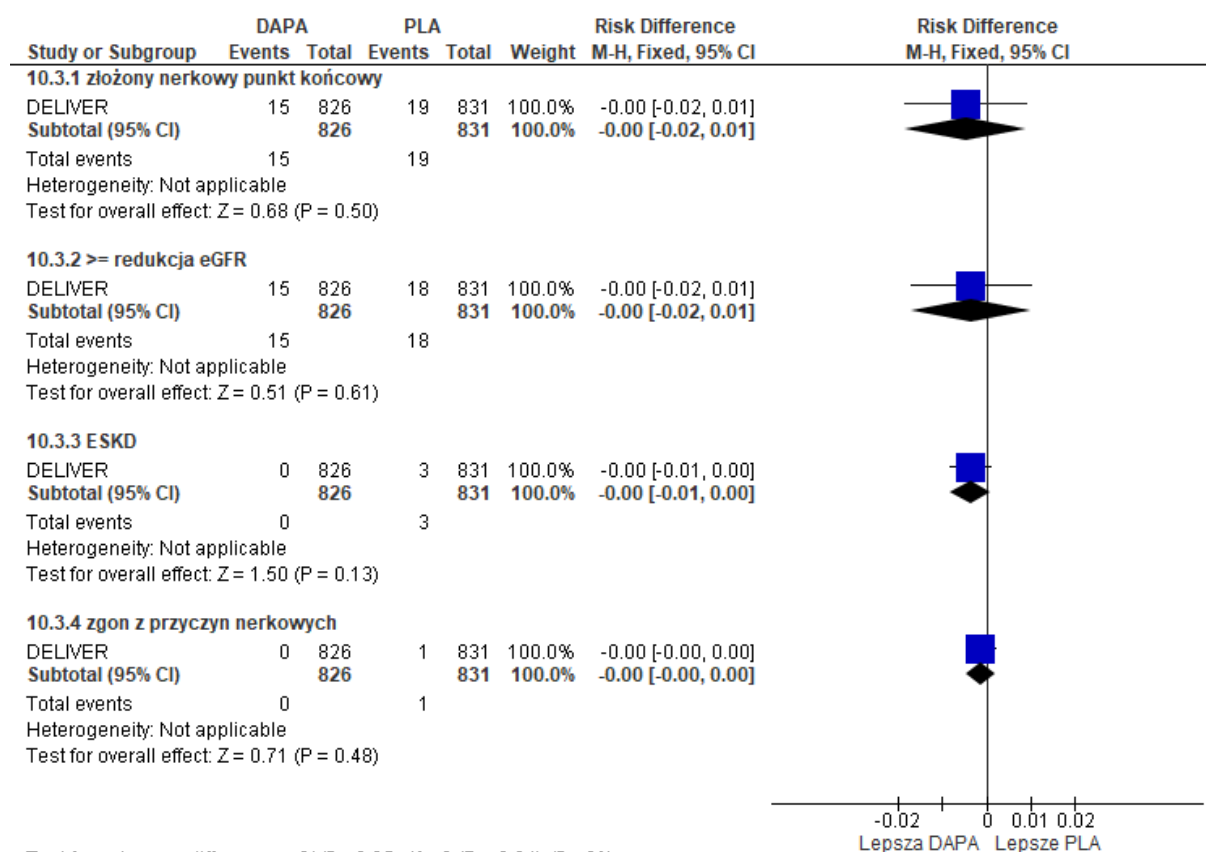
- $\geq 50\%$ spadek eGFR;
- schyłkowa niewydolność nerek;
- zgon z przyczyny nerkowej.

Tab. 118. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (trwała $\geq 50\%$ redukcja eGFR, ESKD lub zgon z przyczyn nerkowych) w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR $45 < 60$ ml/min/1,73 m².

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Złożony punkt końcowy dotyczący nerek	826/831	0,80 [0,41; 1,57]	0,79 [0,40; 1,57]	ns	-0,00 [-0,02; 0,01]	ns	na
$\geq 50\%$ spadek eGFR, n (%)	826/831	0,84 [0,42; 1,67]	0,84 [0,42; 1,67]	ns	-0,00 [-0,02; 0,01]	ns	na
Schyłkowa niewydolność nerek, n (%)	826/831	na	0,14 [0,01; 2,78]	ns	-0,00 [-0,01; 0,00]	ns	na
Zgon z przyczyny nerkowej, n (%)	826/831	na	0,33 [0,01; 8,23]	ns	-0,00 [-0,00; 0,00]	ns	na

Rys. 165. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR $45 < 60$ ml/min/1,73 m² (OR).



Rys. 166. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR 45-<60 ml/min/1,73 m² (RD).

Złożony punkt końcowy dotyczący nerek - analiza liczby zdarzeń

W grupie dapagliflozyny oraz placebo obserwowano porównywalną liczbę zdarzeń obejmujących złożony punkt końcowy dotyczący nerek oraz $\geq 50\%$ spadek eGFR na 100 pacjento-lat.

Tab. 119. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR 45-<60 ml/min/1,73 m²: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD [95%CI]*	p*	IRR [95%CI]*	p*
	DAPA	PLA				
Złożony punkt końcowy dotyczący nerek	0,8	1,1	-0,003 (-0,03; 0,02)	ns	0,73 (0,04; 12,96)	ns
$\geq 50\%$ spadek eGFR	0,8	1,0	-0,002 (-0,03; 0,02)	ns	0,80 (0,04; 15,13)	ns

*założenie o rozkładzie normalnym

8.1.3.2.3 Subpopulacja chorych z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m²

W subpopulacji pacjentów z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m² nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dapagliflozyny i placebo w częstotliwości występowania następujących punktów końcowych:

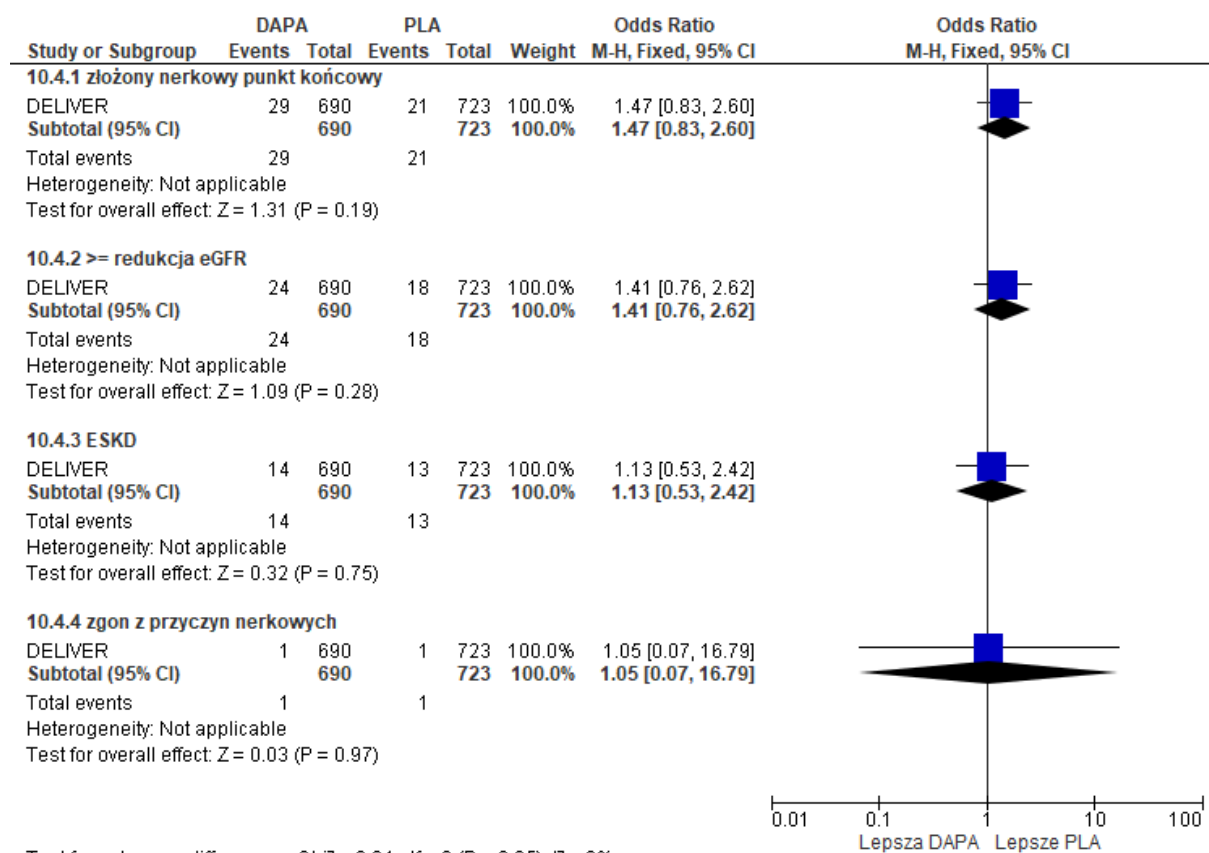
- złożony punkt końcowy dotyczący nerek;

- $\geq 50\%$ spadek eGFR;
- schyłkowa niewydolność nerek;
- zgon z przyczyny nerkowej.

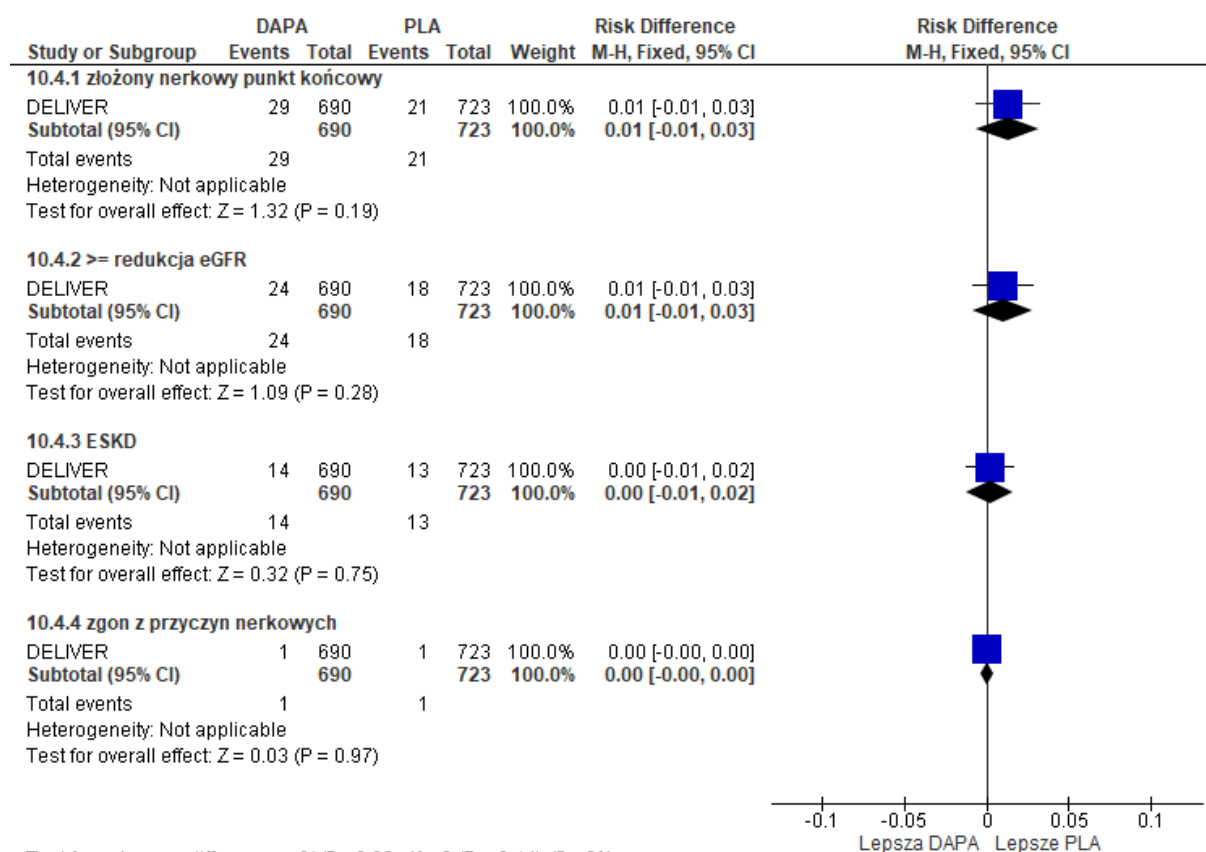
Tab. 120. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (trwała $\geq 50\%$ redukcja eGFR, ESKD lub zgon z przyczyn nerkowych) w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m².

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Złożony punkt końcowy dotyczący nerek	3131/3131	1,46 [0,83; 2,56]	1,47 [0,83; 2,60]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
$\geq 50\%$ spadek eGFR, n (%)	3131/3131	1,41 [0,76; 2,60]	1,41 [0,76; 2,62]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
Schyłkowa niewydolność nerek, n (%)	3131/3131	1,11 [0,52; 2,36]	1,13 [0,53; 2,42]	ns	0,00 [-0,01; 0,02]	ns	na
Zgon z przyczyny nerkowej, n (%)	3131/3131	na	1,05 [0,07; 16,79]	ns	0,00 [-0,00; 0,00]	ns	na

Rys. 167. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m² (OR).



Rys. 168. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m² (RD).



Złożony punkt końcowy dotyczący nerek - analiza liczby zdarzeń

W grupie dapagliflozyny oraz placebo obserwowano porównywalną liczbę zdarzeń obejmujących złożony punkt końcowy dotyczący nerek na 100 pacjento-lat.

Tab. 121. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m²: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD [95%CI]*	p*	IRR [95%CI]*	p*
	DAPA	PLA				
Złożony punkt końcowy dotyczący nerek	2,0	1,4	0,01 (-0,03; 0,04)	ns	1,43 (0,16; 12,38)	ns
≥50% spadek eGFR	1,7	1,2	0,01 (-0,03; 0,04)	ns	1,42 (0,14; 14,66)	ns
Schyłkowa niewydolność nerek	1,0	0,9	0,001 (-0,03; 0,03)	ns	1,11 (0,06; 19,17)	ns

* założenie o rozkładzie normalnym.

8.1.3.3 Złożony punkt końcowy dotyczący nerek - definicja alternatywna, nieutrzymujący się spadek eGFR: utrzymujący się $\geq 40\%$ spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyny nerkowej

Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (definicja alternatywna, nieutrzymujący się spadek eGFR) zdefiniowano jako pierwsze i nieutrzymujące się wystąpienie spadku eGFR ($\geq 40\%$, $\geq 50\%$ lub $\geq 57\%$), schyłkowego stadium niewydolności nerek (od momentu zgłoszenia zdarzenia niepożądanego lub pierwszego spadku eGFR do poziomu $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) lub zgonu z przyczyny nerkowej. Stwierdzenie występowania nieutrzymującego się spadku eGFR na odpowiednim poziomie wymagało spełnienia kryteriów danego poziomu eGFR podczas jednej wizyty lekarskiej.

Analiza skuteczności wykazała istotnie statystycznie większe o 33% ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego dotyczącego nerek (nieutrzymujący się $\geq 40\%$ spadek eGFR) w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo (HR=1,33 [95%CI: 1,08; 1,64], $p<0,05$) dla mediany okresu obserwacji 2,3 roku. W przypadku pozostałych poziomów spadku eGFR, ryzyko wystąpienia odpowiednio zdefiniowanego złożonego punktu końcowego było porównywalne w obydwu grupach:

- $\geq 50\%$ spadek eGFR: HR=1,08 [95%CI: 0,79; 1,49], $p=ns$;
- $\geq 57\%$ spadek eGFR: HR=0,90 [95%CI: 0,59; 1,39], $p=ns$.

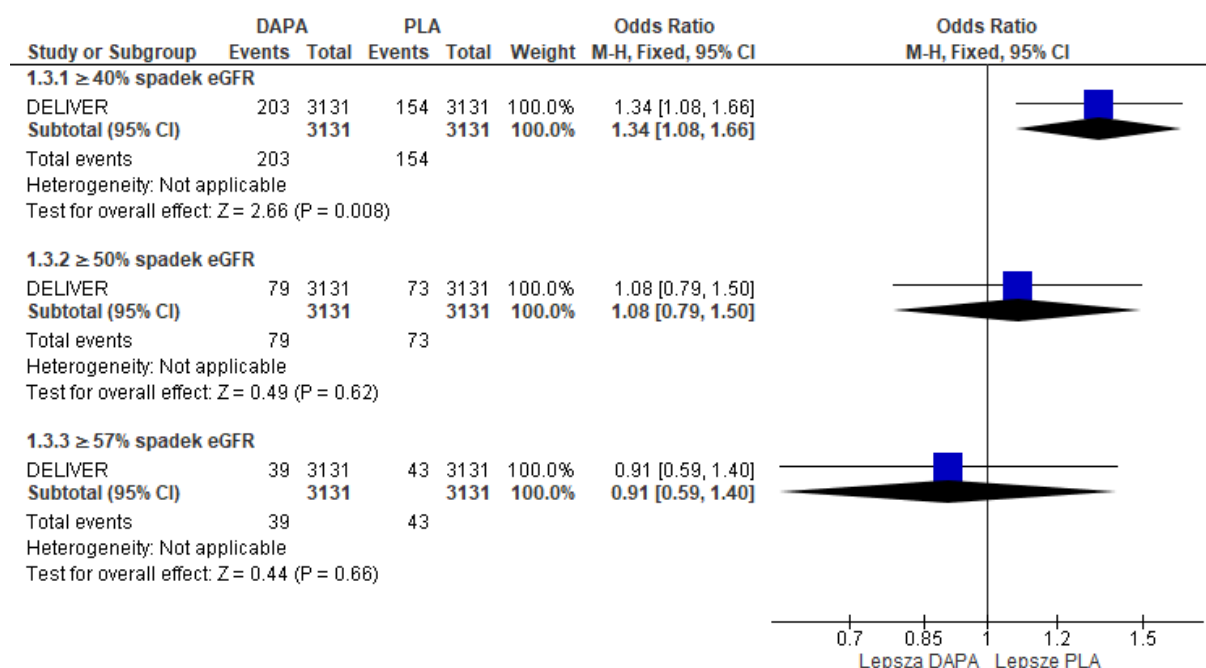
Na podstawie analizy skuteczności w badaniu DELIVER wykazano, że złożony punkt końcowy dotyczący nerek (z nieutrzymującym się $\geq 40\%$ spadkiem eGFR) występował istotnie statystycznie częściej w grupie dapagliflozyny w porównaniu do placebo (OR=1,34 [95%CI: 1,08; 1,66], $p=0,008$; RD=0,02 [95%CI: 0,004; 0,03], $p=0,008$; NNT_{2,3 roku}=64 [95%CI: 37; 240]). Dowiedziono również, że częstości występowania złożonych punktów końcowych dla pozostałych poziomów spadków eGFR były porównywalne w obydwu grupach:

- $\geq 50\%$ spadek eGFR: OR=1,08 [95%CI: 0,79; 1,50], $p=ns$; RD=0,002 [95%CI: -0,01; 0,01], $p=ns$; NNT_{2,3 roku}=na;
- $\geq 57\%$ spadek eGFR: OR=0,91 [95%CI: 0,59; 1,40], $p=ns$; RD=-0,001 [95%CI: -0,01; 0,0006], $p=ns$; NNT_{2,3 roku}=na.

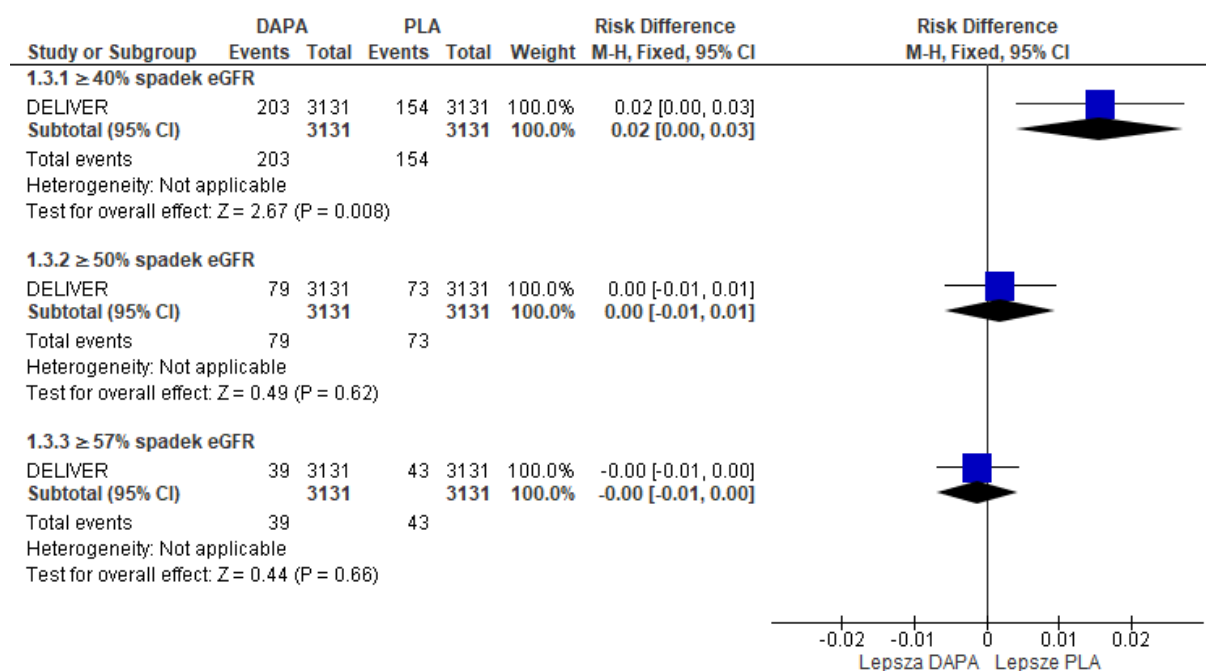
Tab. 122. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (definicja alternatywna, nieutrzymujący się spadek eGFR).

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
$\geq 40\%$ spadek eGFR	3131/ 3131	1,33 [1,08; 1,64]	1,34 [1,08; 1,66]	0,008	0,02 [0,004; 0,03]	0,008	64 [37; 240]
$\geq 50\%$ spadek eGFR	3131/ 3131	1,08 [0,79; 1,49]	1,08 [0,79; 1,50]	ns	0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
$\geq 57\%$ spadek eGFR	3131/ 3131	0,90 [0,59; 1,39]	0,91 [0,59; 1,40]	ns	-0,001 [-0,01; 0,0006]	ns	na

Rys. 169. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (definicja alternatywna, nieutrzymujący się spadek eGFR) (OR).



Rys. 170. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (definicja alternatywna, nieutrzymujący się spadek eGFR) (RD).



Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (definicja alternatywna, nieutrzymujący się spadek eGFR) - analiza liczby zdarzeń

W grupach dapagliflozyny i placebo obserwowano porównywalną liczbę zdarzeń obejmujących złożony punkt końcowy dotyczący nerek (definicja alternatywna, nieutrzymujący się spadek eGFR) na 100 pacjento-lat.

Tab. 123. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek - analiza liczby zdarzeń (definicja alternatywna, nieutrzymujący się spadek eGFR).

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD [95%CI]*	p*	IRR [95%CI]*	p*
	DAPA	PLA				
≥40% spadek eGFR	3,1	2,3	0,01 [-0,04; 0,05]	p=ns	1,35 [0,24; 7,42]	p=ns
≥50% spadek eGFR	1,2	1,1	0,001 [-0,03; 0,03]	p=ns	1,09 [0,08; 14,50]	p=ns
≥57% spadek eGFR	0,6	0,6	0,001 [-0,02; 0,02]	p=ns	1,09 [0,03; 39,07]	p=ns

*założenie o rozkładzie normalnym

8.1.3.4 Złożony punkt końcowy dotyczący nerek - definicja alternatywna, utrzymujący się spadek eGFR: nieutrzymujący się ≥40% spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyny nerkowej

Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (definicja alternatywna, utrzymujący się spadek eGFR) zdefiniowano jako pierwsze i utrzymujące się wystąpienie spadku eGFR (≥40%, ≥50% lub ≥57%), schyłkowego stadium niewydolności nerek (od momentu zgłoszenia zdarzenia niepożądanego lub pierwszego spadku eGFR do poziomu <15 ml/min/1,73 m²) lub zgonu z przyczyny nerkowej. Stwierdzenie występowania utrzymującego się spadku eGFR na odpowiednim poziomie wymagało spełnienia kryteriów danego poziomu eGFR podczas dwóch kolejnych wizyt lekarskich.

Na podstawie zidentyfikowanych danych dowiedziono, że ryzyko występowania złożonego punktu końcowego dotyczącego nerek (z utrzymującym się spadkiem eGFR) było porównywalne w grupach dapagliflozyny i placebo dla wszystkich przyjętych poziomów eGFR:

- ≥40% spadek eGFR: HR=1,06 [95%CI: 0,65; 1,75], p=ns;
- ≥50% spadek eGFR: HR=0,92 [95%CI: 0,42; 2,01], p=ns;
- ≥57% spadek eGFR: HR=0,77 [95%CI: 0,29; 2,07], p=ns.

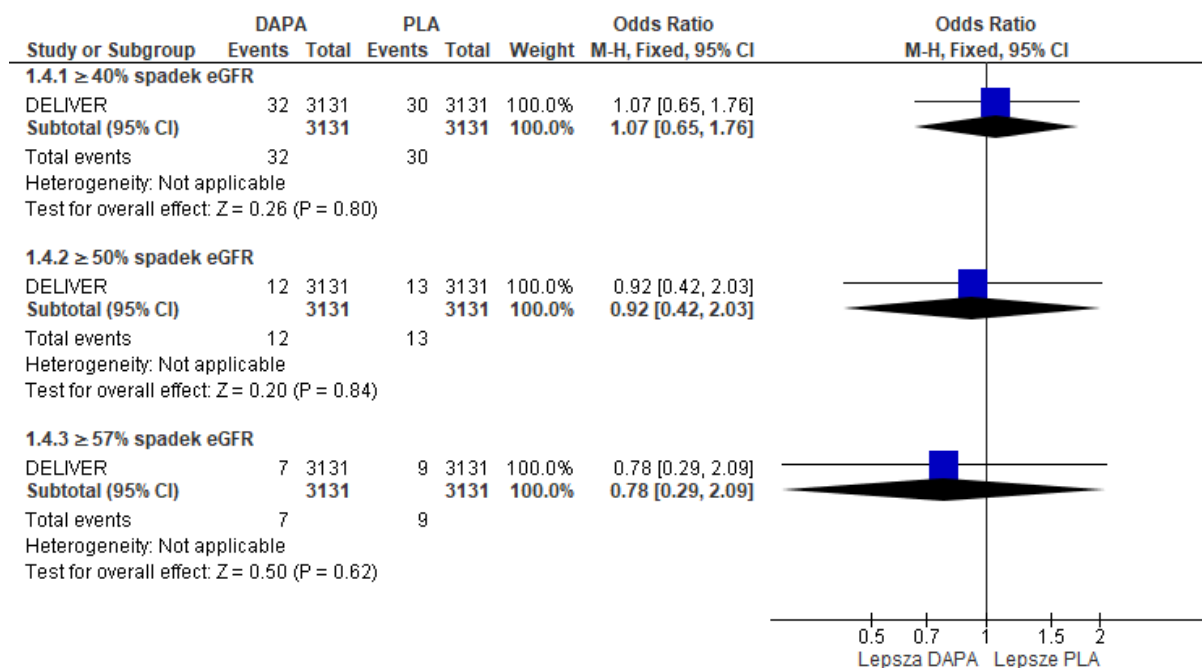
Analiza skuteczności wykazała zbliżoną częstość występowania złożonego punktu końcowego dotyczącego nerek (zgodnie z powyżej przedstawioną definicją) w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo dla poszczególnych nieutrzymujących się spadków eGFR:

- ≥40% spadek eGFR: OR=1,07 [95%CI: 0,65; 1,76], p=ns; RD=0,0006 [95%CI: -0,004; 0,01], p=ns; NNT_{2,3 roku}=na;
- ≥50% spadek eGFR: OR=0,92 [95%CI: 0,42; 2,03], p=ns; RD=-0,0003 [95%CI: -0,003; 0,003], p=ns; NNT_{2,3 roku}=na;
- ≥57% spadek eGFR: OR=0,78 [95%CI: 0,29; 2,09], p=ns; RD=-0,0006 [95%CI: -0,003; 0,002], p=ns; NNT_{2,3 roku}=na.

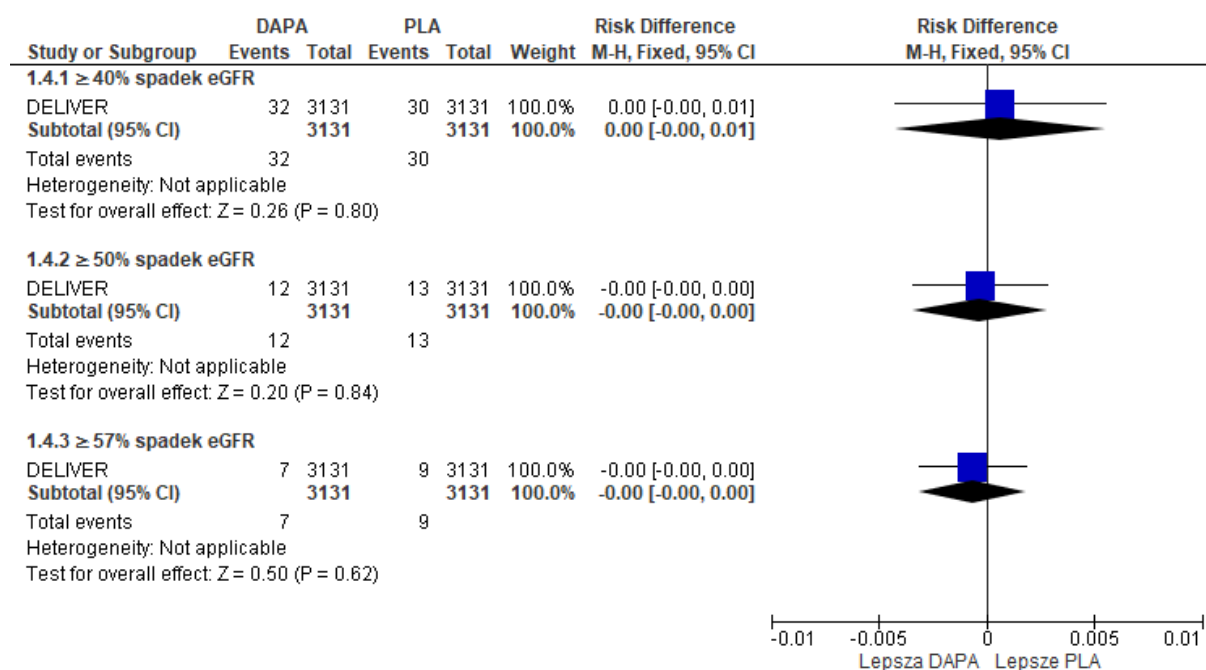
Tab. 124. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (definicja alternatywna, utrzymujący się spadek eGFR).

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
≥40% spadek eGFR	3131 / 3131	1,06 [0,65; 1,75]	1,07 [0,65; 1,76]	ns	0,0006 [-0,004; 0,01]	ns	na
≥50% spadek eGFR	3131 / 3131	0,92 [0,42; 2,01]	0,92 [0,42; 2,03]	ns	-0,0003 [-0,003; 0,003]	ns	na
≥57% spadek eGFR	3131 / 3131	0,77 [0,29; 2,07]	0,78 [0,29; 2,09]	ns	-0,0006 [-0,003; 0,002]	ns	na

Rys. 171. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (definicja alternatywna, utrzymujący się spadek eGFR) (OR).



Rys. 172. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (definicja alternatywna, utrzymujący się spadek eGFR) (RD).



Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (definicja alternatywna, utrzymujący się spadek eGFR) - analiza liczby zdarzeń

W grupie dapagliflozyny oraz placebo obserwowano porównywalną liczbę zdarzeń obejmujących złożony punkt końcowy dotyczący nerek (definicja alternatywna, utrzymujący się spadek eGFR) na 100 pacjento-lat.

Tab. 125. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek - analiza liczby zdarzeń (definicja alternatywna, utrzymujący się spadek eGFR).

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD [95%CI]*	p*	IRR [95%CI]*	p*
	DAPA	PLA				
≥40% spadek eGFR	0,5	0,4	0,001 [-0,02; 0,02]	p=ns	1,25 [0,02; 79,91]	p=ns
≥50% spadek eGFR	0,2	0,2	0,00 [-0,01; 0,01]	p=ns	1,00 [0; 491,74]	p=ns
≥57% spadek eGFR	0,1	0,1	0,00 [-0,01; 0,01]	p=ns	1,00 [0; 6407,51]	p=ns

*założenie o rozkładzie normalnym

8.1.3.5 Zmiana eGFR w czasie

8.1.3.5.1 Populacja całkowita

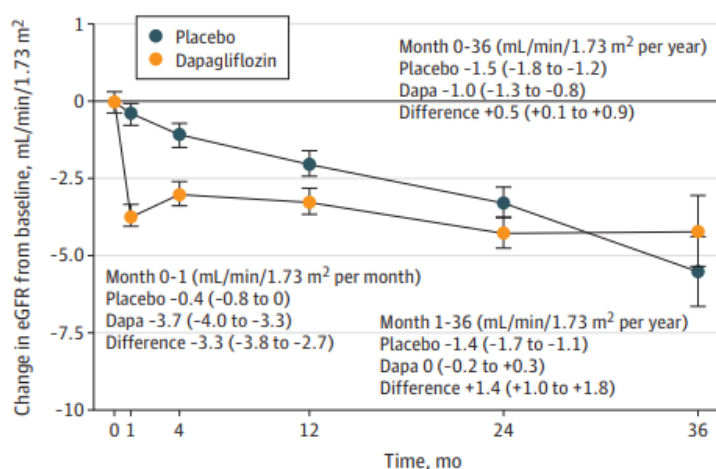
W grupie dapagliflozyny obserwowano początkowy (0-1 miesiąc terapii) ostry spadek eGFR, który był istotnie statystycznie większy niż w grupie placebo (MD=-3,3 ml/min/1,73 m² [95%CI: -3,8; -2,7], p<0,001). Po tym czasie w okresie od 1 miesiąca do końca badania obserwowano istotnie statystycznie mniejszy spadek eGFR w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo (MD=1,4 ml/min/1,73 m² [95%CI: 1,0; 1,8], p<0,001). W całym

okresie trwania badania stosowanie dapagliflozyny związane było z istotnie statystycznie mniejszym spadkiem eGFR (MD=0,5 ml/min/1,73 m² [95%CI: 0,1; 0,9], p=0,01).

Tab. 126. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Zmiana eGFR w czasie.

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
Zmiana eGFR (0-1 mies.), ml/min/1,73 m ²	3131/3131	MD=-3,3 [-3,8; -2,7]	<0,001
Zmiana eGFR (1-36 mies.), ml/min/1,73 m ²	3131/3131	MD=1,4 [1,0; 1,8]	<0,001
Zmiana eGFR (0-36 mies.), ml/min/1,73 m ²	3131/3131	MD=0,5 [0,1; 0,9]	0,01

Rys. 173. Zmiana funkcji nerek w czasie w badaniu DELIVER - zmiany w wartościach eGFR w przebiegu badania.



8.1.3.5.2 Subpopulacja chorych z wyjściowym eGFR 45-<60 ml/min/1,73 m²

W grupie dapagliflozyny obserwowano początkowy (0-1 miesiąc terapii) ostry spadek eGFR, który był istotnie statystycznie większy niż w grupie placebo (MD=-3,6 ml/min/1,73 m² [95%CI: -4,6; -2,7], p<0,05). Po tym czasie w okresie od 1 miesiąca do końca badania obserwowano istotnie statystycznie mniejszy spadek eGFR w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo (MD=1,1 ml/min/1,73 m² [95%CI: 0,4; 1,9], p<0,05). W całym okresie trwania badania nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dapagliflozyny i placebo w zmianie eGFR (MD=0,00 ml/min/1,73 m² [95%CI: -0,06; 0,07], p=ns).

Tab. 127. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Zmiana eGFR w czasie w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR 45-<60 ml/min/1,73 m².

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
Zmiana eGFR (0-36 mies.), ml/min/1,73 m ²	826/831	0,00 [-0,06; 0,07]	ns
Zmiana eGFR (0-1 mies.), ml/min/1,73 m ²	826/831	-3,6 [-4,6; -2,7]	<0,05
Zmiana eGFR (1-36 mies.), ml/min/1,73 m ²	826/831	1,1 [0,4; 1,9]	<0,05

8.1.3.5.3 Subpopulacja chorych z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m²

W grupie dapagliflozyny obserwowano początkowy (0-1 miesiąc terapii) ostry spadek eGFR, który był istotnie statystycznie większy niż w grupie placebo (MD=-3,1 ml/min/1,73 m² [95%CI: -4,0; -2,1], p<0,05). Po tym czasie w okresie od 1 miesiąca do końca badania obserwowano istotnie statystycznie mniejszy spadek eGFR w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo (MD=0,9 ml/min/1,73 m² [95%CI: 0,1; 1,7], p<0,05). W całym okresie trwania badania nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dapagliflozyny i placebo w zmianie eGFR (MD=-0,01 ml/min/1,73 m² [95%CI: -0,07; 0,06], p=ns).

Tab. 128. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Zmiana eGFR w czasie w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m².

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
Zmiana eGFR (0-36 mies.), ml/min/1,73 m ²	690/723	-0,01 [-0,07; 0,06]	ns
Zmiana eGFR (0-1 mies.), ml/min/1,73 m ²	690/723	-3,1 [-4,0; -2,1]	<0,05
Zmiana eGFR (1-36 mies.), ml/min/1,73 m ²	690/723	0,9 [0,1; 1,7]	<0,05

8.1.3.6 Bezpieczeństwo

8.1.3.6.1 Subpopulacja chorych z wyjściowym eGFR 45-<60 ml/min/1,73 m²

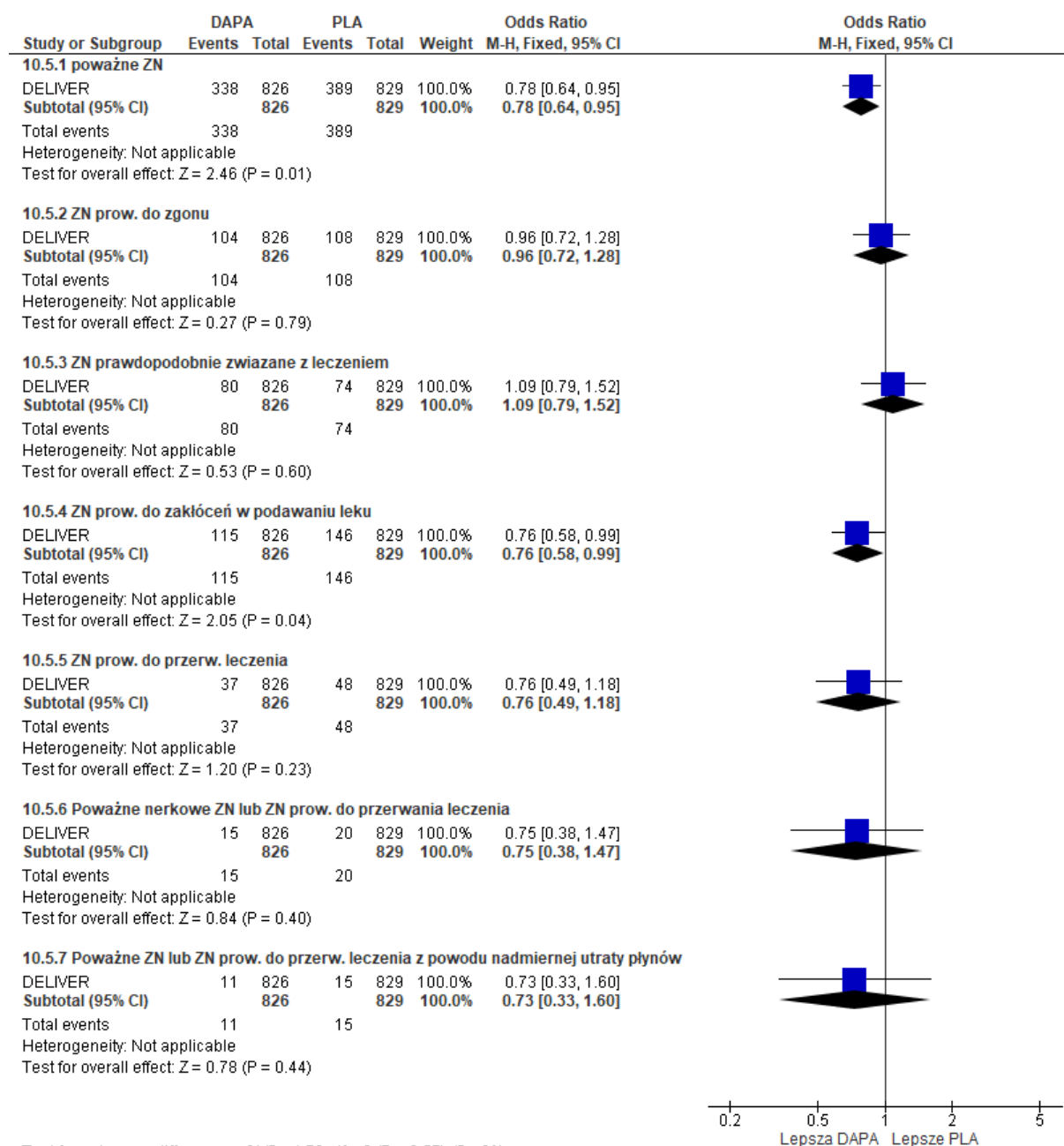
W subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR 45-<60 ml/min/1,73 m² poważne zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane powodujące zakłócenia w podawaniu leków występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio: OR=0,78 [95% CI: 0,64; 0,95], p=0,01, RD=-0,06 [95% CI: -0,11; -0,01], p=0,01, NNH=na oraz OR=0,76 [95% CI: 0,58; 0,99], p=0,04, RD=-0,04 [95% CI: -0,07; -0,00], p=0,04, NNH=na). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dapagliflozyny i placebo w częstości występowania pozostałych analizowanych punktów końcowych.

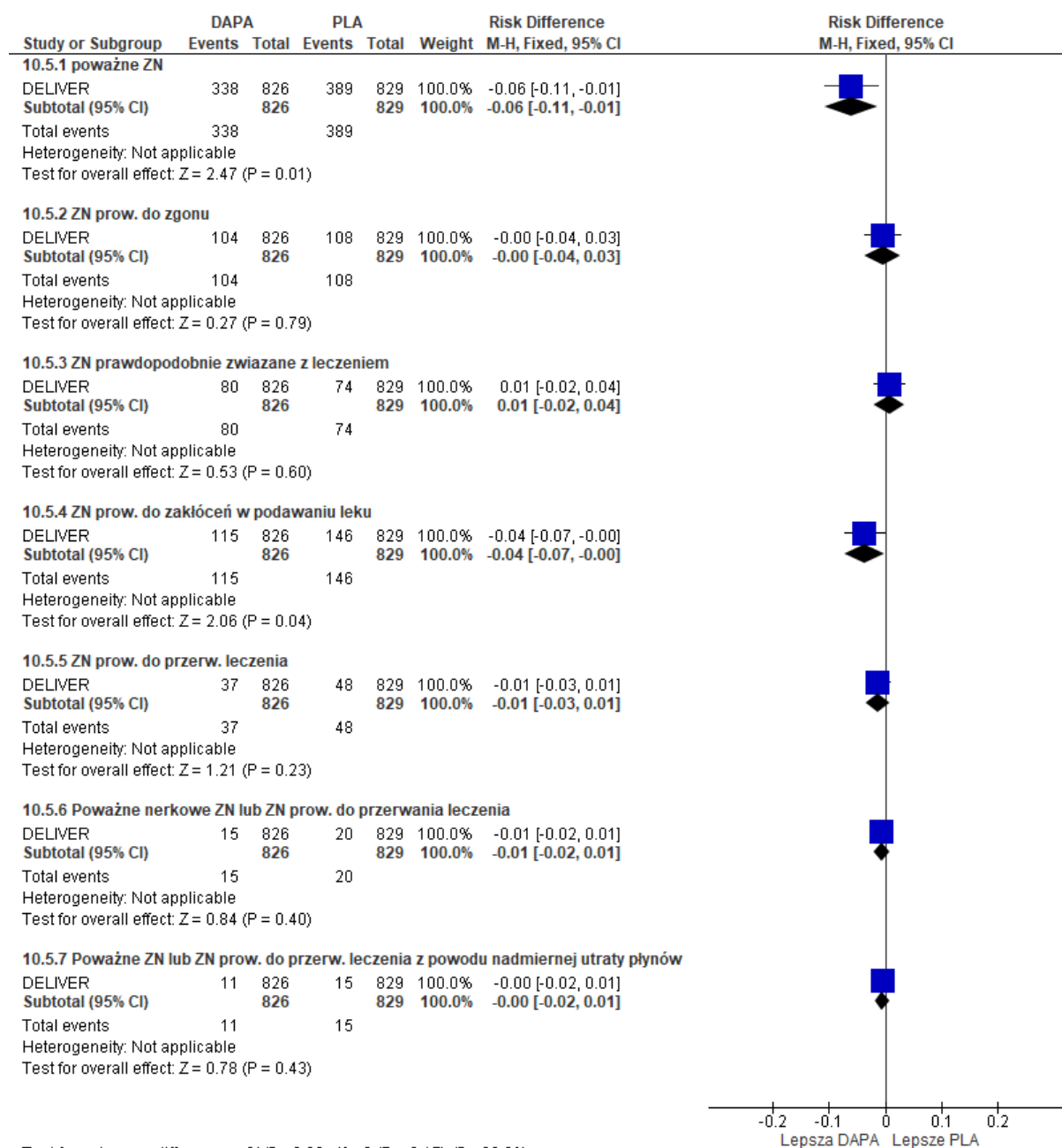
Tab. 129. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR 45-<60 ml/min/1,73 m²: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Poważne ZN	826/829	0,78 [0,64; 0,95]	0,01	-0,06 [-0,11; -0,01]	0,01	na
ZN prow. do zgonu	826/829	0,96 [0,72; 1,28]	ns	-0,004 [-0,04; 0,03]	ns	na
ZN prawdopodobnie związane z leczeniem	826/829	1,09 [0,79; 1,52]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns	na
ZN prow. do zakłóceń w podawaniu leku	826/829	0,76 [0,58; 0,99]	0,04	-0,04 [-0,07; -0,002]	0,04	na
ZN prow. do przerwania leczenia	826/829	0,76 [0,49; 1,18]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
Poważne nerkowe ZN lub ZN prow. do przerw. leczenia	826/829	0,75 [0,38; 1,47]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
Poważne ZN lub ZN prow. do przerw. leczenia z powodu nadmiernej utraty płynów	826/829	0,73 [0,33; 1,60]	ns	-0,005 [-0,02; 0,01]	ns	na
Zdiagnozowana lub prawdopodobna cukrzycowa kwasica ketonowa	826/829	nie można oszacować	ns	0,00 [-0,00; 0,00]	ns	na
Ciężka hipoglikemia	826/829	0,50 [0,05; 5,54]	ns	-0,001 [-0,01; 0,003]	ns	na
Amputacja	826/829	0,72 [0,23; 2,26]	ns	-0,002 [-0,01; 0,01]	ns	
Nerkowe zdarzenia niepożądane						
Nerkowe ZN łącznie	826/829	0,93 [0,63; 1,37]	ns	-0,005 [-0,03; 0,02]	ns	na
Ostre uszkodzenie nerek	826/829	0,93 [0,53; 1,61]	ns	-0,002 [-0,02; 0,01]	ns	na
Przewlekła choroba nerek	826/829	1,44 [0,55; 3,80]	ns	0,004 [-0,01; 0,01]	ns	na
Schyłkowa niewydolność nerek	826/829	0,33 [0,01; 8,21]	ns	-0,001 [-0,005; 0,002]	ns	na
Oliguria	826/829	nie można oszacować	ns	0,00 [-0,00; 0,00]	ns	na
Przednerkowa niewydolność nerek	826/829	3,01 [0,12; 74,11]	ns	0,001 [-0,002; 0,005]	ns	na
Niewydolność nerek	826/829	0,70 [0,27; 1,85]	ns	-0,004 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zaburzenia czynności nerek	826/829	0,94 [0,45; 1,95]	ns	-0,001 [-0,01; 0,01]	ns	na
Uszkodzenie nerek	826/829	0,33 [0,01; 8,21]	ns	-0,001 [-0,005; 0,002]	ns	na

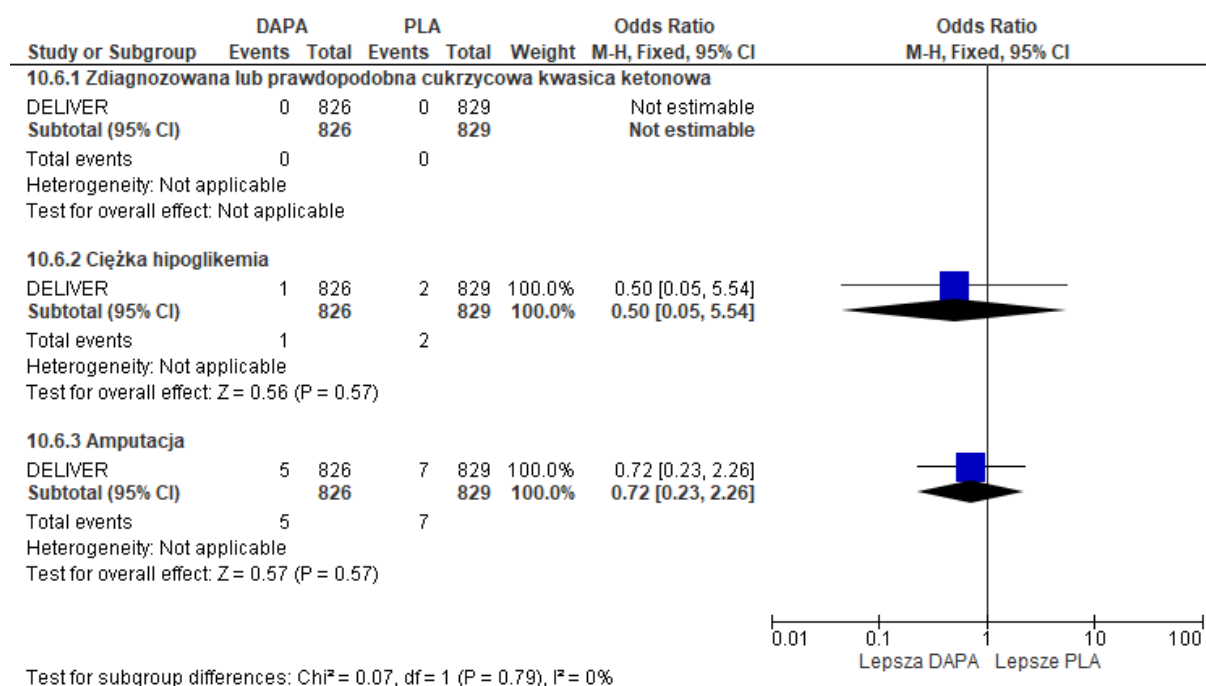
ZN - zdarzenia niepożądane.

Rys. 174. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR 45-<60 ml/min/1,73 m²: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane, cz. 1 (OR).

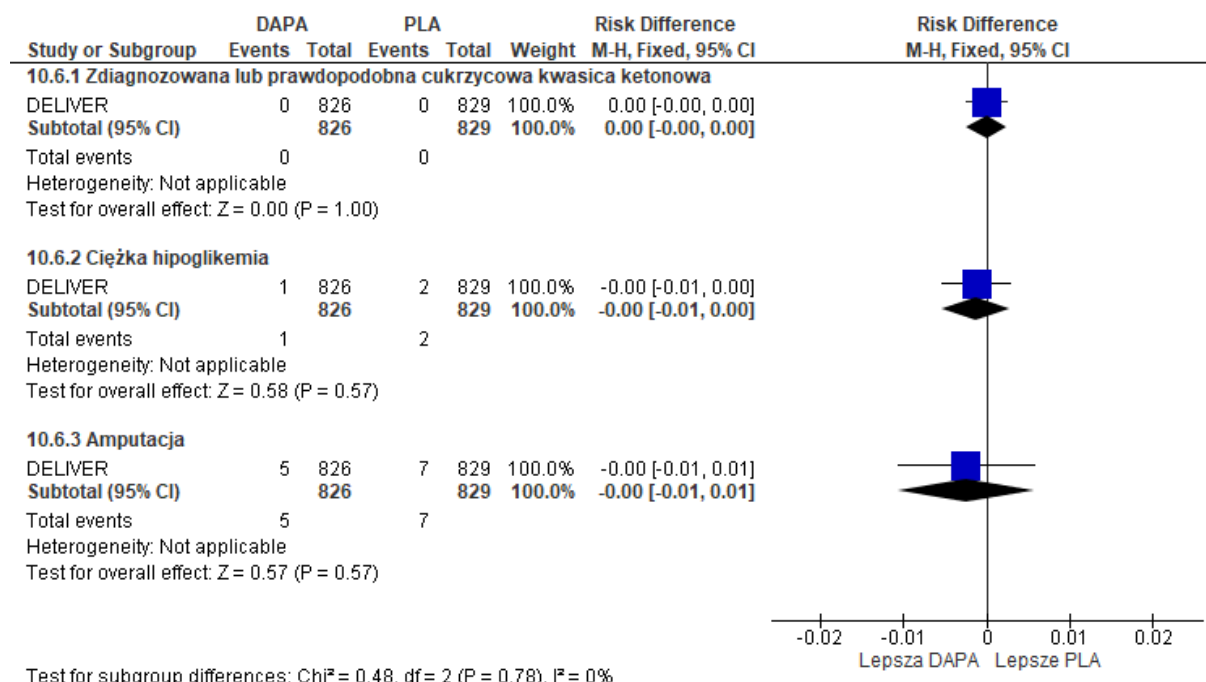


Rys. 175. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR 45-<60 ml/min/1,73 m²: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane, cz. 1 (RD).

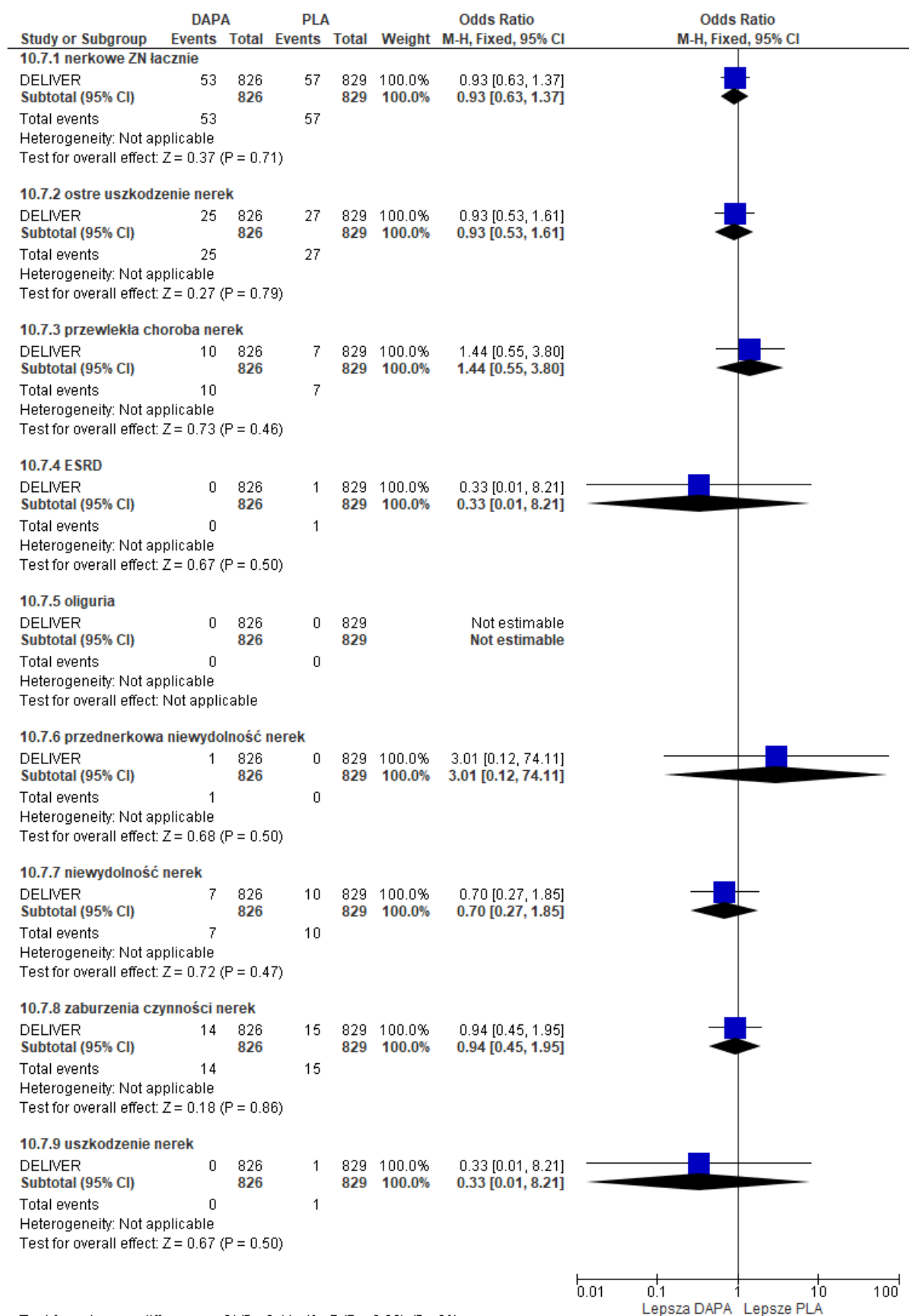
Rys. 176. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR 45-<60 ml/min/1,73 m²: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane, cz. 2 (OR).

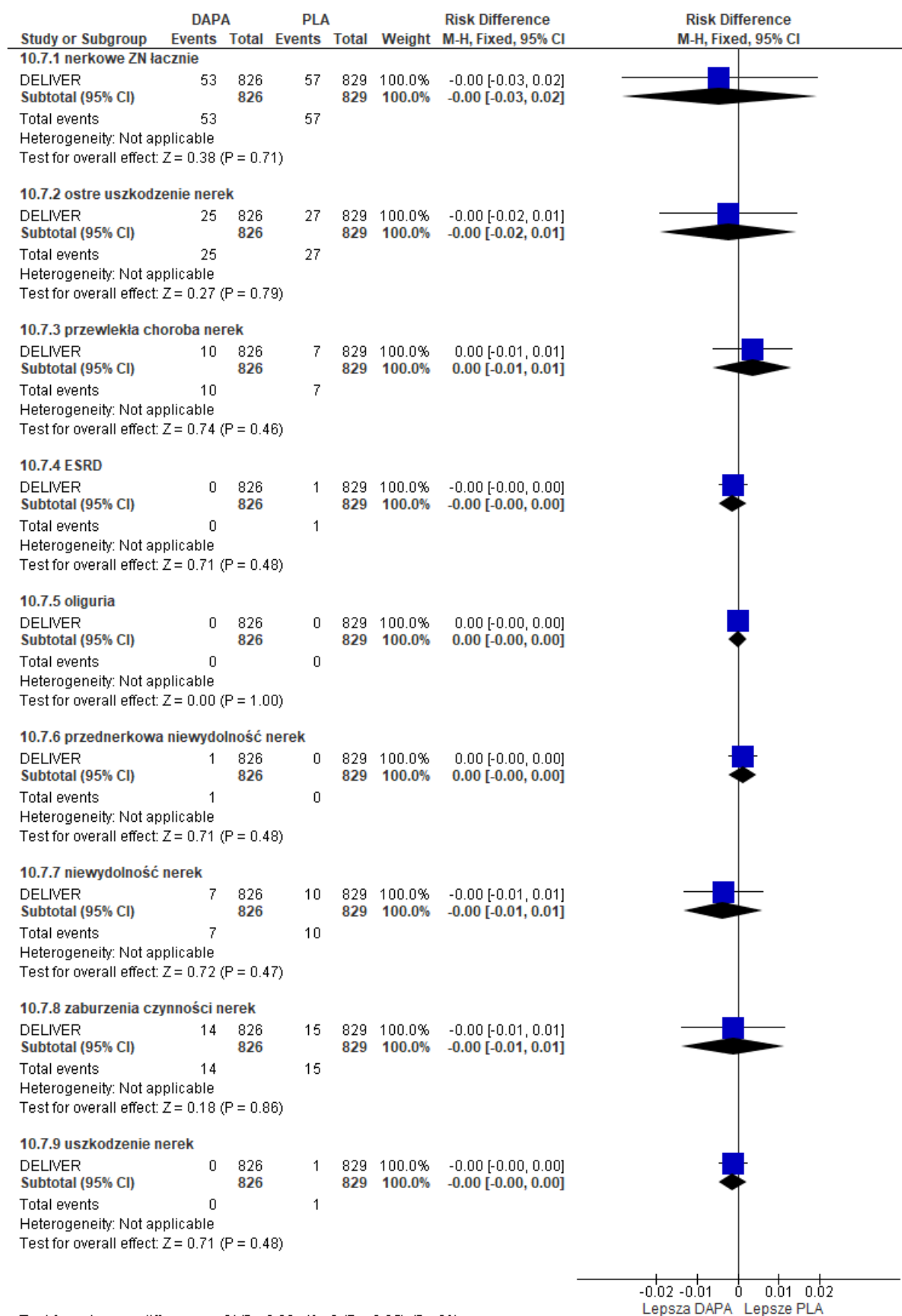


Rys. 177. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR 45-<60 ml/min/1,73 m²: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane, cz. 2 (RD).



Rys. 178. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR 45-<60 ml/min/1,73 m²: DAPA vs PLA. Nerkowe zdarzenia niepożądane (OR).



Rys. 179. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR 45-<60 ml/min/1,73 m²: DAPA vs PLA. Nerkowe zdarzenia niepożądane (RD).

8.1.3.6.2 Subpopulacja chorych z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m²

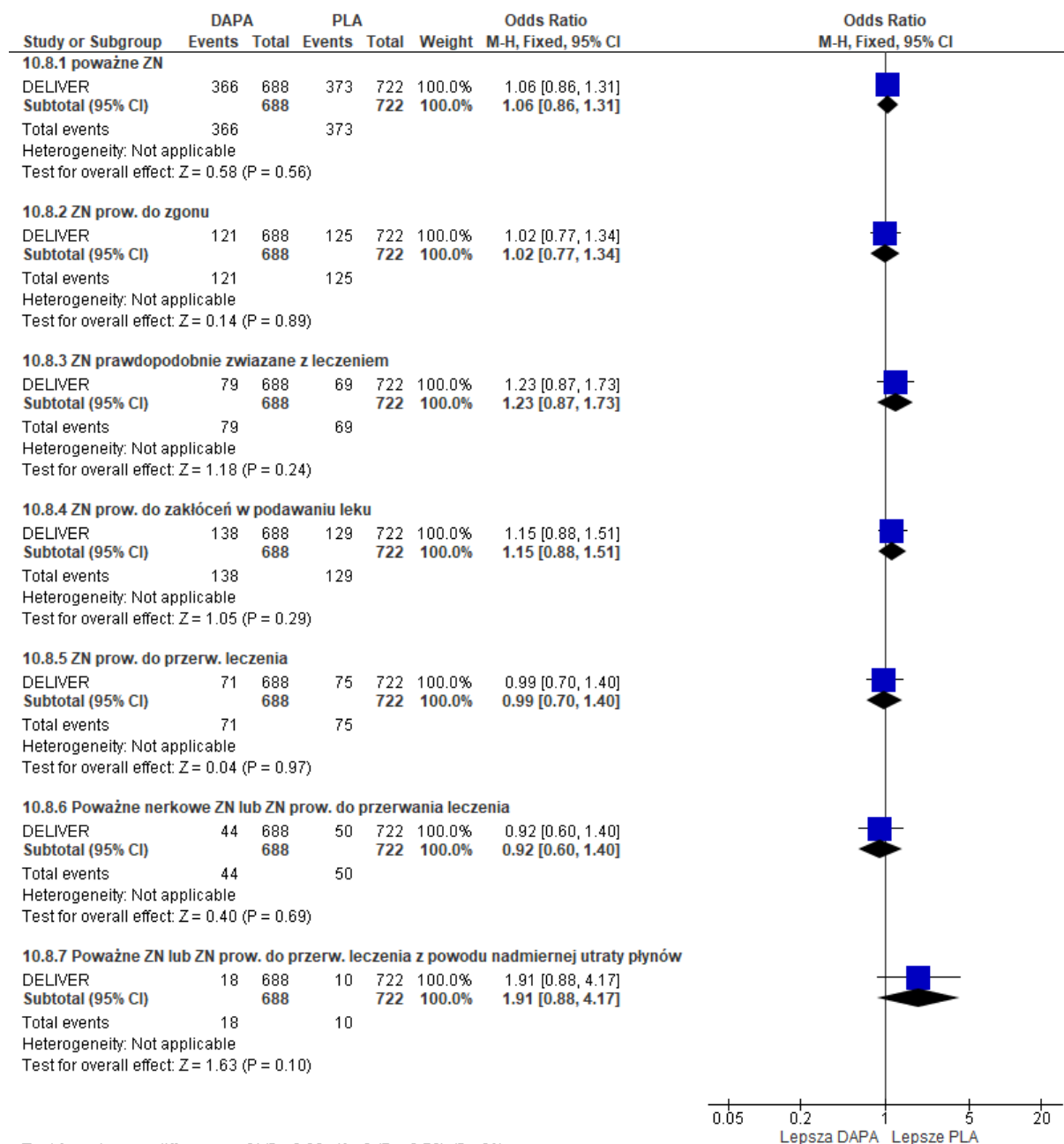
W subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m² nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dapagliflozyny i placebo w częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

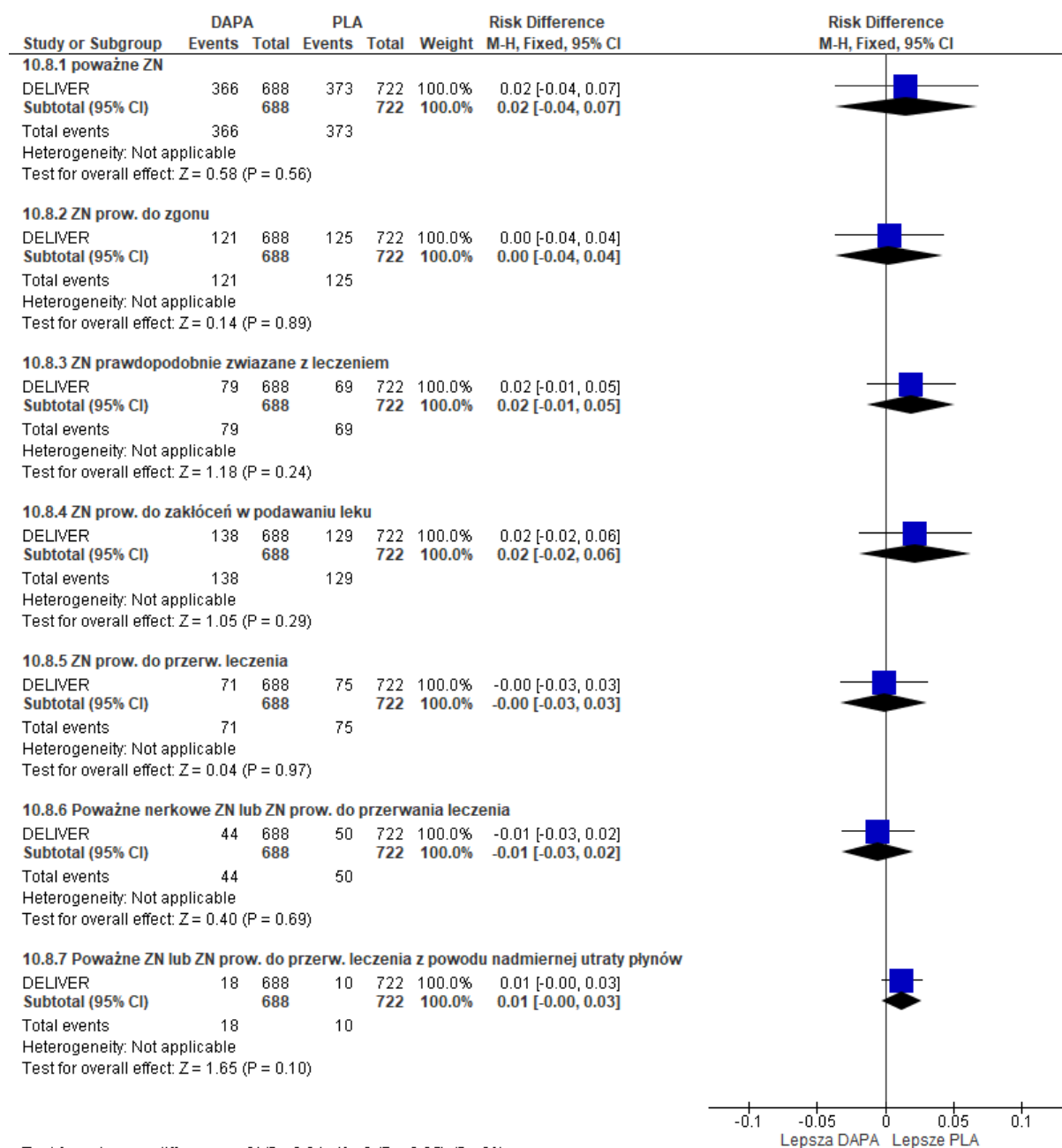
Tab. 130. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m²: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Poważne ZN	688/722	1,06 [0,86; 1,31]	ns	0,02 [-0,04; 0,07]	ns	na
ZN prow. do zgonu	688/722	1,02 [0,77; 1,34]	ns	0,003 [-0,04; 0,04]	ns	na
ZN prawdopodobnie związane z leczeniem	688/722	1,23 [0,87; 1,73]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
ZN prow. do zakłóceń w podawaniu leku	688/722	1,15 [0,88; 1,51]	ns	0,02 [-0,02; 0,06]	ns	na
ZN prow. do przerwania leczenia	688/722	0,99 [0,70; 1,40]	ns	-0,001 [-0,03; 0,03]	ns	na
Poważne nerkowe ZN lub ZN prow. do przerw. leczenia	688/722	0,92 [0,60; 1,40]	ns	-0,01 [-0,03; 0,02]	ns	na
Poważne ZN lub ZN prow. do przerw. leczenia z powodu nadmiernej utraty płynów	688/722	1,91 [0,88; 4,17]	ns	0,01 [-0,002; 0,03]	ns	na
Zdiagnozowana lub prawdopodobna cukrzycowa kwasica ketonowa	688/722	5,26 [0,25; 109,81]	ns	0,003 [-0,002; 0,01]	ns	na
Ciężka hipoglikemia	688/722	2,11 [0,38; 11,53]	ns	0,003 [-0,004; 0,01]	ns	na
Amputacja	688/722	0,84 [0,33; 2,13]	ns	-0,002 [-0,01; 0,01]	ns	
Nerkowe zdarzenia niepożądane						
Nerkowe ZN łącznie	688/722	1,01 [0,77; 1,33]	ns	0,001 [-0,04; 0,04]	ns	na
Ostre uszkodzenie nerek	688/722	0,92 [0,60; 1,40]	ns	-0,01 [-0,03; 0,02]	ns	na
Przewlekła choroba nerek	688/722	1,48 [0,88; 2,48]	ns	0,02 [-0,01; 0,04]	ns	na
Schyłkowa niewydolność nerek	688/722	1,40 [0,31; 6,29]	ns	0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
Oliguria	688/722	0,21 [0,01; 4,37]	ns	-0,003 [-0,01; 0,002]	ns	na
Przednerkowa niewydolność nerek	688/722	0,52 [0,05; 5,79]	ns	-0,001 [-0,01; 0,003]	ns	na
Niewydolność nerek	688/722	1,11 [0,59; 2,06]	ns	0,003 [-0,01; 0,02]	ns	na
Zaburzenia czynności nerek	688/722	1,09 [0,66; 1,77]	ns	0,004 [-0,02; 0,03]	ns	na
Uszkodzenie nerek	688/722	1,05 [0,07; 16,81]	ns	0,0001 [-0,004; 0,004]	ns	na

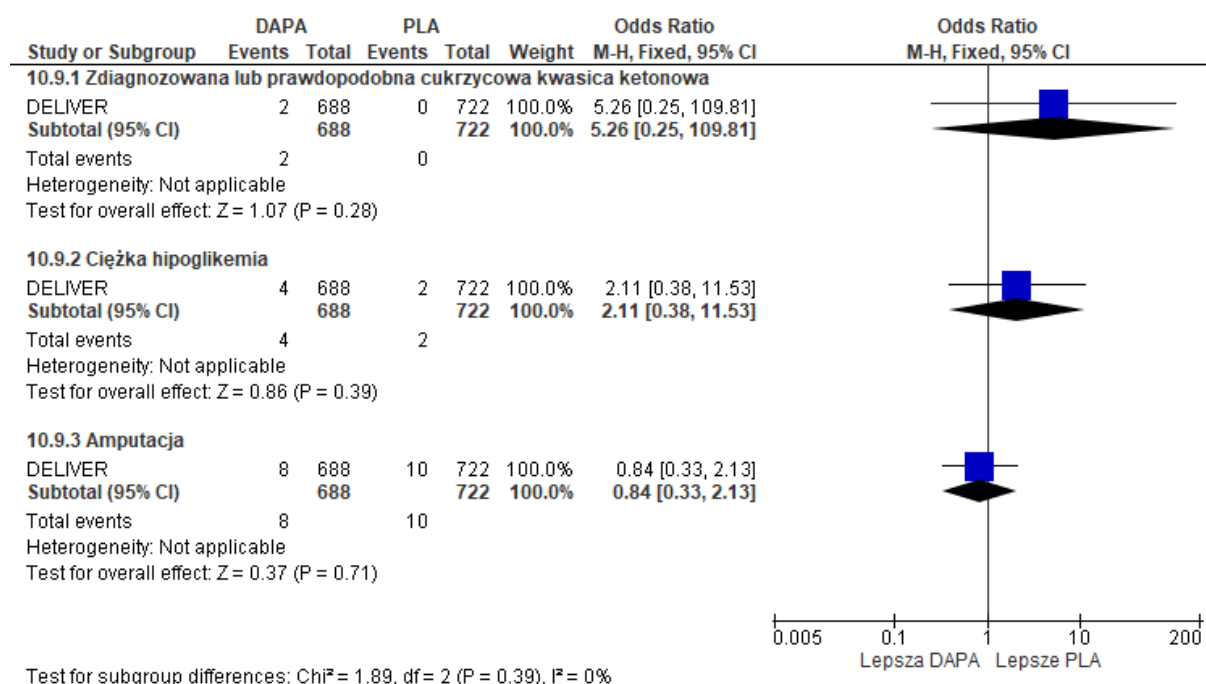
ZN - zdarzenia niepożądane.

Rys. 180. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m²: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane, cz. 1 (OR).

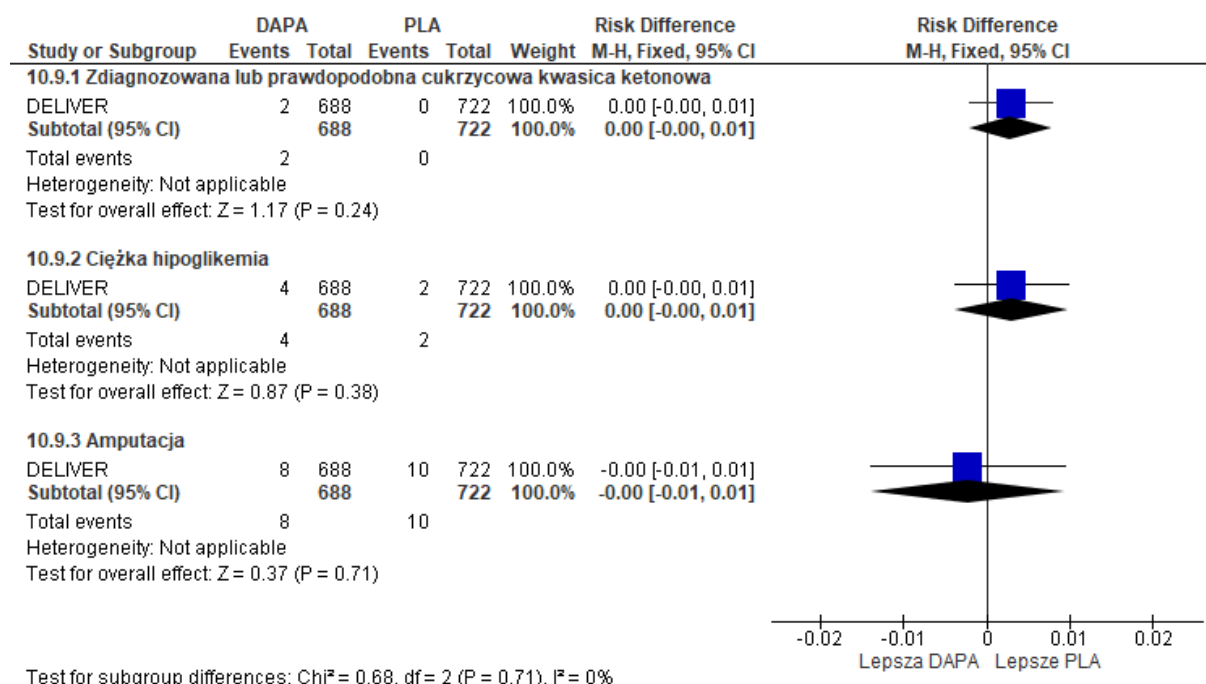


Rys. 181. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m²: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane, cz. 1 (RD).

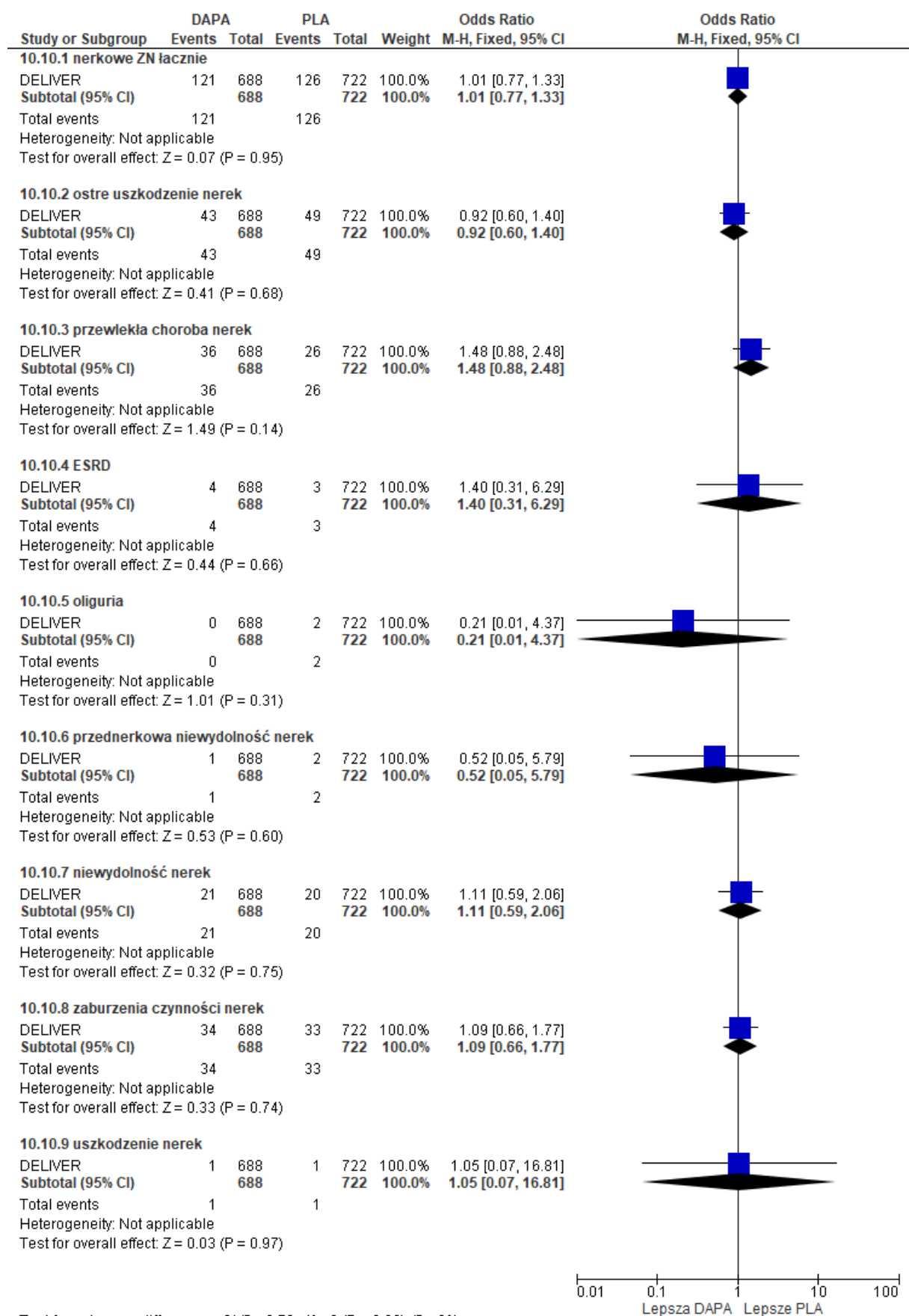
Rys. 182. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m²: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane, cz. 2 (OR).



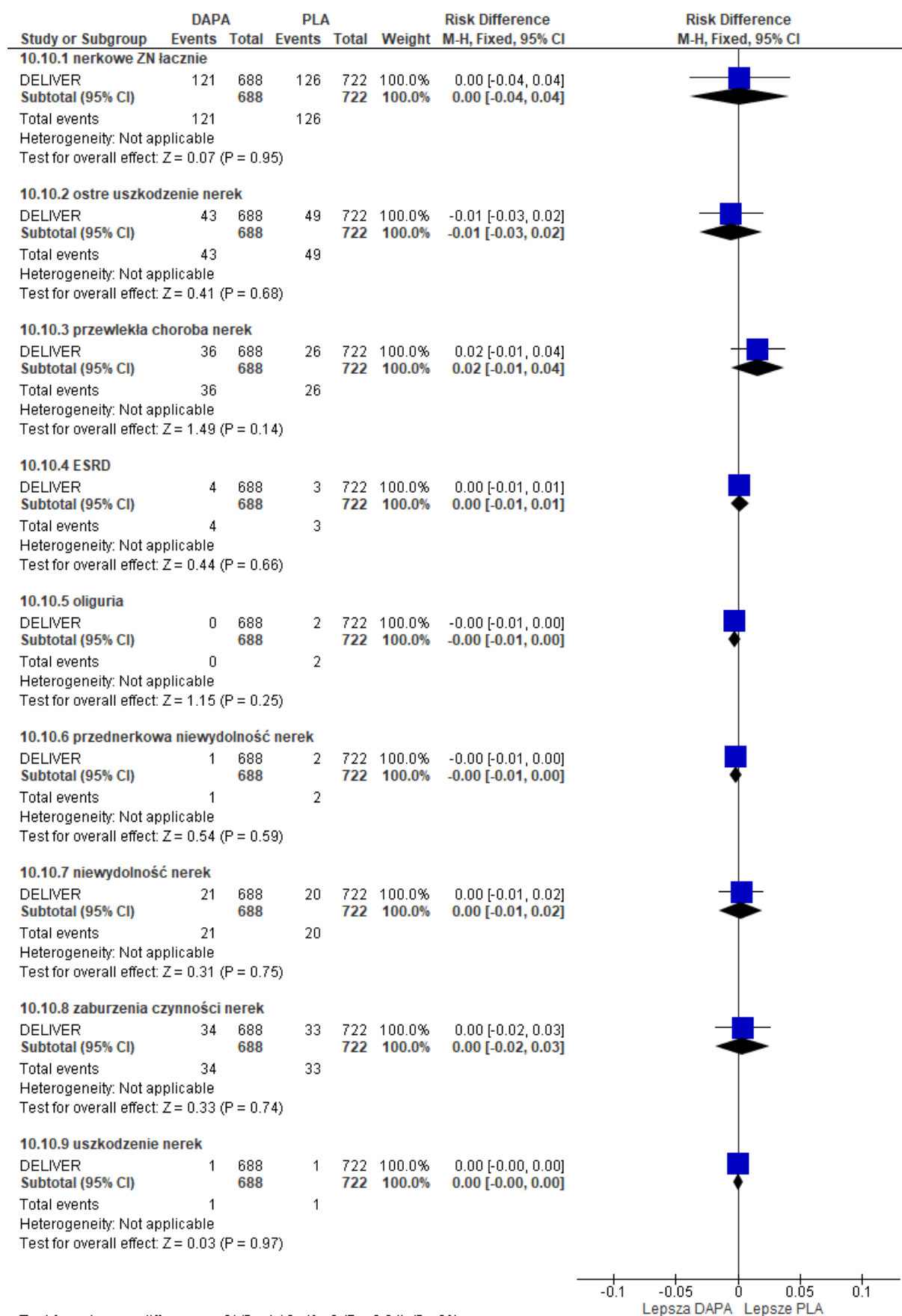
Rys. 183. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m²: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane, cz. 2 (RD).



Rys. 184. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m²: DAPA vs PLA. Nerkowe zdarzenia niepożądane (OR).



Test for subgroup differences: Chi² = 3.76, df = 8 (P = 0.88), I² = 0%

Rys. 185. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m²: DAPA vs PLA. Nerkowe zdarzenia niepożądane (RD).

8.1.4 DELIGHT

Celem badania DELIGHT³⁴ była ocena stosowania dapagliflozyny w monoterapii lub w skojarzeniu z saksagliptyną w porównaniu z placebo w populacji chorych z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek. Badanie to było randomizowanym badaniem klinicznym przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Badanie przeprowadzono w 116 ośrodkach w 9 krajach.

Do badania włączono chorych z cukrzycą typu 2 z HbA1c 7,0-11,0% (53-97 mmol/mol) i przewlekłą chorobą nerek zdefiniowaną jako ACR 30-3500 mg/g oraz eGFR 25-75 ml/min/1,73 m². Włączeni zostali chorzy, którzy stosowali stałe dawki leków obniżających stężenie glukozy i przeciwnadciśnieniowych, w tym inhibitorów ACE lub ARB, przez co najmniej 12 tygodni przed randomizacją.

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu była zmiana ACR. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: zmianę HbA1c, zmianę masy ciała, zmianę SBP i stężenia glukozy na czczo (FPG), odsetek chorych osiągających redukcję >30% ACR, odsetek chorych osiągających HbA1c<7,0% (53 mmol/mol), 24-h wydalanie glukozy i albumin z moczem, cholesterol LDL i HDL, kwas moczowy, hematokryt, odsetek pacjentów osiągających korzyść kliniczną, definiowaną jako redukcja HbA1c≥0,3% (3,3 mmol/mol), redukcja masy ciała ≥3%, redukcja SBP≥3 mm Hg w pozycji siedzącej oraz bezpieczeństwo.

W badaniu randomizowano łącznie 461 chorych, w tym 157 zostało włączonych do grupy dapagliflozyny w skojarzeniu z saksagliptyną, 151 - do grupy dapagliflozyny oraz 153 - do grupy placebo. 13 chorych (5 w grupie placebo, 6 w grupie dapagliflozyny i 2 w grupie dapagliflozyny i saksagliptyny) zostało wykluczonych z analizy z powodu problemów z integralnością danych w ośrodku.

Faza randomizowana badania trwała 24 tygodnie. Po niej następował 3-tygodniowy okres obserwacji.

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania dapagliflozyny z placebo w badaniu DELIGHT przedstawiono w poniższych tabelach i na wykresach. Szczegółowe wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych zostały opisane w publikacji z badania.

Redukcja ACR była istotnie statystycznie większa w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (MD=-21,0% [95%CI: -34,1; -5,2], p=0,011).

Stosowanie dapagliflozyny związane było z większą redukcją eGFR niż stosowanie placebo w ciągu 24-tygodniowej fazy randomizowanej badania (MD=-2,35 ml/min/1,73 m² [95%CI: -4,16; -0,53], p=0,011), jednak efekt wracał do wartości początkowej w czasie 3-tygodniowej obserwacji po zaprzestaniu leczenia.

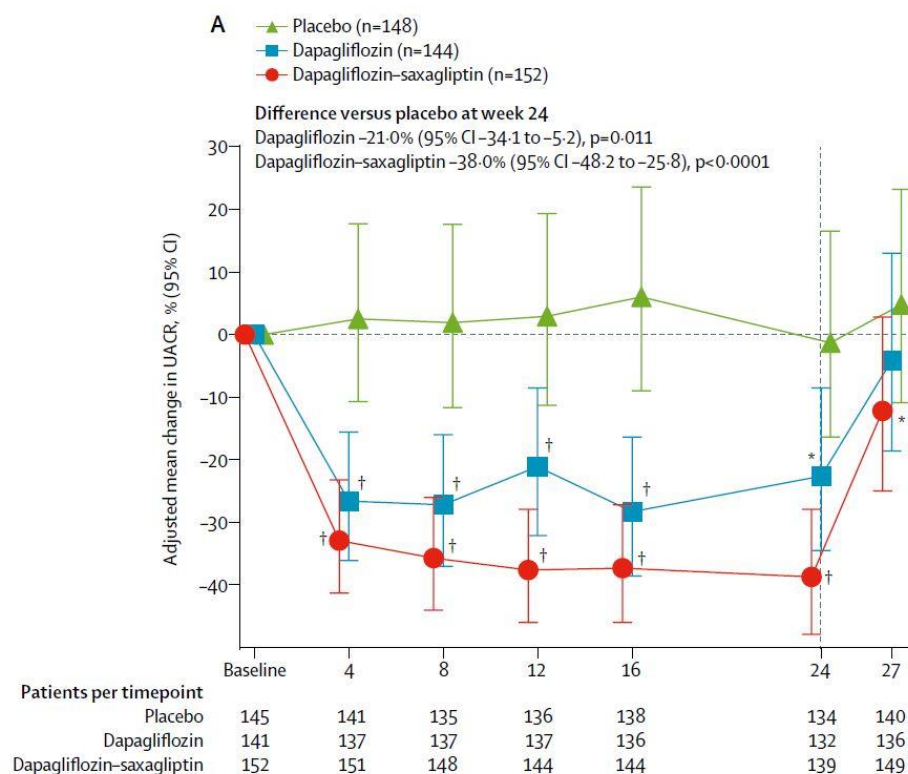
Tab. 131. Analiza skuteczności w badaniu DELIGHT: DAPA vs PLA.

Punkt końcowy	MD [95%CI]	p
Zmiana ACR, %	-21,0 [-34,1; -5,2]	0,011
Zmiana HbA1c, %	-0,16 [-0,38; 0,05]	0,142
Zmiana masy ciała, %	-0,87 [-2,17; 0,44]	0,193
Zmiana FPG, mmol/l	-0,11 [-0,76; 0,54]	0,746
Zmiana SBP, mmHg	-2,8 [-6,4; 0,8]	0,122
Zmiana eGFR, ml/min/1,73 m ²	-2,35 [-4,16; -0,53]	0,011

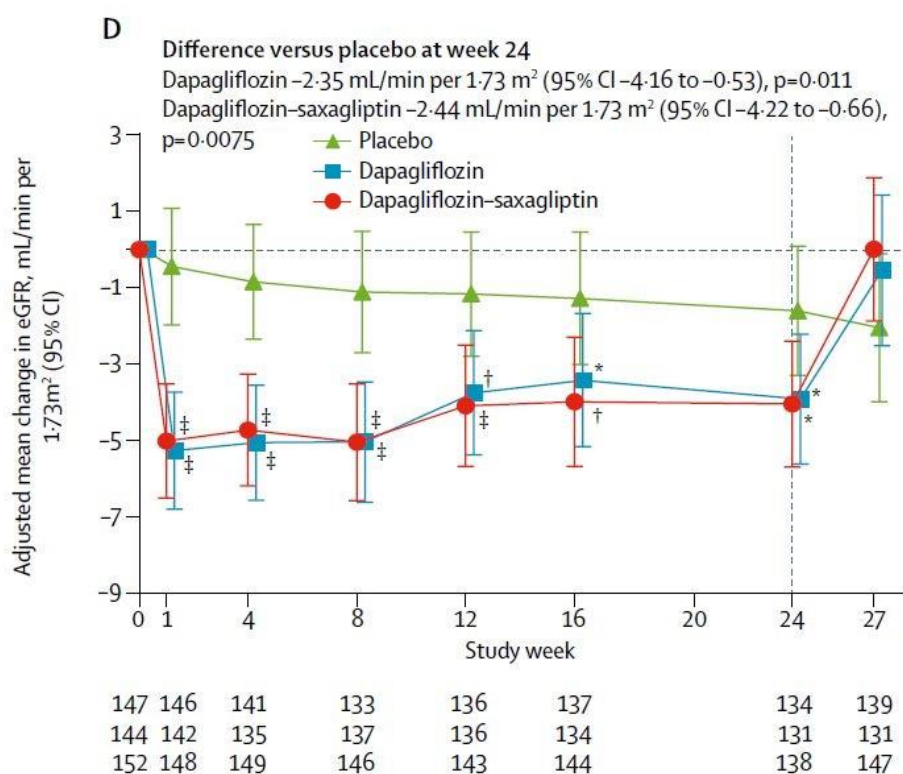
Punkt końcowy	MD [95%CI]	p
Zmiana 24-h wydalania glukozy z moczem, g/24h	44,9 [37,5; 52,3]	<0,0001
Zmiana 24-h wydalania albuminy z moczem, %	-19,9 [-35,6; -0,3]	0,047
Zmiana cholesterolu LDL, %	5,1 [-3,4; 14,4]	0,243
Zmiana cholesterolu HDL, %	4,41 [0,5; 8,5]	0,029
Zmiana stężenia kwasu moczowego, $\mu\text{mol/l}$	-5,3 [-22,8; 12,2]	0,553
Zmiana hematokrytu, %	0,03 [0,02; 0,04]	<0,0001

ACR - wskaźnik albumina/kreatynina w moczu; eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; FPG - stężenie glukozy na czczo; HbA1c - hemoglobina glikowana; HDL - lipoproteina o wysokiej gęstości; LDL - lipoproteina o niskiej gęstości; SBP - skurczowe ciśnienie krwi.

Rys. 186. Analiza skuteczności w badaniu DELIGHT: DAPA vs PLA. Zmiana ACR.



Rys. 187. Analiza skuteczności w badaniu DELIGHT: DAPA vs PLA. Zmiana eGFR.



Tab. 132. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIGHT: DAPA vs PLA.

Punkt końcowy	DAPA, N=145, n (%)	PLA, N=148, n (%)
Zdarzenia niepożądane łącznie	79 (54)	81 (55)
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	4 (3)	8 (5)
Poważne zdarzenia niepożądane	12 (8)	16 (11)
Poważne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	1 (1)	6 (4)
Hipoglikemia		
Poważna hipoglikemia	0 (0)	1 (1)
Hipoglikemia powodująca przerwanie leczenia	0 (0)	1 (1)
Duży epizod hipoglikemii*	0 (0)	0 (0)
Mały epizod hipoglikemii**	35 (24)	29 (20)
Inny epizod hipoglikemii***	19 (13)	16 (11)
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania		
Nerkowe zdarzenia niepożądane	4 (3)	6 (4)
Trwały wzrost (>1,5 razy) kreatyniny w surowicy	0 (0)	1 (1)
Zakażenie dróg moczowych	5 (3)	4 (3)
Zakażenie narządów płciowych	4 (3)	0 (0)
Zmniejszenie objętości	4 (3)	4 (3)
Amputacje	1 (1)	0 (0)
Złamania	1 (1)	2 (1)
Cukrzycowa kwasica ketonowa	1 (1)	0 (0)

Punkt końcowy	DAPA, N=145, n (%)	PLA, N=148, n (%)
Zgon	1 (1)	0 (0)

* objawowe epizody wymagające pomocy zewnętrznej z powodu poważnych zaburzeń świadomości lub zachowania (stężenie glukozy we włośniczkach lub osoczu <3 mmol/l [<54 mg/dl]) i szybkiego powrotu do zdrowia po podaniu glukozy lub glukagonu; ** objawowe epizody ze stężeniem glukozy we włośniczkach lub w osoczu <3,5 mmol/l (63 mg/dl), niezależnie od potrzeby pomocy z zewnątrz; lub bezobjawowy poziom glukozy we włośniczkach lub w osoczu poniżej 3,5 mmol/l nie kwalifikujący się jako poważny epizod; *** epizody zgłoszone przez badacza, ale niespełniające kryteriów dużej lub małej hipoglikemii.

Zgodnie z wnioskami autorów badania dapagliflozyna stosowana w skojarzeniu z inhibitorem konwertazy angiotensyny lub blokerem receptora angiotensyny II stanowi potencjalnie atrakcyjną opcję terapeutyczną powodującą spowolnienie postępu choroby nerek u chorych z cukrzycą typu 2 i umiarkowaną do ciężkiej przewlekłą chorobą nerek.

8.1.5 DERIVE

Celem badania DERIVE³⁵ była ocena stosowania dapagliflozyny w porównaniu z placebo w populacji chorych z cukrzycą typu 2 i umiarkowaną niewydolnością nerek (przewlekłą chorobą nerek w stadium 3A). Badanie to było randomizowanym badaniem klinicznym przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Badanie przeprowadzono w 88 ośrodkach w 7 krajach, w tym w Polsce.

Do badania włączono chorych z cukrzycą typu 2 z HbA1c 7,0-11,0% i przewlekłą chorobą nerek w stadium 3A z eGFR 45-59 ml/min/1,73 m², którzy stosowali stabilne leczenie zmniejszające stężenie glukozy (stabilna dieta i ćwiczenia fizyczne same lub w połączeniu z jakimkolwiek zatwierdzonym doustnym lekiem zmniejszającym stężenie glukozy, z wyjątkiem inhibitorów SGLT2 i/lub insuliny długo/pośrednio działającej lub mieszanek insulinowych).

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu była zmiana HbA1c. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: zmianę masy ciała, FPG i SBP spoczynkowego, odsetek chorych osiągających HbA1c <7,0%, zmianę stężenia albumin w moczu, ACR i stężenia kwasu moczowego na czczo, odsetek chorych otrzymujących terapie ratunkowe po niepowodzeniu utrzymania odpowiedniej kontroli glikemii oraz bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, w tym hipoglikemia).

W badaniu randomizowano łącznie 321 chorych, w tym 160 zostało włączonych do grupy dapagliflozyny oraz 160 - do grupy placebo.

Faza randomizowana badania trwała 24 tygodnie. Po niej następował 3-tygodniowy follow-up.

Wyniki skuteczności dla porównania dapagliflozyny z placebo w badaniu DERIVE przedstawiono w poniższej tabeli i na wykresach. Szczegółowe wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych zostały opisane w publikacji z badania.

Tab. 133. Analiza skuteczności w badaniu DERIVE: DAPA vs PLA.

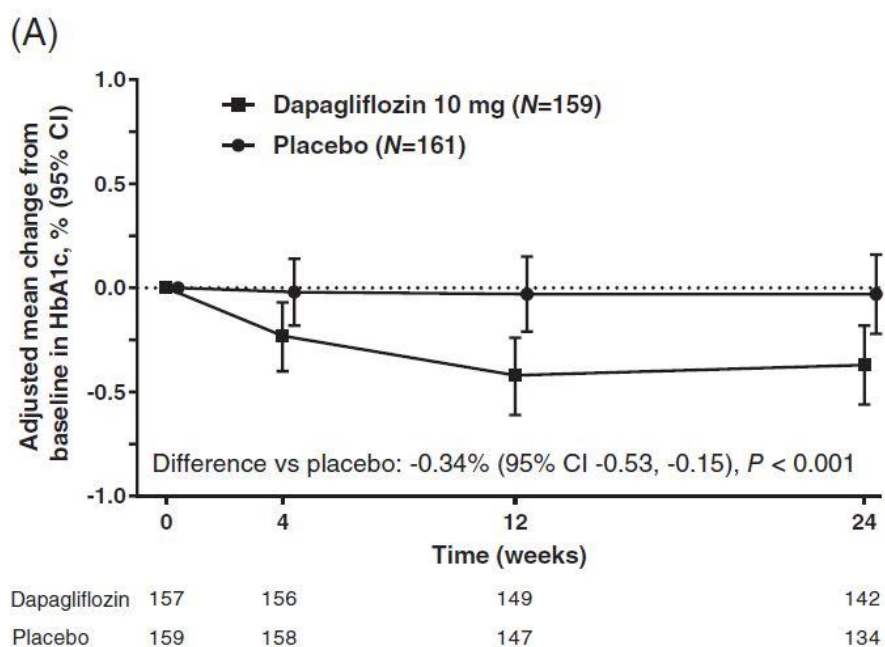
Punkt końcowy	MD [95%CI]	p
Zmiana HbA1c, %	-0,34 [-0,53; -0,15]	<0,001
Zmiana masy ciała, kg	-1,25 [-1,90; -0,59]	<0,001

Punkt końcowy	MD [95%CI]	p
Zmiana FPG, mmol/l	-0,9 [-1,5; -0,4]	0,001
Zmiana SBP, mmHg	-3,1 [-6,3; 0,0]	<0,05
Zmiana ACR, %	8,0 [-14,4; 36,3]	0,513
Zmiana stężenia kwasu moczowego w surowicy na czczo, $\mu\text{mol/l}$	-24,9 [-40,7; -9,0]	0,002
Zmiana eGFR, ml/min/1,73 m ²	-2,49 [-4,96; -0,02]	<0,05

ACR - wskaźnik albumina/kreatynina w moczu; eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; FPG - stężenie glukozy na czczo; HbA1c - hemoglobina glikowana; SBP - skurczowe ciśnienie krwi.

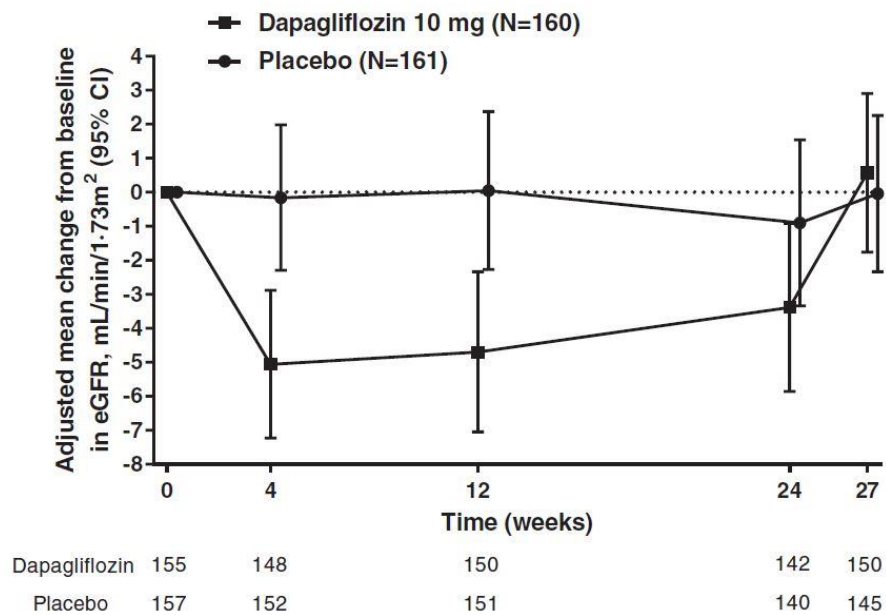
W grupie dapagliflozyny obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję HbA1c niż w grupie placebo (MD=-0,34% [95%CI: -0,53; -0,15], $p<0,001$). Odsetki chorych osiągających HbA1c<7% były zbliżone w grupach dapagliflozyny i placebo (12,1% vs 8,3%, $p=0,209$).

Rys. 188. Analiza skuteczności w badaniu DERIVE: DAPA vs PLA. Zmiana HbA1c.



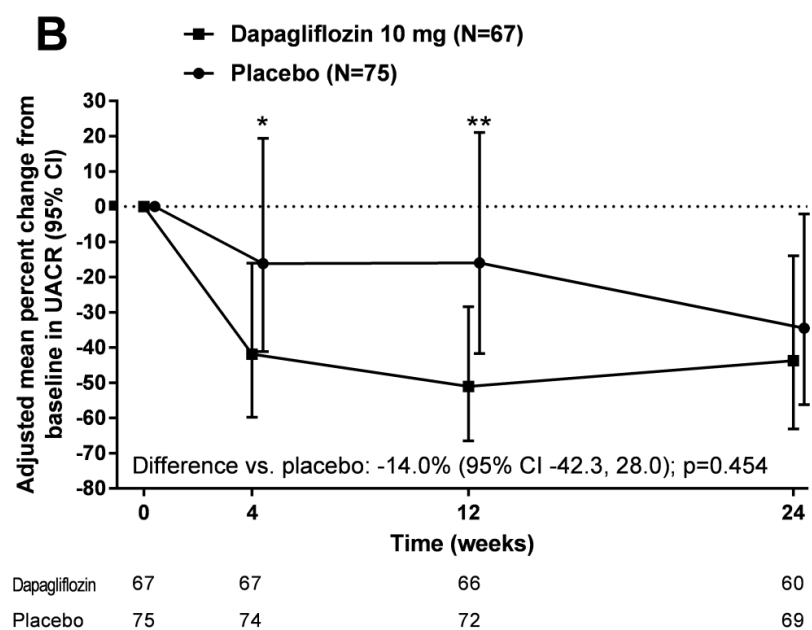
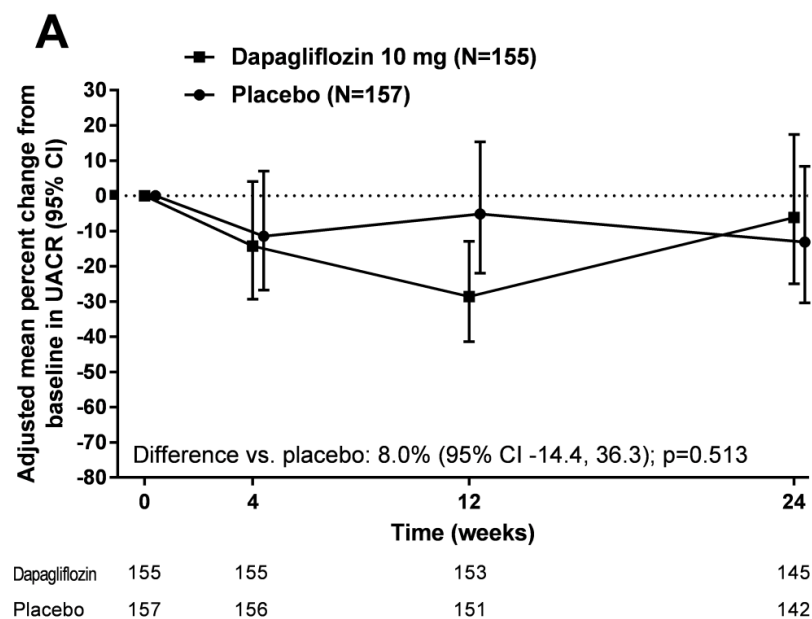
Stosowanie dapagliflozyny związane było z istotnie statystycznie większą redukcją eGFR niż stosowanie placebo (MD=-2,49 ml/min/1,73 m² [95%CI: -4,96; -0,02], $p<0,05$), jednak po 3-tygodniowej obserwacji po zakończeniu fazy randomizowanej badania eGFR w grupie dapagliflozyny wracało do wartości początkowej (różnica vs placebo: MD=0,61 ml/min/1,73 m² [95%CI: -1,59; 2,81], $p=ns$).

Rys. 189. Analiza skuteczności w badaniu DERIVE: DAPA vs PLA. Zmiana eGFR.



Stosowanie dapagliflozyny w badaniu nie było związane z redukcją ACR w porównaniu do stosowania placebo w populacji całkowitej (MD=8,0% [95%CI: -14,4; 36,3], p=0,513), jednak w subpopulacji chorych z wyjściowym ACR ≥ 30 mg/g obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję względem placebo po 4 i 12 tygodniach (odpowiednio: MD=-30,7% [95%CI: -47,3; -8,9], p=0,0009 oraz MD=-41,7% [95%CI: -57,1; -21,0], p<0,001).

Rys. 190. Analiza skuteczności w badaniu DERIVE: DAPA vs PLA. Zmiana ACR.



A - populacja wszystkich chorych randomizowanych, B - subpopulacja chorych z wyjściowym $ACR \geq 30$ mg/g.

Dapagliflozyna była dobrze tolerowana w badaniu. Zdarzenia niepożądane i poważne zdarzenia niepożądane występowały z numerycznie mniejszą częstością w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (odpowiednio: 41,9% vs 47,8% oraz 5,6% vs 8,7%). Obserwowano zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia (1,9% vs 1,9%). Wyniki bezpieczeństwa dla porównania dapagliflozyny z placebo w badaniu DERIVE przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 134. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DERIVE: DAPA vs PLA.

Punkt końcowy	DAPA, N=160, n (%)	PLA, N=161, n (%)
Zdarzenia niepożądane		

Punkt końcowy	DAPA, N=160, n (%)	PLA, N=161, n (%)
Zdarzenia niepożądane łącznie	67 (41,9)	77 (47,8)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	17 (10,6)	10 (6,2)
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	3 (1,9)	3 (1,9)
Zgon	0 (0)	0 (0)
Poważne zdarzenia niepożądane		
Poważne zdarzenia niepożądane łącznie	9 (5,6)	14 (8,7)
Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	1 (0,6)	0 (0)
Poważne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	2 (1,3)	2 (1,2)
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania		
Zakażenie narządów płciowych	3 (1,9)	2 (1,2)
Zakażenie dróg moczowych	4 (2,5)	6 (3,7)
Niedociśnienie/odwodnienie/hipowolemia	3 (1,9)	0 (0)
Zaburzenia czynności nerek/niewydolność nerek	1 (0,6)	2 (1,2)
Złamania kości	0 (0)	0 (0)
Cukrzycowa kwasica ketonowa	0 (0)	0 (0)

Hipoglikemię obserwowano u porównywalnych odsetków chorych w grupach dapagliflozyny i placebo (10,6% vs 11,2%). Wyniki badania w zakresie hipoglikemii przedstawiono szczegółowo w publikacji i erracie do publikacji.

U 1 chorego w grupie dapagliflozyny obserwowano predefiniowany punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa w postaci pogorszenia niewydolności nerek, zdefiniowany jako poziom eGFR <30 ml/min/1,73 m², ale poziom eGFR powrócił do wartości wyjściowej po przerwaniu leczenia.

Zgodnie z wnioskami autorów badania wykazano znaczną poprawę w zakresie zmiany HbA1c, masy ciała i SBP w ciągu 24 tygodni u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek w stadium 3A po zastosowaniu dapagliflozyny, bez zwiększonej częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub poważnych zdarzeń niepożądanych. Wyniki badania potwierdzają korzystny profil skuteczności do ryzyka dapagliflozyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek w stadium 3A.

8.1.6 Kohan 2014

Celem badania Kohan 2014³⁶ była długoterminowa ocena stosowania dapagliflozyny w porównaniu z placebo w populacji chorych z cukrzycą typu 2 i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Badanie to było randomizowanym badaniem klinicznym przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Badanie przeprowadzono w 111 ośrodkach w 13 krajach.

Do badania włączono chorych w wieku ≥18 lat z cukrzycą typu 2 i niewystarczającą kontrolą glikemii zdefiniowaną jako HbA1c ≥7,0 i ≤11,0% z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek z eGFR od 30 do 59 ml/min/1,73 m² oraz z BMI ≤45,0 kg/m².

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu była zmiana HbA1c po 24 tygodniach. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: zmianę FPG, masy ciała, HbA1c w innych okresach obserwacji, eGFR, ciśnienia krwi, klirensu kreatyniny, ACR i wskaźnika białko/kreatynina oraz zdarzenia niepożądane.

W badaniu randomizowano łącznie 252 chorych, w tym 85 zostało włączonych do grupy dapagliflozyny 10 mg, 83 - do grupy dapagliflozyny 5 mg oraz 84 - do grupy placebo.

Całkowity okres obserwacji chorych w badaniu wynosił 104 tygodnie. W ciągu pierwszych 24 tygodni (faza krótkoterminowa) pacjenci otrzymywali lek doraźny (dowolny zatwierdzony lek przeciwcukrzycowy z wyjątkiem metforminy), jeśli FPG >270 mg/dl (tygodnie 4-6), >240 mg/dl (tygodnie 6-12) lub >200 mg/dl (tygodnie 12-24). Pacjenci, którzy ukończyli pierwsze 24 tygodnie, zostali kwalifikowani do kontynuacji badania przez dodatkowy 28-tygodniowy (faza długoterminowa) okres i byli uprawnieni do otrzymywania leków doraźnych, jeśli HbA1c >8,0%. Pacjenci, którzy ukończyli pierwsze 52 tygodnie (faza krótkoterminowa i długoterminowa), zostali kwalifikowani do kontynuacji fazy przedłużonej (dodatkowe 52 tygodnie) i otrzymywali leki doraźne, jeśli HbA1c >7,5% (tygodnie 52-76) i >7,0% (tygodnie 76-104).

Wyniki skuteczności dla porównania dapagliflozyny 10 mg z placebo w badaniu Kohan 2014 przedstawiono w poniższej tabeli i na wykresach. Szczegółowe wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych zostały opisane w publikacji z badania.

Tab. 135. Analiza skuteczności w badaniu Kohan 2014: DAPA 10 mg vs PLA.

Punkt końcowy	DAPA 10 mg, N=85		PLA, N=84	
	n	wartość	n	wartość
HbA1c, * %				
Wartość początkowa, średnia (SD)	83	8,23 (0,98)	84	8,53 (1,28)
Zmiana po 24 tyg., średnia (SE)	65	-0,41 (0,13)	50	-0,28 (0,13)
Zmiana po 52 tyg., średnia (SE)	35	-0,34 (0,16)	13	-0,06 (0,18)
Zmiana po 104 tyg., średnia (SE)	10	-0,75 (0,22)	4	-0,67 (-0,41)
FPG, * mg/dl				
Wartość początkowa, średnia (SD)	84	165 (67)	84	150 (48)
Zmiana po 24 tyg., średnia (SE)	65	-9,29 (6,24)	50	2,53 (6,86)
Zmiana po 52 tyg., średnia (SE)	33	-16,49 (6,54)	13	-8,58 (9,00)
Zmiana po 104 tyg., średnia (SE)	10	-22,10 (8,22)	4	-18,25 (36,62)
24-h wskaźnik glukoza/kreatynina w moczu, ** g/g				
Wartość początkowa, średnia (SD)	68	5,43 (12,75)	65	7,19 (23,15)
Zmiana po 24 tyg., średnia (SE)	63	24,78 (16,46)	63	-2,20 (23,40)
Zmiana po 52 tyg., średnia (SE)	38	21,74 (17,47)	34	-5,01 (25,07)
Zmiana po 104 tyg., średnia (SE)	38	21,97 (20,08)	36	-4,81 (30,03)
Masa ciała, *** kg				
Wartość początkowa, średnia (SD)	85	93,3 (17,3)	84	89,6 (20,1)
Zmiana po 24 tyg., średnia (SE)	69	-1,72 (0,44)	63	0,68 (0,45)
Zmiana po 52 tyg., średnia (SE)	64	-1,75 (0,56)	51	1,10 (0,60)
Zmiana po 104 tyg., średnia (SE)	51	-1,10 (0,74)	42	2,63 (0,79)
eGFR, ml/min/1,73 m²				

Punkt końcowy	DAPA 10 mg, N=85		PLA, N=84	
	n	wartość	n	wartość
Wartość początkowa, średnia (SD)	85	43,9 (10,6)	84	45,6 (10,0)
Zmiana po 24 tyg., średnia (SE)	69	-4,80 (0,82)	62	-0,25 (0,92)
Zmiana po 52 tyg., średnia (SE)	63	-4,46 (0,97)	49	-2,58 (1,16)
Zmiana po 104 tyg., średnia (SE)	50	-3,50 (1,02)	42	-2,38 (1,01)
Klirens kreatyniny, ml/min				
Wartość początkowa, średnia (SD)	85	59,9 (17,8)	84	60,4 (17,3)
Zmiana po 24 tyg., średnia (SE)	69	-7,38 (0,97)	62	0,03 (1,11)
Zmiana po 52 tyg., średnia (SE)	63	-7,27 (1,23)	49	-2,56 (1,31)
Zmiana po 104 tyg., średnia (SE)	50	-6,32 (1,22)	42	-2,35 (1,27)
ACR, mg/g				
Wartość początkowa, średnia (SD)	85	401 (785)	84	478 (1193)
Zmiana po 104 tyg., średnia (SE)	85	-11,69 (148,6)	84	69,7 (80,1)

ACR - wskaźnik albumina/kreatynina w moczu; eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; FPG - stężenie glukozy na czczo; HbA1c - hemoglobina glikowana.

* analiza powtarzanych pomiarów z wykluczeniem danych po zastosowaniu leczenia ratunkowego;

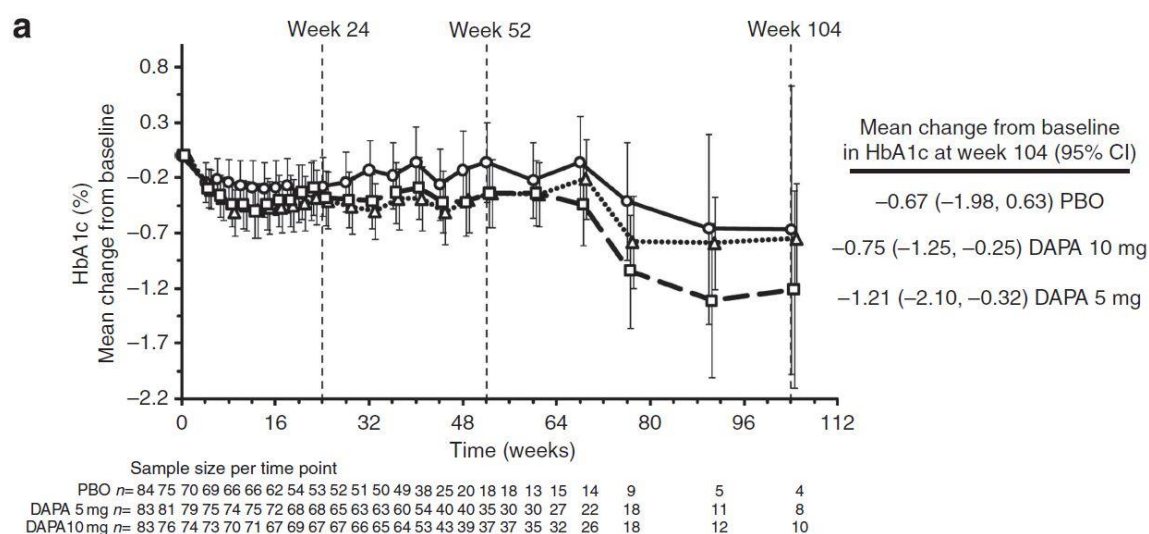
** statystyka opisowa z uwzględnieniem danych po zastosowaniu leczenia ratunkowego;

*** analiza powtarzanych pomiarów z uwzględnieniem danych po zastosowaniu leczenia ratunkowego.

W populacji chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek pierwszorzędowy punkt końcowy, średnia zmiana HbA1c, nie różniła się w sposób istotny statystycznie w grupach dapagliflozyny 10 mg i placebo, zarówno po 24 tygodniach (DAPA 10 mg: -0,44 [SE: 0,17] vs PLA: -0,32 [SE: 0,17], $p=0,435$), jak i po 104 tygodniach obserwacji (DAPA 10 mg: -0,75 [95%CI: -1,25; -0,25] vs PLA: -0,67 [95%CI: -1,98; 0,63]).

Analiza *post-hoc* według wyjściowego stadium przewlekłej choroby nerek wykazała większą redukcję HbA1c i FPG od wizyty początkowej do 24 tygodnia dla dapagliflozyny w porównaniu z placebo w stadium 3A ($eGFR \geq 45$ i < 60 ml/min/1,73m²) niż dla stopnia 3B ($eGFR \geq 30$ i < 45 ml/min/1,73m²).

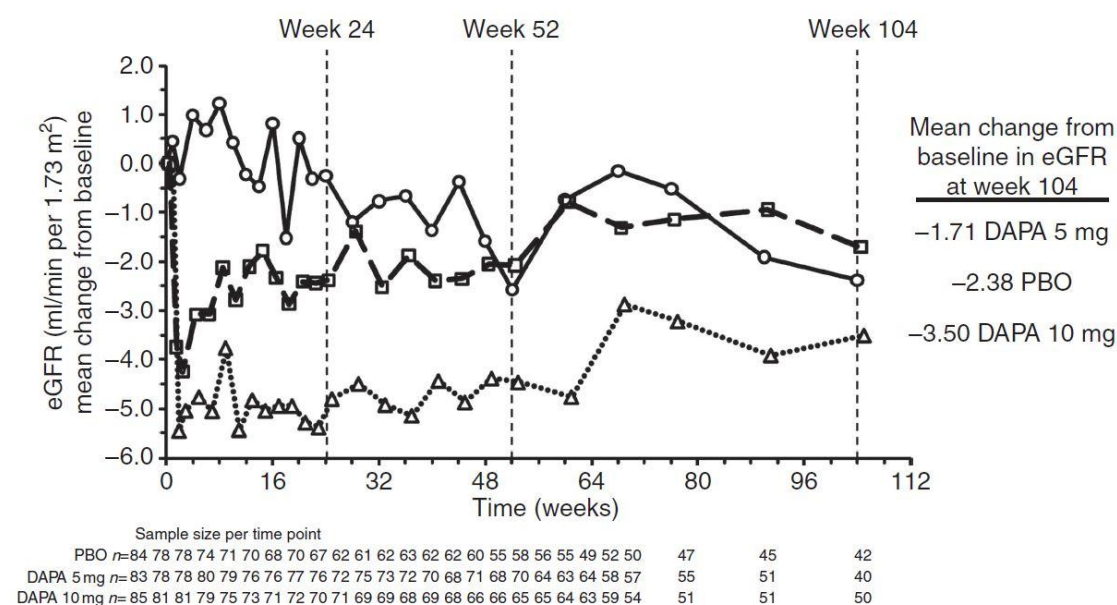
Rys. 191. Analiza skuteczności w badaniu Kohan 2014: DAPA 10 mg vs PLA. Zmiana HbA1c.



PLA - kółko, linia ciągła; DAPA 5 mg - kwadrat, linia przerywana; DAPA 10 mg - trójkąt, linia kropkowana.

W badaniu wykazano, że redukcja eGFR była większa w grupie dapagliflozyny 10 mg niż w grupie placebo w początkowej fazie badania i osiągała zbliżone wartości po 104 tygodniach (-3,50 ml/min/1,73m² vs -2,38 ml/min/1,73m²).

Rys. 192. Analiza skuteczności w badaniu Kohan 2014: DAPA 10 mg vs PLA. Zmiana eGFR.



PLA - kółko, linia ciągła; DAPA 5 mg - kwadrat, linia przerywana; DAPA 10 mg - trójkąt, linia kropkowana.

Odsetki pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane były zbliżone w grupach dapagliflozyny i placebo. U większego odsetka pacjentów w grupie placebo niż w grupie dapagliflozyny wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. W ciągu 104 tygodni leczenia zgłoszono dziesięć zgonów: 5 w grupie placebo (1 - urazowe uszkodzenie mózgu, 2 - ostry zawał mięśnia sercowego, 1 - ostra niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego i niewydolność nerek, oraz 1 - ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego), 2 w grupie dapagliflozyny 5 mg (oba z zawałem mięśnia sercowego i zatrzymaniem krążenia) i 3 w grupie dapagliflozyny 10 mg (po 1 - zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca i posocznica). Odsetek pacjentów z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi w trakcie 104-tygodniowego okresu leczenia był podobny w grupach dapagliflozyny i placebo. Wyniki bezpieczeństwa dla porównania dapagliflozyny 10 mg z placebo w badaniu Kohan 2014 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 136. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Kohan 2014: DAPA 10 mg vs PLA.

Punkt końcowy	DAPA 10 mg, N=85, n (%)	PLA, N=84, n (%)
Zdarzenia niepożądane	77 (90,6)	77 (91,7)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	41 (48,2)	39 (46,4)
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	11 (12,9)	22 (26,2)
Poważne zdarzenia niepożądane	26 (30,6)	26 (31,0)

Punkt końcowy	DAPA 10 mg, N=85, n (%)	PLA, N=84, n (%)
Zgon	3 (3,5)	5 (6,0)
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania		
Podejrzenie infekcji dróg moczowych	12 (14,1)	12 (14,3)
Podejrzenie infekcji narządów płciowych	7 (8,2)	3 (3,6)
Zaburzenia lub niewydolność nerek łącznie	8 (9,4)	6 (7,1)
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	5 (5,9)	3 (3,6)
Zaburzenia czynności nerek	2 (2,4)	0 (0)
Przewlekła niewydolność nerek	1 (1,2)	1 (1,2)
Niewydolność nerek	0 (0)	1 (1,2)
Ostra niewydolność nerek	0 (0)	1 (1,2)
Niedociśnienie/odwodnienie/hipowolemia	11 (12,9)	5 (6,0)
Złamania	8 (9,4)	0 (0)
Nadciśnienie	5 (5,9)	6 (7,1)
Nagła potrzeba oddawania moczu	2 (2,4)	0 (0)
Hiperkaliemia	8 (9,4)	13 (15,5)
Hipoglikemia	33 (38,8)	43 (51,2)
Duży epizod hipoglikemii	2 (2,4)	4 (4,8)

Zgodnie z wnioskami autorów badania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek stosowanie dapagliflozyny nie było związane z poprawą kontroli glikemii, ale powodowało zmniejszenie masy ciała i ciśnienia krwi.

8.1.7 DIAMOND

Celem badania **DIAMOND**³⁷ była ocena stosowania dapagliflozyny w porównaniu z placebo w populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek bez cukrzycy. Badanie to było randomizowanym badaniem klinicznym przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupami naprzemiennymi (*crossover*). Badanie przeprowadzono w 6 ośrodkach w Kanadzie, Malesji i Holandii.

Do badania włączono dorosłych pacjentów w wieku 18-75 lat z przewlekłą chorobą nerek, z 24-godzinnym wydalaniem białka w moczu większym niż 500 mg i mniejszym lub równym 3500 mg oraz eGFR wynoszącym co najmniej 25 ml/min/1,73 m². Chorzy stosowali stałe dawki inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub blokerów receptora angiotensyny przez co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją. Wykluczono chorych z cukrzycą typu 1 i 2.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu była zmiana 24-h proteinurii. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: zmianę GFR, masy ciała, SBP i DBP, zmianę biomarkerów neurohormonalnych, 24-h albuminurii, wskaźnika proteina/kreatynina, ACR, FPG, HbA1c oraz zmianę stężenia hemoglobiny, hematokrytu, stężenia potasu, wapnia, fosforanów, białka oraz cholesterolu LDL i HDL, a także zdarzenia niepożądane.

W badaniu randomizowano łącznie 53 chorych, w tym 27 zostało włączonych do grupy przyjmujących najpierw dapagliflozynę, a następnie placebo, oraz 26 - do grupy przyjmujących najpierw placebo, a następnie dapagliflozynę. 1 pacjent przerwał badanie

podczas pierwszego okresu leczenia dapagliflozyną i nie rozpoczął okresu leczenia placebo, a więc nie został uwzględniony w ocenie dla grupy placebo.

Chorzy przyjmowali leczenie (dapagliflozynę lub placebo) przez 6 tygodni, po czym następował 6-tygodniowy okres wmywania i zmiana leczenia na kolejne (placebo lub dapagliflozynę).

Wyniki skuteczności dla porównania dapagliflozyny z placebo w badaniu DIAMOND przedstawiono w poniższej tabeli i na wykresach. Szczegółowe wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych zostały opisane w publikacji z badania.

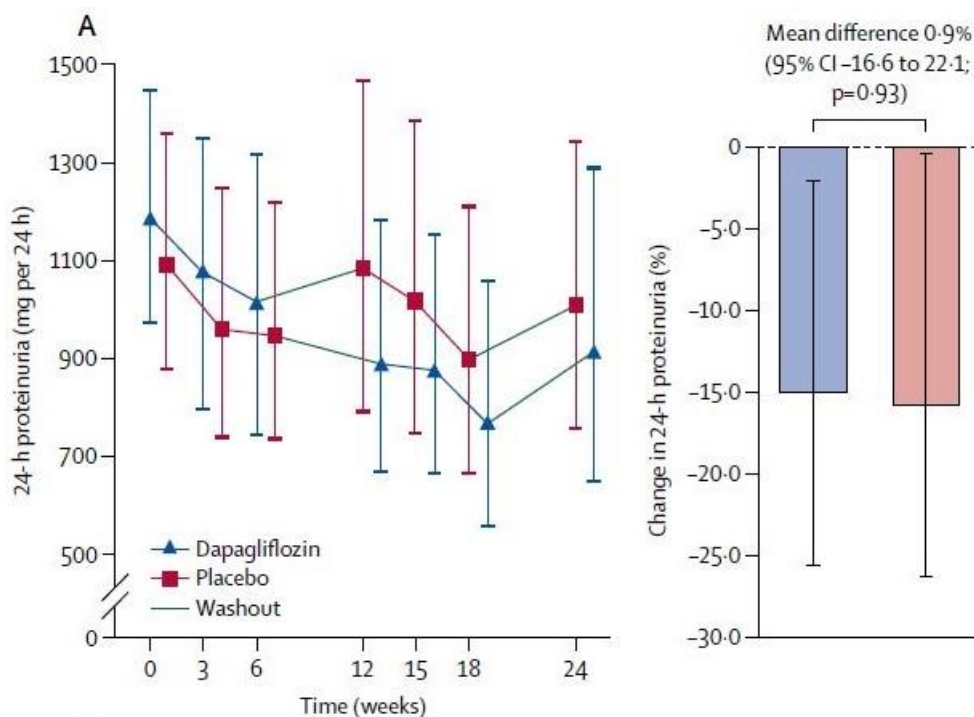
Tab. 137. Analiza skuteczności w badaniu DIAMOND: DAPA vs PLA.

Punkt końcowy	MD [95%CI]	p
Zmiana 24-h proteinurii, mg/24h, %	0,9 [-16,6; 22,1]	0,93
Zmiana 24-h albuminurii, mg/24h, %	-11,8 [-30,4; 12,0]	0,30
Zmiana wskaźnika proteina/kreatynina, mg/mmol, %	-6,1 [-21,7; 12,5]	0,49
Zmiana ACR, mg/mmol, %	-17,0 [-33,2; 3,4]	0,095
Zmiana GFR, ml/min/1,73 m ²	-6,6 [-9,0; -4,2]	<0,0001
Zmiana SBP, mmHg	-3,6 [-7,6; 0,4]	0,078
Zmiana masy ciała, kg	-1,5 [-3,0; -0,03]	0,046
Zmiana HbA1c, %	0,02 [-0,08; 0,12]	0,71

ACR - wskaźnik albumina/kreatynina w moczu; GFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; FPG - stężenie glukozy na czczo; HbA1c - hemoglobina glikowana; SBP - skurczowe ciśnienie krwi.

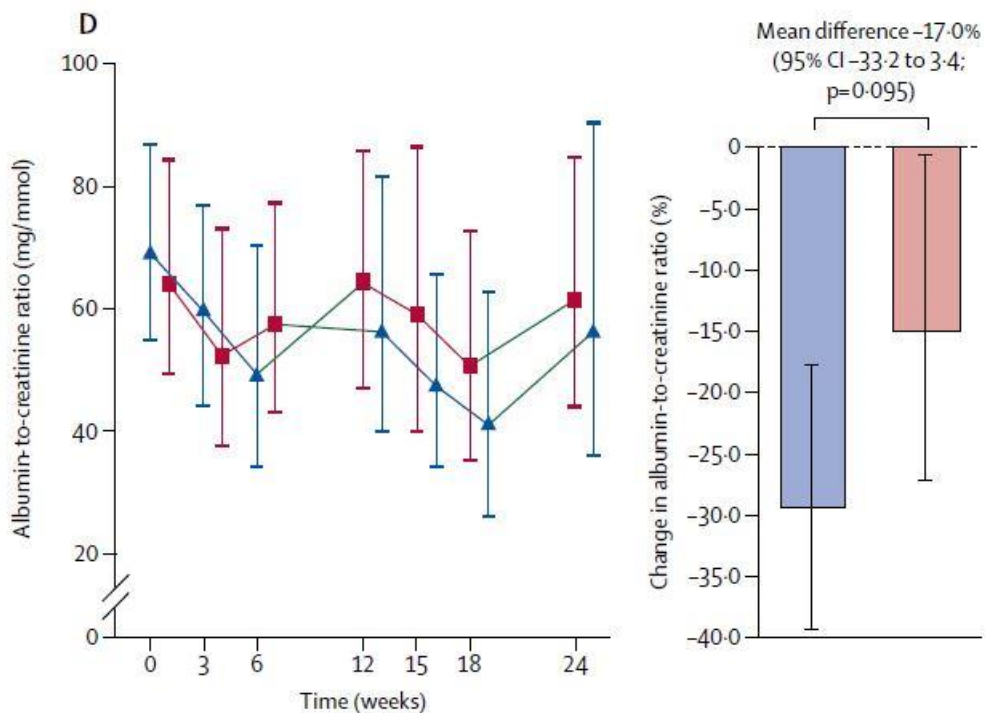
Nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy w procentowej zmianie proteinurii pomiędzy dapagliflozyną i placebo (MD=0,9% [95%CI: -16,6; 22,1], p=0,93).

Rys. 193. Analiza skuteczności w badaniu DIAMOND: DAPA vs PLA. Zmiana proteinurii.



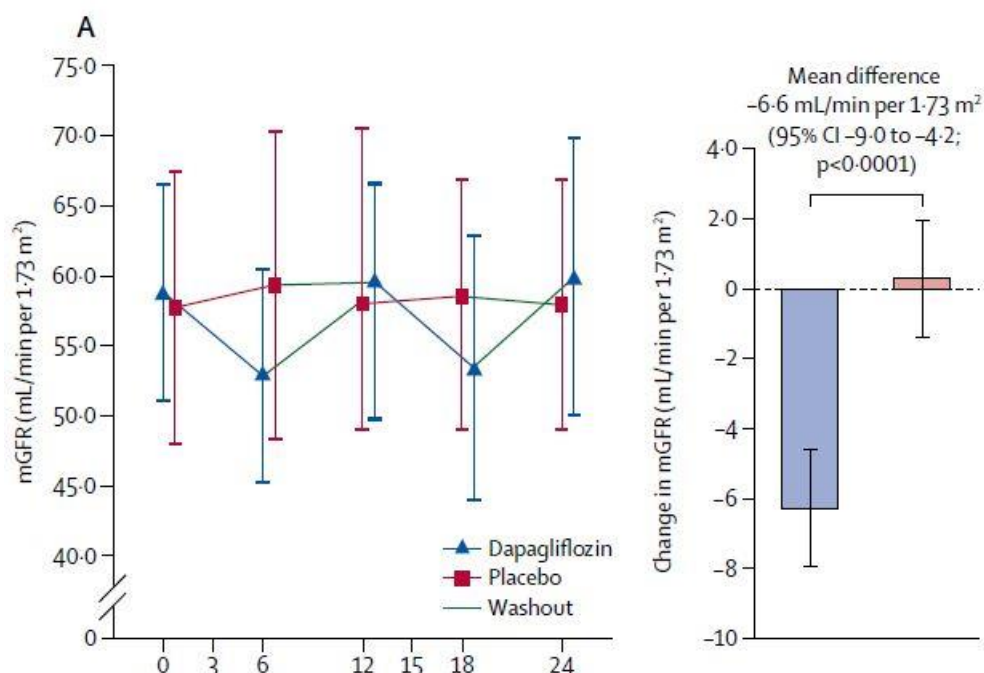
Różnica w średniej procentowej zmianie ACR między leczeniem dapagliflozyną a placebo wynosiła -17,0% [95%CI: -33,2; 3,4], $p=0,095$.

Rys. 194. Analiza skuteczności w badaniu DIAMOND: DAPA vs PLA. Zmiana ACR.



Średni GFR wyniósł 58,0 ml/min/1,73 m² (SD 23,6) na początku leczenia placebo i 59,3 ml/min/1,73 m² (23,8) na początku leczenia dapagliflozyną. GFR wzrósł podczas leczenia placebo o 0,3 ml/min/1,73 m² [95%CI: -1,4; 2,0] i spadł o 6,3 ml/min/1,73 m² [95%CI: 4,6; 8,0] podczas leczenia dapagliflozyną. Po 6 tygodniach różnica w średniej zmianie GFR w stosunku do wartości wyjściowej dla dapagliflozyny w porównaniu z placebo wynosiła -6,6 ml/min/1,73 m² [95%CI: -9,0; -4,2], $p<0,0001$. Zmniejszenie GFR po zastosowaniu dapagliflozyny było całkowicie odwracalne w ciągu 6 tygodni po przerwaniu leczenia, przy czym wartości GFR w okresie stosowania dapagliflozyny nie wykazywały istotnej statystycznie różnicy w porównaniu z placebo lub odpowiadającymi im wartościami wyjściowymi.

Rys. 195. Analiza skuteczności w badaniu DIAMOND: DAPA vs PLA. Zmiana GFR.



Ogólnie dapagliflozyna była dobrze tolerowana przez pacjentów z przewlekłą chorobą nerek bez cukrzycy. 30 pacjentów miało jedno lub więcej zdarzeń niepożądanych. 17 (32%) spośród 53 uczestników miało jedno lub więcej zdarzeń niepożądanych podczas leczenia dapagliflozyną, natomiast 13 (25%) spośród 52 miało jedno lub więcej zdarzeń niepożądanych podczas leczenia placebo. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania występowały z niewielką częstotliwością - dwa z nich wystąpiły podczas leczenia placebo i cztery podczas leczenia dapagliflozyną. Podczas badania u żadnego z uczestników badania nie raportowano hipoglikemii. U jednego uczestnika wystąpiło zdarzenie niepożądane związane z nerkami (ostre uszkodzenie nerek) podczas stosowania dapagliflozyny. Podczas leczenia dapagliflozyną u jednego pacjenta wystąpiły zakażenia dróg moczowych i narządów płciowych. Raportowano dwa poważne zdarzenia niepożądane, z których jedno (zapalenie tkanki łącznej) wystąpiło podczas leczenia placebo, a drugie (rak okrężnicy) podczas leczenia dapagliflozyną. Wyniki bezpieczeństwa dla porównania dapagliflozyny z placebo w badaniu DIAMOND przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 138. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DIAMOND: DAPA vs PLA.

Punkt końcowy	DAPA, N=53, n (%)	PLA, N=52,* n (%)
Zdarzenia niepożądane	17 (32)	13 (25)
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	1 (2)	0 (0)
Poważne zdarzenia niepożądane	1 (2)	1 (2)
Poważne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	0 (0)	1 (2)
Zgon	0 (0)	0 (0)
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania		
Nerkowe zdarzenia niepożądane	1 (2)	0 (0)
Zakażenie dróg moczowych	1 (2)	0 (0)

Punkt końcowy	DAPA, N=53, n (%)	PLA, N=52,* n (%)
Zakażenie narządów płciowych	1 (2)	0 (0)
Niedociśnienie	0 (0)	1 (2)
Zawroty głowy	0 (0)	1 (2)
Amputacje	0 (0)	0 (0)
Złamania	1 (2)	0 (0)
Cukrzycowa kwasica ketonowa	0 (0)	0 (0)
Hipoglikemia	0 (0)	0 (0)

* 1 pacjent przerwał badanie podczas pierwszego okresu leczenia dapagliflozyną; pacjent ten nie rozpoczął okresu leczenia placebo i dlatego nie został uwzględniony w ocenie bezpieczeństwa dla grupy placebo.

Zgodnie z wnioskami autorów badania 6-tygodniowe leczenie dapagliflozyną nie wpłynęło na proteinurię u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek bez cukrzycy, ale wywołało ostry i odwracalny spadek GFR i zmniejszenie masy ciała. Trwają długoterminowe badania kliniczne mające na celu ustalenie, czy inhibitory SGLT2 mogą bezpiecznie zmniejszyć częstość występowania poważnych objawów klinicznych dotyczących nerek u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek z cukrzycą i bez cukrzycy.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9 Analiza efektywności praktycznej

W celu odnalezienia badań dotyczących efektywności praktycznej dapagliflozyny w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek przeszukiwano bazy PubMed (MEDLINE), EMBASE i *the Cochrane Library* z datą odcięcia 21 listopada 2022 r.

Zidentyfikowano 25 publikacji, które oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia. Diagram wg QUOROM²²/PRISMA²³, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono w rozdz. 4.2.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 15.4

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 15.5.

Zidentyfikowano 1 badanie efektywności praktycznej OPTIMISE-CKD, spełniające kryteria włączenia do przeglądu, które opisano poniżej (rozdz. 9.1).

9.1 OPTIMISE-CKD

Celem badania OPTIMISE-CKD było pokazanie zmian eGFR u pacjentów rozpoczynających leczenie dapagliflozyną lub innym inhibitorem SGLT-2 w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w 3 podgrupach zależnych od poziomu UACR (niski: <200 mg/g, wysoki: ≥200 mg/g, nieznan). W badaniu OPTIMISE-CKD wykorzystano elektroniczne dokumentacje medyczne i dane administracyjne (ang. *claims data*) 16 626 pacjentów pochodzące z amerykańskiej bazy Optum® de-identified Market Clarity (2007-2015), którzy dopiero rozpoczęli leczenie dapagliflozyną lub innym inhibitorem SGLT-2 w latach 2015-2021. Dane analizowano w okresie 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Wykluczono pacjentów wcześniej leczonych flozynami, z cukrzycą typu 1, cukrzycą ciążową lub poddawanych dializom.

Do badania włączono pacjentów w średnim wieku ok. 58 lat. Kobiety stanowiły 44% populacji. Cukrzyca typu 2 występowała u 84% chorych, PChN - u 39%, niewydolność serca - u 19%. Charakterystyka i średni eGFR był zbliżony u chorych z niskim i nieznanym UACR, natomiast pacjenci z wysokim UACR byli starsi i mieli niższy poziom eGFR. Poniżej przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy.

Tab. 139. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu OPTIMISE-CKD, cz. 1.

Parametr	Wszyscy pacjenci						eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² lub rozpoznanie PChN ^a					
	Łącznie	T2D ^b		UACR			Łącznie	T2D ^b		UACR		
		Tak	Nie	Niski <200 mg/g	Wysoki ≥200 mg/g	Nieznany		Tak	Nie	Niski <200 mg/g	Wysoki ≥200 mg/g	Nieznany
N	16 626	15 362	1264	4809	440	11 377	6770	6258	512	1889	316	4565
Wiek, średnia (SD), lata	58 (11)	58 (11)	57 (14)	57 (11)	60 (12)	58 (12)	61 (12)	61 (12)	62 (15)	60 (11)	62 (12)	61 (12)
Kobiety, n (%)	7304 (44)	6818 (44)	486 (39)	2164 (45)	170 (39)	4970 (44)	2892 (43)	2716 (43)	176 (34)	847 (45)	119 (38)	1926 (42)
Choroby współistniejące ^a , n (%)												
Niewydolność serca	3215 (19)	2538 (17)	677 (54)	468 (10)	100 (23)	2647 (23)	2159 (32)	1765 (28)	394 (77)	234 (17)	91 (29)	1744 (38)
Zawał serca lub udar	2875 (17)	2523 (16)	352 (28)	550 (11)	80 (18)	2245 (20)	1782 (26)	1561 (25)	221 (43)	325 (17)	69 (22)	1388 (30)
T2D	14 029 (84)	14029 (91)	n/a	4467 (93)	412 (94)	9150 (80)	5927 (88)	1776 (95)	n/a	1776 (94)	298 (94)	3853 (85)
PChN	6528 (39)	6047 (39)	481 (38)	1804 (38)	311 (71)	4413 (39)	6528 (96)	6047 (97)	481 (94)	1804 (96)	311 (98)	4413 (87)
SBP, średnia (SD), mmHg	132 (17)	132 (17)	126 (20)	131 (16)	137 (18)	132 (18)	132 (18)	133 (18)	123 (20)	131 (16)	137 (19)	132 (19)
eGFR ^c , średnia (SD), ml/min/1,73 m ²	86 (22)	87 (22)	79 (24)	89 (2)	76 (28)	85 (23)	76 (24)	77 (24)	63 (22)	80 (23)	68.0 (27)	74 (24)
≥ 60	9593 (87)	8967 (87)	626 (77)	4188 (91)	289 (68)	5116 (85)	3400 (70)	3206 (64)	194 (51)	1403 (77)	171 (55)	1826 (67)
45-60	907 (8)	799 (8)	108 (13)	282 (6)	67 (16)	558 (9)	907 (19)	799 (16)	108 (28)	282 (15)	67 (22)	558 (20)
30-45	466 (4)	406 (4)	60 (7)	119 (3)	49 (11)	298 (5)	466 (10)	406 (8)	60 (16)	119 (7)	49 (16)	298 (11)
<30	105 (1)	88 (1)	17 (2)	24 (1)	22 (5)	59 (1)	105 (2)	88 (2)	17 (4)	24 (1)	22 (7)	59 (2)
UACR, mg/g, n (%)	1549 (32)	5158 (34)	91 (7)	4809 (100)	440 (100)	n/a	2205 (33)	2168 (35)	37 (7)	1889 (100)	316 (100)	n/a
Mediana (IQR)	15 (7-42)	15 (7-42)	13 (6-50)	14 (7-30)	476 (300-969)	n/a	25 (10-89)	25 (10-86)	32 (10-167)	19 (9-47)	566 (329-1126)	n/a
Leki RAS ^d , n (%)	10 789 (65)	10 013 (65)	776 (61)	3083 (64)	339 (77)	7367 (65)	4839 (72)	4456 (71)	383 (75)	1316 (70)	254 (80)	3269 (72)

IQR - rozstęp międzykwartyłowy; PChN - przewlekła choroba nerek; RAS - układ renina-angiotensyna; SBP - skurczowe ciśnienie krwi; SD - odchylenie standardowe; T2DM - cukrzyca typu 2; UACR - albumina/kreatynina w moczu.

Tab. 140. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu OPTIMISE-CKD, cz. 2.

Parametr	eGFR < 60 ml/min/1,73 m ²						eGFR ≤ 90 ml/min/1,73 m ²					
	Łącznie	T2D ^b		UACR			Łącznie	T2D ^b		UACR		
		Tak	Nie	Niski <200 mg/g	Wysoki ≥200 mg/g	Nieznany		Tak	Nie	Niski <200 mg/g	Wysoki ≥200 mg/g	Nieznany
N	1478	1293	185	138	425	915	5446	4947	499	269	2042	3135
Wiek, średnia (SD), lata	68 (11)	69 (11)	68 (14)	67 (11)	69 (10)	68 (12)	63 (11)	63 (11)	63 (14)	64 (11)	62 (10)	63 (11)
Kobiety, n (%)	749 (51)	669 (52)	80 (43)	59 (43)	235 (55)	455 (50)	2500 (46)	2304 (47)	196 (39)	102 (38)	969 (47)	1429 (46)
Choroby współistniejące ^a , n (%)												
Niewydolność serca	714 (48)	571 (44)	143 (77)	60 (43)	143 (34)	511 (56)	1612 (30)	1254 (25)	358 (72)	82 (30)	316 (15)	1214 (39)
Zawał serca lub udar	534 (36)	453 (35)	81 (44)	41 (30)	114 (27)	379 (41)	1361 (25)	1174 (24)	187 (37)	60 (22)	352 (17)	949 (30)
T2D	1247 (84)	1247 (96)	n/a	130 (94)	390 (92)	727 (79)	4684 (86)	4684 (95)	n/a	254 (94)	1909 (93)	2521 (80)
PChN	1236 (84)	1082 (84)	154 (83)	133 (96)	340 (80)	763 (83)	2993 (55)	2703 (55)	290 (58)	224 (83)	1001 (49)	1768 (56)
SBP, średnia (SD), mmHg	132 (20)	133 (20)	123 (20)	138 (20)	131 (17)	131 (21)	131 (18)	132 (18)	125 (21)	138 (19)	131 (16)	131 (19)
eGFR ^c , średnia (SD), ml/min/1,73 m ²	46 (10)	46 (10)	45 (10)	43 (11)	47 (9)	46 (10)	68 (16)	69 (16)	64 (17)	58 (19)	71 (15)	67 (16)
≥ 60												
45-60	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	3968 (73)	3654 (74)	314 (63)	131 (49)	1617 (79)	2220 (71)
30-45	907 (61)	799 (62)	108 (58)	67 (49)	282 (66)	558 (61)	907 (17)	799 (16)	108 (22)	67 (25)	282 (14)	558 (18)
<30	466 (32)	406 (31)	60 (32)	49 (36)	119 (28)	298 (33)	466 (9)	406 (8)	60 (12)	49 (19)	119 (6)	298 (10)
UACR, mg/g, n (%)	105 (7)	88 (7)	17 (9)	22 (16)	24 (6)	59 (6)	105 (2)	88 (2)	17 (3)	22 (8)	24 (1)	59 (2)
Mediana (IQR)	563 (38)	539 (42)	24 (13)	138 (100)	425 (100)	n/a	2311 (42)	2263 (46)	48 (10)	269 (100)	2042 (100)	n/a
Leki RAS ^d , n (%)	41 (11-193)	41 (11-190)	57 (12-720)	776 (358-1634)	20 (9-56)	n/a	16 (7-56)	16 (7-55)	13 (6-103)	638 (331-1190)	13 (7-32)	n/a

IQR - rozstęp międzykwartyłowy; PChN - przewlekła choroba nerek; RAS - układ renina-angiotensyna; SBP - skurczowe ciśnienie krwi; SD - odchylenie standardowe; T2DM - cukrzyca typu 2; UACR - albumina/kreatynina w moczu.

Tab. 141. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu OPTIMISE-CKD, cz. 3.

Parametr	Z T2D			Bez T2D		
	Definicja PChN			Definicja PChN		
	eGFR <60	eGFR <60 lub diagnoza PChN	eGFR ≤ 90	eGFR < 60	eGFR <60 lub diagnoza PChN	eGFR ≤90
N	1162	5951	4686	178	503	491
Wiek, średnia (SD), lata	68 (11)	61 (12)	63 (11)	69 (14)	62 (14)	63 (14)
Kobiety, n (%)	613 (53)	2601 (44)	2205 (47)	77 (43)	172 (34)	193 (39)
Choroby współistniejące, n (%)						
Niewydolność serca	512 (44)	1675 (28)	1173 (25)	142 (80)	393 (78)	357 (73)
Zawał serca lub udar	413 (36)	1493 (25)	1115 (24)	80 (45)	220 (44)	186 (38)
T2D	1117 (96)	5629 (95)	4430 (95)	n/a	n/a	n/a
PChN	956 (82)	5745 (97)	2487 (53)	147 (83)	472 (94)	282 (57)
SBP, średnia (SD), mmHg	132 (19)	132 (18)	132 (18)	123 (20)	123 (20)	125 (21)
eGFR, średnia (SD), ml/min/1,73 m ²	47 (10)	77 (24)	69 (16)	46 (10)	64 (22)	64 (17)
Kategoria eGFR, n (%)						
≥ 60	n/a	3036 (51)	3524 (75)	n/a	193 (38)	313 (64)
45 do <60	735 (63)	735 (12)	735 (16)	105 (59)	105 (21)	105 (21)
30 do <45	360 (31)	360 (6)	360 (8)	57 (32)	57 (11)	57 (12)
<30	67 (6)	67 (1)	67 (1)	16 (9)	16 (3)	16 (3)
UACR, n (%)	408 (35)	1861 (31)	2002 (43)	17 (10)	28 (6)	40 (8)
Mediana (IQR), mg/g	20 (9-54)	19 (9-47)	13 (7-32)	23 (10-65)	13 (7-53)	10 (5-32)
Leczenie ACEI/ARB, n (%)	850 (73)	4209 (71)	3257 (70)	131 (74)	376 (75)	353 (72)

IQR - rozstęp międzykwartyłowy; PChN - przewlekła choroba nerek; RAS - układ renina-angiotensyna; SBP - skurczowe ciśnienie krwi; SD - odchylenie standardowe; T2DM - cukrzyca typu 2; UACR - albumina/kreatynina w moczu.

Po rozpoczęciu leczenia dapagliflozyną u chorych z wyjściowym UACR 30-200 mg/g poziom UACR uległ redukcji o 39% w populacji całkowitej, 36% w populacji chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² lub diagnozą PChN, 23% w populacji chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² oraz 36% w populacji chorych z eGFR ≤90 ml/min/1,73 m². Największą 44% redukcję obserwowano w podgrupie chorych bez cukrzycy typu 2 niezależnie od eGFR (nie oszacowano zmian w subpopulacji chorych bez cukrzycy typu 2 w poszczególnych podgrupach w zależności od poziomu eGFR ze względu na zbyt małą liczebność populacji).

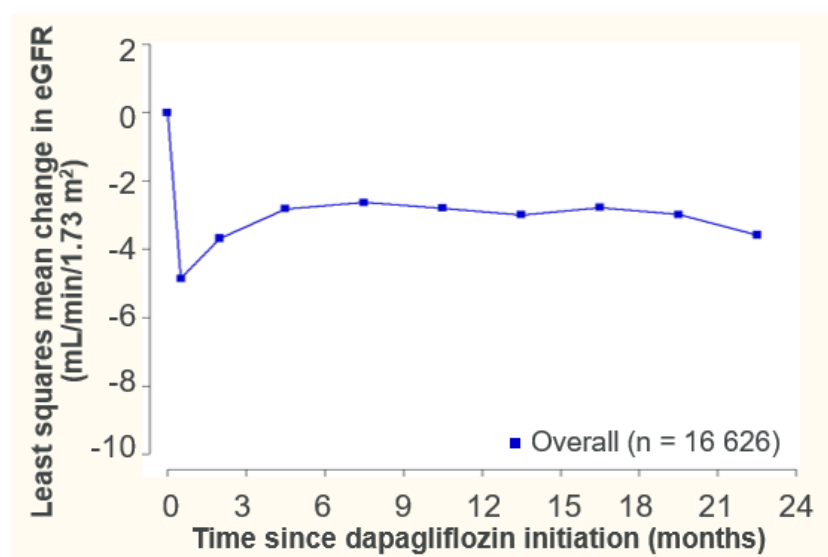
Tab. 142. Średnia procentowa zmiana UACR po rozpoczęciu leczenia dapagliflozyną u chorych z wyjściowym UACR 30-200 mg/g.

Popuacja	Łącznie		eGFR <60 lub diagnoza PChN		eGFR <60		eGFR ≤90	
	N	Średnia % zmiana [95% CI]	N	Średnia % zmiana (95% CI)	N	Średnia % zmiana [95% CI]	N	Średnia % zmiana (95% CI)
Łącznie	4146	-39 [-40; -37]	2341	-36 [-39, -33]	455	-23 [-30, -15]	1932	-36 [-39, -33]
T2DM	4110	-39 [-41; -37]	2334	-36 [-39, -33]	453	-23 [-30, -15]	1920	-36 [-39, -32]
Bez T2DM	36	-44 [-64; -14]	7	-	2	-	12	-

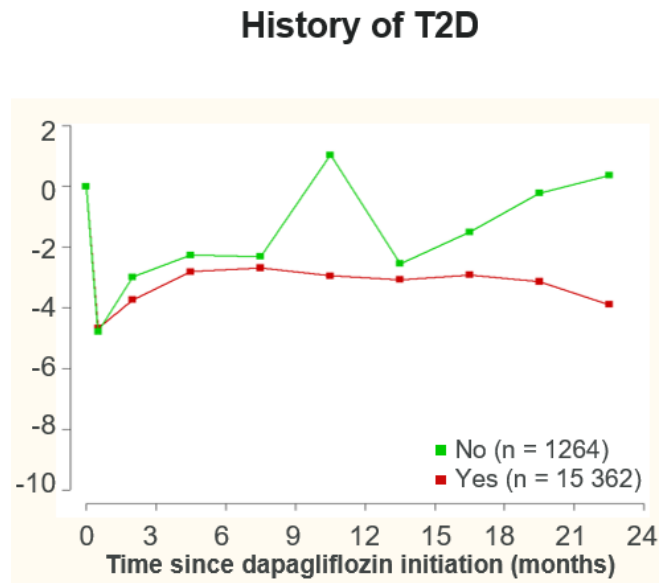
U wszystkich pacjentów obserwowano początkowy 14-dniowy ostry spadek poziomu eGFR (ok. 5 ml/min/1,73 m²), który następnie rósł i osiągał stabilny poziom po ok. 6 mies. leczenia dapagliflozyną. Zmiana eGFR była podobna bez względu na występowanie cukrzycy typu 2, PChN oraz niezależnie od wyjściowego poziomu UACR. Ostry spadek, a następnie wzrost poziomu eGFR obserwowano także u chorych z niskim lub nieznanym UACR u chorych z cukrzycą typu 2 lub bez.

Rys. 198. Zmiana eGFR w ciągu 24 miesięcy leczenia dapagliflozyną w badaniu OPTIMISE-CKD.

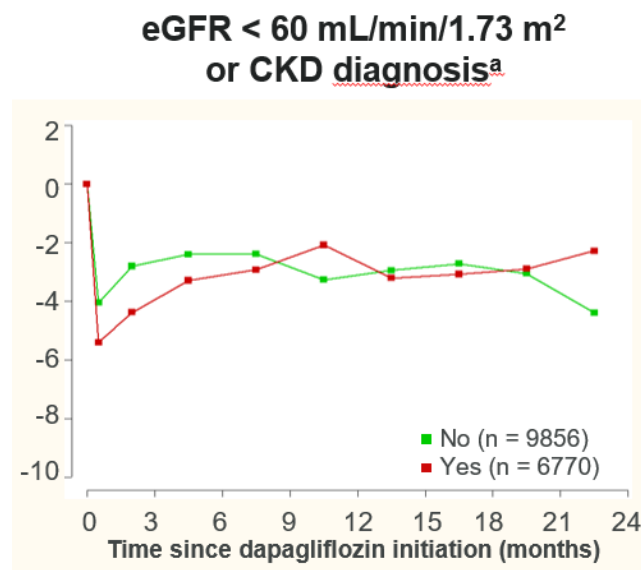
Overall



Rys. 199. Zmiana eGFR w ciągu 24 miesięcy leczenia dapagliflozyną w badaniu OPTIMISE-CKD u pacjentów z cukrzycą typu 2 lub bez.

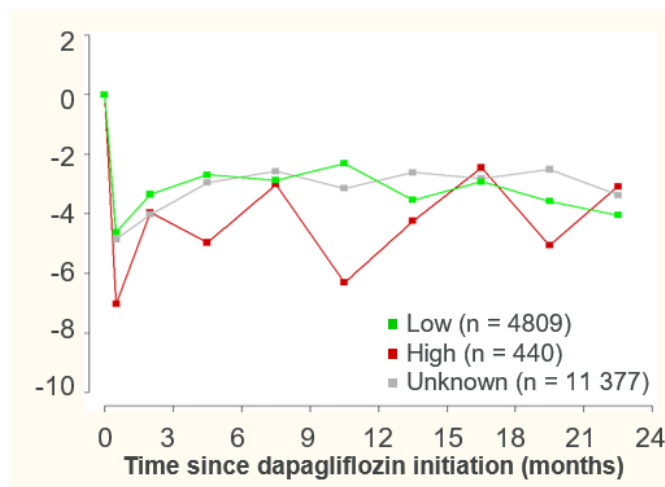


Rys. 200. Zmiana eGFR w ciągu 24 miesięcy leczenia dapagliflozyną w badaniu OPTIMISE-CKD u pacjentów z eGFR <60 ml/min/1,73 m² lub diagnozą PChN lub bez.



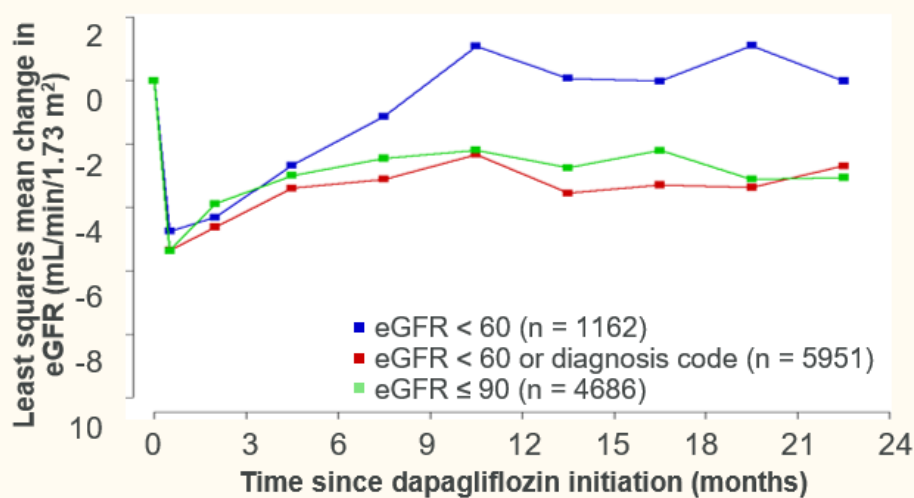
Rys. 201. Zmiana eGFR w ciągu 24 miesięcy leczenia dapagliflozyną w badaniu OPTIMISE-CKD u pacjentów z niskim, wysokim lub nieznanym poziomem UACR.

Baseline uACR

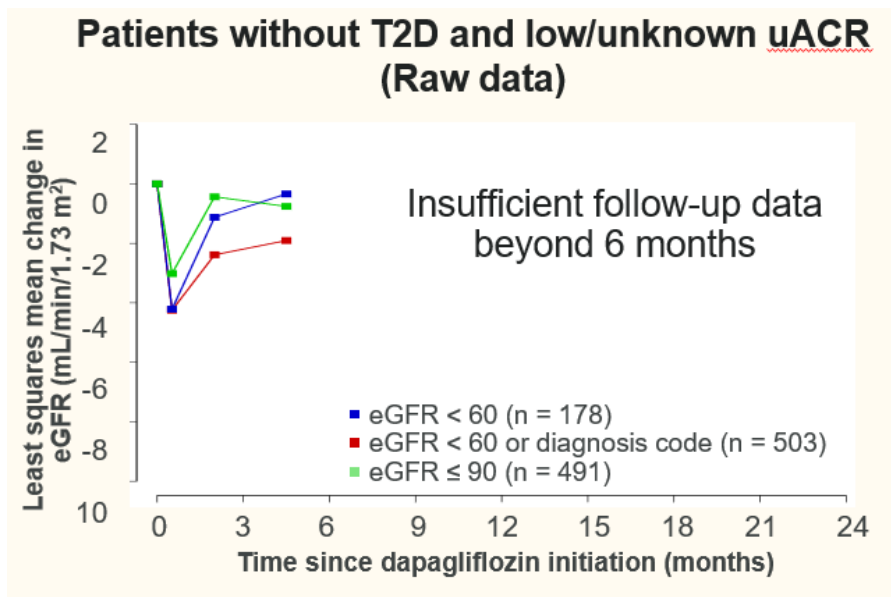


Rys. 202. Zmiana eGFR w ciągu 24 miesięcy leczenia dapagliflozyną w badaniu OPTIMISE-CKD u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz niskim lub nieznanym poziomem UACR.

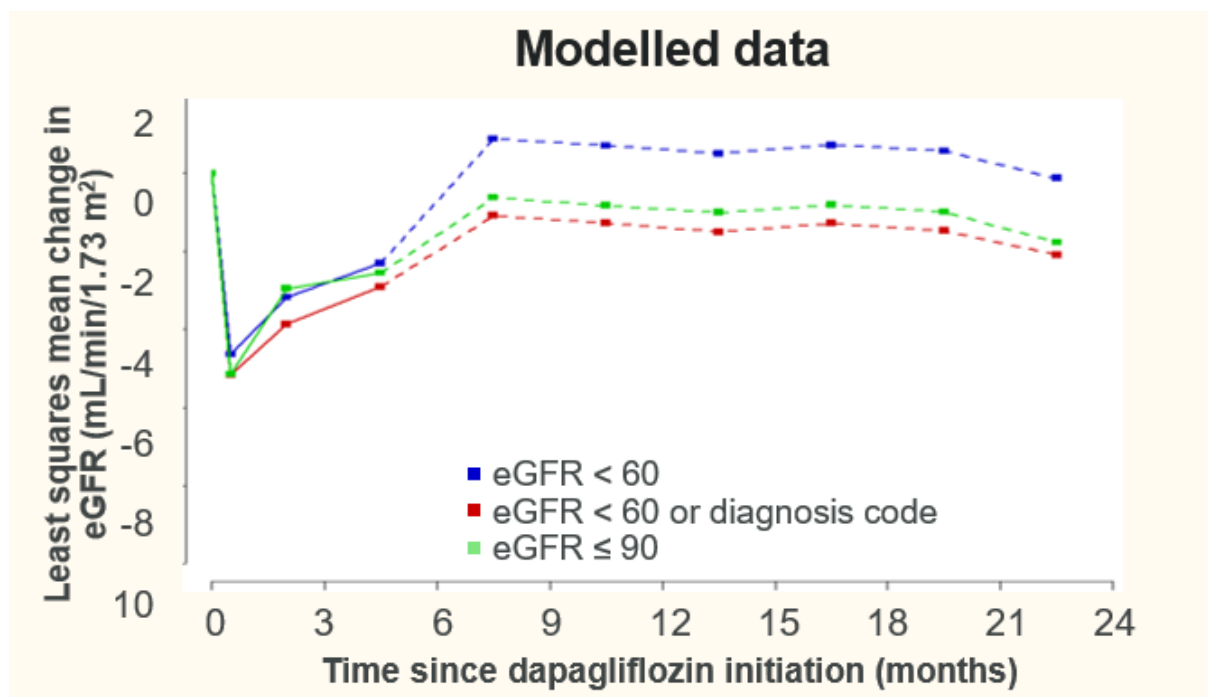
Patients with T2D and low/unknown uACR (Raw data)



Rys. 203. Zmiana eGFR w ciągu 24 miesięcy leczenia dapagliflozyną w badaniu OPTIMISE-CKD u pacjentów z PChN bez cukrzycy typu 2 oraz z niskim lub nieznanym poziomem UACR.



Rys. 204. Zmiana eGFR w ciągu 24 miesięcy leczenia dapagliflozyną w badaniu OPTIMISE-CKD u pacjentów z PChN bez cukrzycy typu 2 oraz z niskim lub nieznanym poziomem UACR - prognoza na podstawie dostępnych danych krótkoterminowych.



Otrzymane wyniki w badaniu OPTIMISE-CKD były zbliżone do obserwacji z badań klinicznych, co daje pewność, że pozytywnych efektów leczenia dapagliflozyną można się spodziewać również w rzeczywistej praktyce klinicznej we wszystkich podgrupach, w tym u chorych bez cukrzycy typu 2 oraz z różnym wyjściowym poziomem UACR. Wyniki badania OPTIMISE-CKD uzupełniają obserwacje z innego badania, w którym wykazano nieliniowy związek przyczynowy pomiędzy eGFR a ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych³⁸ oraz niedawnej metaanalizy, w której wykazano korzystny wpływ kliniczny inhibitorów SGLT-2 na powikłania sercowo-nerkowe i zgony.³⁹

10 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

We wniosku złożonym 11 lipca 2013 r. do FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) ocenę bezpieczeństwa dapagliflozyny przeprowadzono na podstawie odpowiednio 19 i 21 badań klinicznych, w których okres obserwacji obejmował 30 miesięcy.⁴⁰

W procesie oceny przez FDA nowych dowodów naukowych wykluczono możliwość wpływu terapii dapagliflozyną na zwiększenie ryzyka występowania raka piersi. W analizie wykazano również, że stosowanie dapagliflozyny nie zwiększa ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem dapagliflozyny w trakcie badań klinicznych obejmowało występowanie zakażeń grzybiczych układu płciowego oraz działania niepożądane związane ze zmniejszeniem wolemii, w tym niewydolności nerek. W populacji badanej, powyższe zdarzenia najczęściej nie były istotne klinicznie, a odpowiednim postępowaniem zmniejszającym ich częstość jest zamieszczenie stosownych informacji na ulotce dla chorego i monitorowanie.

Uznano za mało prawdopodobny wpływ dapagliflozyny na częstość występowania raka pęcherza moczowego, jednocześnie zalecając dalsze monitorowanie nowych przypadków w badaniach IV fazy w celu wykluczenia związku pomiędzy stosowaniem dapagliflozyny a częstością występowania raka pęcherza moczowego. Analiza wyników rutynowego monitorowania aktywności enzymów wątrobowych oraz analiza przyczyn w przypadkach znacznego uszkodzenia wątroby i zaburzeń czynności wątroby potwierdziła, że dapagliflozyna nie ma działania hepatotoksycznego (potencjalnie poważny przypadek polekowego uszkodzenia wątroby ostatecznie uznano za autoimmunologiczne zapalenie wątroby).

Wyniki przeprowadzonych analiz potwierdziły profil bezpieczeństwa leku, ale zgodnie z polityką FDA określoną dla badań postmarketingowych i klinicznych (FDCA505(o)3) zalecono monitorowanie długofalowego profilu bezpieczeństwa (zakończenie badań jest planowane na 2024 rok), w tym przeprowadzenie następujących badań IV fazy:

- badanie oceniające ryzyko promocji ortotopowych guzów pęcherza moczowego w modelu zwierzęcym (badanie na gryzoniach);
- ocena i analiza spontanicznie zgłaszanych (zagranicznych i krajowych) ciężkich zdarzeń wątrobowych i zdarzeń dotyczących kobiet w ciąży; program zwiększonego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii powinien trwać 5 lat;
- podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne oceniające ryzyko występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. *major adverse cardiovascular events* - MACE) podczas stosowania dapagliflozyny u chorych z cukrzycą typu drugiego - badanie DECLARE;
- długofalowa obserwacja chorych po zakończeniu fazy właściwej badania DECLARE w celu oceny ryzyka zachorowania na raka pęcherza moczowego związanego ze stosowaniem dapagliflozyny.⁴⁰

W raporcie Komitetu ds. Produktów Leczniczych (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) Europejskiej Agencji ds. Leków podano najczęściej obserwowane działania niepożądane dapagliflozyny, tj. infekcje narządów płciowych, zawroty głowy, wysypka, ból pleców, dyzuria i wielomocz. Ponadto, u chorych z cukrzycą typu 2 obserwowano zwiększoną częstość występowania hipoglikemii przy jednoczesnym stosowaniu dapagliflozyny i pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny, a u chorych z cukrzycą typu 1 - zwiększoną częstość cukrzycowej kwasicy ketonowej. Komitet ds. Produktów Leczniczych EMA zarekomendował prowadzenie dalszych badań adresujących powyższe zależności, ale jednocześnie uznał, że **korzyści związane ze stosowaniem dapagliflozyny przewyższają ryzyko i 12 listopada 2012 roku dopuścił dapagliflozynę do obrotu na terenie Unii Europejskiej.**⁴¹ Zgodnie z komunikatem z dnia 29 października 2021 roku opublikowanym na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), **od dnia 25.10.2021 r. produkt Forxiga (dapagliflozyna) 5 mg nie jest już zarejestrowany do stosowania w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1 i nie należy go już podawać w tej populacji chorych.** Wynika to z decyzji firmy AstraZeneca na skutek zwiększonej częstości występowania cukrzycowej kwasicy ketonowej i konieczności stosowania dodatkowych środków minimalizacji ryzyka dla pracowników ochrony zdrowia i dla pacjentów.⁴²

W kolejnych rozdziałach przedstawiono aktualne informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne. Informacji dotyczących bezpieczeństwa dapagliflozyny skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne poszukiwano na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA), Agencji Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) oraz *WHO Uppsala Monitoring Centre* – dostęp 23.12.2022 r.

10.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek - dostęp: 23.12.2022 r. Odnaleziono jedynie komunikat dotyczący usunięcia wskazania w leczeniu cukrzycy typu 1 dla dapagliflozyny w dawce 5 mg z powodu zwiększonej częstości występowania cukrzycowej kwasicy ketonowej i konieczności stosowania dodatkowych środków minimalizacji ryzyka dla pracowników ochrony zdrowia i dla pacjentów.⁴²

10.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek. Odnaleziono jedynie komunikat dotyczący usunięcia wskazania w leczeniu cukrzycy typu 1 dla dapagliflozyny w dawce 5 mg z powodu zwiększonej częstości występowania cukrzycowej kwasicy ketonowej i konieczności stosowania dodatkowych środków minimalizacji ryzyka dla pracowników ochrony zdrowia i dla pacjentów.⁴³

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dapagliflozynę - dostęp: 23.12.2022 r.

Tab. 143. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dapagliflozynę.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawodów medycznych	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	128	23	151
Zaburzenia serca	514	182	696
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	70	11	81
Zaburzenia ucha i błędnika	44	24	68
Zaburzenia endokrynologiczne	36	16	52
Zaburzenia oka	125	95	220
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1,293	382	1,675
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	1,286	536	1,822
Zaburzenia wątroby	168	31	199
Zaburzenia układu immunologicznego	84	37	121
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2,761	483	3,244
Zranienia, zatrucia i powiktania związane z procedurami	644	414	1,058
Nieprawidłowe wyniki badań	1,601	564	2,165
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3,757	432	4,189
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	425	190	615
Choroby nowotworowe	227	97	324
Zaburzenia układu nerwowego	1,036	353	1,389
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	2	1	3
Problemy związane z produktem	8	35	43
Zaburzenia psychiczne	241	127	368
Zaburzenia nerek i układu moczowego	1,616	371	1,987
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	717	180	897
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	372	116	488
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	810	201	1,011
Sytuacje społeczne	9	17	26
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	112	49	161
Zaburzenia naczyniowe	385	133	518
Łącznie	10 945	1 957	12 902

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 23.12.2022 r.

10.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Nie analizowano doniesień sprzed ostatniej daty aktualizacji charakterystyki na stronie FDA, tj. 22.01.2019 r., w której w ostrzeżeniach wymieniano następujące zdarzenia niepożądane:

- nadciśnienie,
- kwasica ketonowa,
- ostre uszkodzenie nerek i upośledzenie czynności nerek,
- urosepsa i odmiedniczkowe zapalenie nerek,
- hipoglikemia,
- gangrena Fournier'a,
- zakażenia grzybicze narządów płciowych,
- zwiększony poziom LDL-C,
- rak pęcherza moczowego,
- makronaczyniowe zdarzenia.

10.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dapagliflozynę odnalezione w bazie *VigiAccess*[™] (WHO-UMC) prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center - dostęp: 23.12.2022 r.

Tab. 144. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dapagliflozynę.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	146
Zaburzenia serca	736
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	73
Zaburzenia ucha i błędnika	122
Zaburzenia endokrynologiczne	57
Zaburzenia oka	390
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2 973
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	3 829
Zaburzenia wątroby	187
Zaburzenia układu immunologicznego	234
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	5 019
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	1 500
Nieprawidłowe wyniki badań	3 733
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	4 222
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 125

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Choroby nowotworowe	338
Zaburzenia układu nerwowego	2 301
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	5
Problemy związane z produktem	202
Zaburzenia psychiczne	687
Zaburzenia nerek i układu moczowego	2 895
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1 512
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	757
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2 265
Sytuacje społeczne	93
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	193
Zaburzenia naczyniowe	609
Łącznie	21 653

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 23.12.2022 r.

11 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (Forxiga®, AstraZeneca) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m², albuminurią lub białkomoczem, leczonych terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT²⁵ komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Z uwagi na **brak innych refundowanych w Polsce technologii medycznych** w leczeniu przewlekłej choroby nerek w określonej populacji uznano, że odpowiednim komparatorem będzie kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej, w tym stosowanie leków z grupy ACEI, ARB i statyn, przy czym terapia dapagliflozyną będzie dodawana do istniejącego schematu leczenia (ang. „add-on”).

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych, do dnia 21 listopada 2022 r. odnaleziono tylko jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w porównaniu z placebo w zakresie istotnych klinicznie twardych punktów końcowych, w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek (DAPA-CKD).

Kryteria włączenia do badania DAPA-CKD obejmowały chorych z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m², natomiast we wniosku populację zawężono do eGFR <60 ml/min/1,73 m², przy czym zgodnie z danymi Wnioskodawcy subpopulacja chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m² stanowiła [] populacji całkowitej z badania DAPA-CKD. Ponadto, we wniosku wskazano populację chorych z ACR ≥ 30 mg/g, natomiast do badania DAPA-CKD włączono chorych z ACR 200-5000 mg/g. W związku z tym, w niniejszym przeglądzie systematycznym przeprowadzono analizy dla populacji całkowitej z badania DAPA-CKD na podstawie opublikowanych danych oraz dodatkowo przedstawiono analizy w subpopulacji chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² dostarczonych przez Wnioskodawcę - dane nieopublikowane. W celu uzupełnienia danych dla pacjentów z wyjściowym UACR 30-200 mg/g, dołączono analizę *post hoc* obejmującą populację chorych z mikroalbuminurią (UACR 30-300 mg/g) oraz ekstrapolację wyników badania DAPA-CKD na pacjentów z wyjściowym UACR <200 mg/g.

Włączone do analizy badanie DAPA-CKD to międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny vs placebo przy jednoczesnym stosowaniu terapii standardowej (dotychczas stosowana terapia), charakteryzujące się wysoką jakością (5 punktów w skali Jadad). Zgodnie z oceną jakości randomizowanych badań klinicznych wg Cochrane, badanie DAPA-CKD charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie większości domen z wyjątkiem domeny: „Selektywne raportowanie” w zakresie której ryzyko błędu systematycznego jest nieznanne - w dostępnych publikacjach nie opisano jeszcze wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu zgodnie z protokołem, jednak należy zaznaczyć, że wciąż publikowane są nowe artykuły opisujące brakujące wyniki.

W badaniu DAPA-CKD uczestniczył wyjątkowo wysoki odsetek chorych ze współistniejącą cukrzycą typu 2 (67,5%, podczas gdy w rzeczywistej praktyce klinicznej cukrzycę stwierdza się u 30-50% pacjentów z PChN⁴⁴), jednak dodatkowa analiza w subpopulacjach chorych z

cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy typu 2 wykazała, że dapagliflozyna jest równie skuteczna w obu analizowanych podgrupach chorych.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention-to-treat*) określonej jako wszyscy pacjenci randomizowani, natomiast ocenę bezpieczeństwa w populacji wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę dapagliflozyny lub placebo.

Badanie było badaniem przeprowadzonym na licznej populacji chorych. Początkowo do badania randomizowano 4 094 chorych. Z powodu opóźnień regulacyjnych rejestracja w Chinach rozpoczęła się dopiero w grudniu 2019 r., po czym do marca 2020 r. randomizowano dodatkowo 210 uczestników z Chin. W badaniu randomizowano więc łącznie populację 4 304 chorych, co dodatkowo zwiększa wiarygodność otrzymanych wyników.

Badanie DAPA-CKD należy uznać za wiarygodne i wolne od istotnych ograniczeń. Zidentyfikowanym ograniczeniem całej analizy klinicznej jest brak wysokiej jakości dowodów naukowych oceniających istotne klinicznie twarde punkty końcowe w populacji chorych zgodnej z wnioskowanym wskazaniem, a w szczególności w populacji chorych stanowiącej wnioskowane rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego dla dapagliflozyny w leczeniu PChN, tj. z wyjściowym UACR 30-200 mg/g, przy czym dostępne doniesienia wydają się dobrze przybliżać rzeczywisty efekt terapeutyczny dapagliflozyny w tej populacji chorych.

W celu przeprowadzenia bardziej kompleksowej oceny stosowania dapagliflozyny w analizowanej populacji chorych w ramach dodatkowych dowodów naukowych włączono także badania randomizowane, w których oceniano stosowanie dapagliflozyny w zakresie istotnych klinicznie twardych punktów końcowych w populacji chorych z cukrzycą typu 2 i niewydolnością serca (w tym u chorych z zaburzeniami czynności nerek) oraz badania randomizowane, w których oceniano stosowanie dapagliflozyny w populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek (niezależnie od występowania schorzeń współistniejących, w tym cukrzycy typu 2) w zakresie parametrów laboratoryjnych.

Włączone opracowania przedstawiały wyniki cząstkowe porównania dapagliflozyny z placebo w badaniach włączonych do niniejszego opracowania. Należy zaznaczyć jednak, że daty odcięcia niektórych włączonych opracowań uniemożliwiły włączenie do nich badania DAPA-CKD, a tym samym uniemożliwiły także pełną ocenę dapagliflozyny w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek w ponad 2-letnim horyzoncie czasowym. Większość włączonych do analizy opracowań wtórnych charakteryzowała się niską lub krytycznie niską jakością wg skali AMSTAR 2, w przypadku 2 badań brak dostępu do suplementu spowodował brak możliwości oceny jakości badania.

W przypadku analizy efektywności praktycznej, odnaleziono tylko 1 badanie spełniające kryteria włączenia do przeglądu, tj. oceniające stosowanie dapagliflozyny u chorych z przewlekłą chorobą nerek w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, którego wyniki dostępne są jedynie w formie posteru. Brak opublikowanych pełnotekstowo niezależnych badań obserwacyjnych na tym etapie jest naturalną konsekwencją oczekiwania na upowszechnienie terapii po rejestracji leku w danym wskazaniu.

12 Dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (Forxiga®, AstraZeneca) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m², albuminurią lub białkomoczem, leczonych terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Z uwagi na **brak innych refundowanych w Polsce technologii medycznych** w leczeniu przewlekłej choroby nerek w określonej populacji uznano, że odpowiednim **komparatorem będzie kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej, w tym stosowanie leków z grupy ACEI, ARB i statyn**, przy czym terapia dapagliflozyną będzie dodawana do istniejącego schematu leczenia (ang. „*add-on*”).

W ramach analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość randomizowanych badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane.

Do 21 listopada 2022 r. odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające stosowanie dapagliflozyny w populacji dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek (badanie DAPA-CKD) w zakresie istotnych klinicznie twardych punktów końcowych.

Włączone do analizy badanie DAPA-CKD to międzynarodowe, wielośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny vs placebo przy jednoczesnym stosowaniu terapii standardowej (dotychczas stosowana terapia) u dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m² i ACR 200-5000 mg/g, z cukrzycą typu 2 lub bez. Chorzy musieli być leczeni stabilną i maksymalną tolerowaną dawką ACEI lub ARB co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania, jeśli nie było przeciwwskazań.

Kryteria włączenia do badania DAPA-CKD obejmowały chorych z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m², natomiast we wniosku populację zawężono do eGFR <60 ml/min/1,73 m², przy czym zgodnie z danymi Wnioskodawcy subpopulacja chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m² stanowiła [] populacji całkowitej z badania DAPA-CKD. Ponadto, we wniosku wskazano populację chorych z ACR ≥ 30 mg/g, natomiast do badania DAPA-CKD włączono chorych z ACR 200-5000 mg/g. W związku z tym, w niniejszym przeglądzie systematycznym przeprowadzono analizy dla populacji całkowitej z badania DAPA-CKD na podstawie opublikowanych danych oraz dodatkowo przedstawiono analizy w subpopulacji chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² dostarczonych przez Wnioskodawcę - dane nieopublikowane. W celu uzupełnienia danych dla pacjentów z wyjściowym UACR 30-200 mg/g, dołączono analizę *post hoc* obejmującą populację chorych z mikroalbuminurią (UACR 30-300 mg/g) oraz ekstrapolację wyników badania DAPA-CKD na pacjentów z wyjściowym UACR <200 mg/g.

Badanie DAPA-CKD charakteryzowało się wysoką jakością (5 punktów w skali Jadad) oraz niskim ryzykiem błędu systematycznego zgodnie z oceną jakości randomizowanych badań klinicznych wg Cochrane. W badaniu oceniano twarde punkty końcowe, dając możliwość

jednoznacznego wnioskowania o przewadze jednej technologii nad drugą co jest zgodne z rekomendacjami EMA (*European Medicine Agency*).

W badaniach klinicznych dotyczących oceny skuteczności leków stosowanych w terapii przewlekłej choroby nerek stosuje się twarde punkty końcowe takie jak: zgon z przyczyn nerkowych, przewlekła dializoterapia, przeszczep nerki lub podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy.⁴⁵ Ustalonym znaczącym klinicznie punktem końcowym w ocenie skuteczności terapii w przewlekłej chorobie nerek jest też wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek.⁴⁶ Ponieważ główne przyczyny zgonu w przewlekłej chorobie nerek to powikłania sercowo-naczyniowe,^{18,47} to istotny klinicznie twardy punkt końcowy w ocenie skuteczności terapii w przewlekłej chorobie nerek może stanowić także zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.

W badaniu DAPA-CKD skuteczność leczenia dapagliflozyną oceniano w oparciu o twarde punkty końcowe, takie jak: zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek, długoterminowa dializoterapia, przeszczep nerki i podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention-to-treat*) określonej jako wszyscy pacjenci randomizowani, natomiast ocenę bezpieczeństwa w populacji wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę dapagliflozyny lub placebo.

Analiza skuteczności wykazała istotną statystycznie przewagę dapagliflozyny w porównaniu do placebo (tj. kontynuacja dotychczas stosowanej terapii) w zakresie większości punktów końcowych analizowanych w badaniu DAPA-CKD. Stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do placebo związane było m. in. z mniejszym o:

- **39% ryzykiem wystąpienia pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego ($\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych),**
- **47% ryzykiem wystąpienia $\geq 50\%$ redukcji eGFR,**
- **36% ryzykiem rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek,**
- **33% ryzykiem redukcji eGFR do < 15 ml/min/1,73 m²,**
- **34% ryzykiem długoterminowej dializoterapii,**
- **34% ryzykiem przeszczepu nerki lub długoterminowej dializoterapii,**
- **44% ryzykiem wystąpienia $\geq 50\%$ redukcji eGFR, rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu z przyczyn nerkowych,**
- **32% ryzykiem wystąpienia nagłego pogorszenia czynności nerek,**
- **59% ryzykiem progresji ACR do ≥ 3000 mg/g.**

Oprócz redukcji ryzyka związanego z wystąpieniem typowo nefrologicznych punktów końcowych należy podkreślić, że stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do placebo miało również istotny wpływ na typowo kardiologiczny punkt końcowy, tj. było związane z mniejszym o:

- **29% ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca.**

Ponadto, stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do placebo związane było z istotnie statystycznie mniejszym o:

- 73% ryzykiem wystąpienia zgonu z powodu niewydolności serca,
- 46% ryzykiem wystąpienia zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe,
- 58% ryzykiem wystąpienia zgonu z powodu nowotworu,
- 31% ryzykiem wystąpienia zgonu niezależnie od przyczyny.

Co więcej, stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do placebo związane było z **istotnie statystycznie mniejszą redukcją eGFR oraz istotnie statystycznie większą redukcją albuminurii i ciśnienia tętniczego krwi.**

Na podstawie modelu Markowa oszacowano, że leczenie dapagliflozyną zapobiega wystąpieniu 83 zgonów niezależnie od przyczyny, 19 hospitalizacji z powodu niewydolności serca, 39 nagłych pogorszeń czynności nerek na 1000 pacjentów w ciągu 10 lat. Ponadto, dapagliflozyna w ciągu 10 lat uchroni 51 pacjentów przed rozpoczęciem terapii nerkozastępczej (u 45 chorych - dializoterapii, u 6 chorych - przeszczepu nerki).

Dapagliflozyna jest lekiem o pierwotnym wskazaniu do leczenia cukrzycy typu 2 i choroba ta występowała u większości (67,5%) chorych z badania DAPA-CKD, jednak dodatkowa analiza w subpopulacjach chorych z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy typu 2 wykazała, że dapagliflozyna jest równie skuteczna u chorych bez współistniejącej cukrzycy.

Mając na uwadze podobną charakterystykę kliniczną PChN u chorych z cukrzycą typu 2 i bez, jak również mechanizm działania dapagliflozyny na nerki niezależny od obniżania stężenia glukozy we krwi można przyjąć, że skuteczność działania dapagliflozyny u chorych z cukrzycą typu 2 jest zbliżona do skuteczności u chorych bez cukrzycy typu 2.^{7,8,9}

Analiza bezpieczeństwa również została oparta na wynikach badania DAPA-CKD. Stosowanie dapagliflozyny związane było z porównywalną lub istotnie statystycznie mniejszą częstością występowania większości zdarzeń niepożądanych (w tym zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmiany dawkowania lub redukcji dawki), z wyjątkiem zdarzeń niepożądanych mających możliwy związek z leczeniem, co **wskazuje na korzystny profil bezpieczeństwa dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek.**

Wyniki dodatkowych analiz skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania przeprowadzonych w subpopulacji chorych zgodnej z wnioskiem refundacyjnym (tj. z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m²) na podstawie danych nieopublikowanych są zbliżone do wyników otrzymanych w populacji całkowitej z badania (tj. z eGFR ≥ 25 i <75 ml/min/1,73 m²) i wskazują na znaczną przewagę dapagliflozyny w porównaniu do placebo w leczeniu PChN.

Analiza post hoc z badania DAPA-CKD przeprowadzona w subpopulacji chorych z mikroalbuminurią (UACR 30-<300 mg/g) oraz ekstrapolacja wyników badania DAPA-CKD na chorych z wyjściowym UACR <200 mg/g przy użyciu regresji Poissona jednoznacznie wskazują, że dapagliflozyna jest również skuteczna w subpopulacji chorych z wyjściowym UACR 30-200 mg/g, stanowiącej wnioskowane rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego dla dapagliflozyny.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W niniejszej analizie do części właściwej przeglądu włączono badanie, w którym w ramach skuteczności oceniano klinicznie istotne twarde punkty końcowe, takie jak zgony z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych. W celu przeprowadzenia bardziej kompleksowej oceny stosowania dapagliflozyny w analizowanej populacji chorych w ramach dodatkowych dowodów naukowych włączono jednak także badania randomizowane, w których oceniano stosowanie dapagliflozyny w zakresie istotnych klinicznie twardych punktów końcowych w populacji chorych z cukrzycą typu 2 i niewydolnością serca (w tym u chorych z zaburzeniami czynności nerek) oraz badania randomizowane, w których oceniano stosowanie dapagliflozyny w populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek (niezależnie od występowania schorzeń współistniejących, w tym cukrzycy typu 2) w zakresie parametrów laboratoryjnych. W ramach dodatkowych dowodów naukowych zidentyfikowano 7 randomizowanych badań klinicznych: DECLARE-TIMI 58, DAPA-HF, DELIVER, DELIGHT, DERIVE, Kohan 2014 oraz DIAMOND.

W badaniu **DECLARE-TIMI 58** populację stanowili chorzy z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, natomiast w badaniu **DAPA-HF** - chorzy z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, niezależnie od obecności lub braku cukrzycy typu 2. Oba badania nakierowane były na ocenę klinicznie istotnych punktów końcowych, w tym także złożonych nerkowych punktów końcowych. Dodatkowo, dostępne były wyniki obu badań w subpopulacjach chorych w zależności od początkowej funkcji nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m², eGFR ≥60 do <90 ml/min/1,73 m² i eGFR ≥90 ml/min/1,73 m² w badaniu DECLARE-TIMI 58 oraz eGFR <60 ml/min/1,73 m² i ≥60 ml/min/1,73 m² w badaniu DAPA-HF). W badaniu DECLARE-TIMI 58 możliwe było także przeprowadzenie analiz w zależności od wyjściowego poziomu UACR. Nerkowe punkty końcowe oraz wyniki dla sercowo-naczyniowych punktów końcowych w zależności od wyjściowego poziomu eGFR oszacowano także w badaniu **DELIVER**, przeprowadzonego w populacji chorych z niewydolnością serca i frakcją wyrzutową lewej komory >40%.

Do badań **DELIGHT**, **DERIVE** i **Kohan 2014** włączono chorych z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, natomiast do badania **DIAMOND** - chorych z przewlekłą chorobą nerek bez cukrzycy. W badaniach tych w ramach oceny skuteczności nie oceniono klinicznie istotnych punktów końcowych, a jedynie parametry laboratoryjne. Z tego względu badania te zostały wykluczone z części właściwej analizy i opisane w ramach dodatkowych dowodów naukowych.

Wyniki poszczególnych punktów końcowych ocenianych w badaniu **DECLARE-TIMI 58** były spójne w subpopulacjach chorych w zależności od początkowej funkcji nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m², eGFR ≥60 do <90 ml/min/1,73 m² oraz eGFR ≥90 ml/min/1,73 m²) i konsekwentnie wskazywały na skuteczność dapagliflozyny w populacjach chorych z eGFR ≥60 do <90 ml/min/1,73 m² oraz eGFR <60 ml/min/1,73 m² w zakresie m.in. złożonych nerkowych punktów końcowych, pomimo braku osiągnięcia istotności statystycznej w populacji chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² z uwagi na niewielką liczebność próby.

[REDACTED]

Ponadto, w subpopulacji chorych z wyjściowym UACR 30-300 mg/g obserwowano istotną statystycznie mniejszą redukcję eGFR oraz mniejszy wzrost (a nawet redukcję) UACR w grupie dapagliflozyny w porównaniu do placebo.

W badaniu DAPA-HF wyjściowa czynność nerek nie wpłynęła na korzyści wynikające ze stosowania dapagliflozyny w populacji chorych z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, a stosowanie dapagliflozyny związane było ze spowolnieniem spadku eGFR w porównaniu ze stosowaniem placebo zarówno u chorych z wyjściowym eGFR <60 ml/min/1,73 m², jak i wyjściowym eGFR ≥60 ml/min/1,73 m².

Wyniki badań DELIGHT, DERIVE, Kohan 2014 i DIAMOND wskazywały na większą redukcję eGFR podczas stosowania dapagliflozyny niż placebo, jednak należy zaznaczyć, że stosunkowo krótki okres obserwacji w badaniach (w większości 24 tygodnie) uniemożliwił pełną ocenę skuteczności dapagliflozyny w tym zakresie.

Włączone opracowania przedstawiały wyniki częściowe porównania dapagliflozyny z placebo w badaniach włączonych do niniejszego opracowania. Należy zaznaczyć jednak, że daty odcięcia niektórych włączonych opracowań uniemożliwiły włączenie do nich badania DAPA-CKD, a tym samym uniemożliwiły także pełną ocenę dapagliflozyny w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek. Ponadto, większość włączonych do analizy opracowań wtórnych charakteryzowała się niską lub krytycznie niską jakością wg skali AMSTAR 2, w przypadku 2 badań brak dostępu do suplementu spowodował brak możliwości oceny jakości badania.

W przypadku analizy efektywności praktycznej, odnaleziono tylko 1 badanie spełniające kryteria włączenia do przeglądu, tj. oceniające stosowanie dapagliflozyny u chorych z przewlekłą chorobą nerek w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, którego wyniki dostępne są jedynie w formie posteru. Brak opublikowanych pełnotekstowo niezależnych badań obserwacyjnych na tym etapie jest naturalną konsekwencją oczekiwania na upowszechnienie terapii po rejestracji leku w danym wskazaniu. Niemniej, **wyniki badania obserwacyjnego OPTMISE-CKD były zbliżone do obserwacji z badań klinicznych, co daje pewność, że pozytywne efekty leczenia dapagliflozyną można się spodziewać również w rzeczywistej praktyce klinicznej we wszystkich analizowanych podgrupach, w tym u chorych z wyjściowym poziomem UACR 30-200 mg/g.**

Dla wszystkich leków z grupy flozyn można zaobserwować charakterystyczny spadek wartości eGFR na początku leczenia, który związany jest z mechanizmem działania tej grupy leków. Co więcej, przejściowy spadek eGFR obserwowany jest również podczas rozpoczynania leczenia ACEI i sartanami. W związku z tym, w celu wiarygodnej oceny skuteczności leku pod względem redukcji wskaźnika eGFR, niezbędne są długoterminowe badania.²⁹

Z uwagi na zróżnicowane przyczyny powstawania przewlekłej choroby nerek i różne choroby współistniejące brak jest najnowszych ogólnych wytycznych dotyczących leczenia (w tym farmakologicznego) wszystkich chorych z przewlekłą chorobą nerek. Ogólne światowe wytyczne dotyczące leczenia PChN zostały opracowane przez *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) w 2012 roku.⁴⁸ W wytycznych tych nie uwzględniono inhibitorów SGLT2, w tym dapagliflozyny, z powodu

późniejszej publikacji wyników badań dla flozyn w leczeniu PChN. Jedynie najnowsze wytyczne UKKA opublikowane pod koniec 2021 roku⁴⁹ zawierają dowody z badania klinicznego DAPA-CKD, a tym samym osobną rekomendację dla chorych z PChN bez cukrzycy. Niemniej, inhibitory SGLT-2 zostały uwzględnione w najnowszych wytycznych dotyczących leczenia chorych z przewlekłą chorobą nerek i cukrzycą typu 2 (KDIGO 2022⁵⁰, ERA-EDTA 2019⁵¹, ASN 2020⁵², AHA 2020⁵³, NICE 2021⁵⁴). Oprócz wytycznych klinicznych, w ostatnim roku wydano kilka pozytywnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania dapagliflozyny w leczeniu PChN, w tym NICE.⁵⁵ Biorąc pod uwagę przełomowe wyniki badania DAPA-CKD, spodziewana jest aktualizacja ogólnych wytycznych dotyczących leczenia przewlekłej choroby nerek i można założyć, że najnowsze aktualizacje będą uwzględniać również dapagliflozynę.

Mając na uwadze wysoką skuteczność dapagliflozyny wykazaną w badaniu DAPA-CKD i spodziewaną zmianę schematu leczenia przewlekłej choroby nerek, wydaje się, że kolejne badania z grupą placebo mogą być uznane za nieetyczne.

Schyłkowa niewydolność nerek wiąże się z bardzo wysoką śmiertelnością, zachorowalnością na choroby współistniejące (powikłania) i obniżoną jakością życia. Ponadto, dializoterapia stanowi istotne obciążenie finansowe dla systemu ochrony zdrowia. Możliwość terapii PChN w jej mniej zaawansowanych stadiach może znacząco obniżyć koszty społeczne i ekonomiczne leczenia tej choroby i jej powikłań, a także może pozwolić utrzymać aktywność zawodową chorych.¹⁷ Mając na uwadze dane kliniczne i epidemiologiczne, a także niezwykle wysokie koszty terapii nerkozastępczej, należy dążyć do wszelkich starań, by zapewnić powszechny dostęp do wszelkich form diagnostyki chorób nerek, prewencji progresji przewlekłej choroby nerek i dostępności do wszystkich form leczenia nerkozastępczego, w tym przeszczepienia nerki.¹⁵ Z uwagi na fakt, iż główne koszty bezpośrednie leczenia chorych z PChN stanowią koszty dializ (1,26 mld PLN spośród 1,46 mld PLN w 2015 roku, ok. 86%)¹³ niezwykle pożądanym zjawiskiem jest opóźnienie wejścia pacjentów do leczenia nerkozastępczego i uchronienie części z nich przed taką koniecznością.

Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy klinicznej stosowanie dapagliflozyny związane jest z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia twardych punktów końcowych, w tym z redukcją ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny, rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek, długoterminowej dializoterapii oraz redukcją ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca, dzięki czemu stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną zarówno w wymiarze klinicznym, jak i wymiarze ekonomicznym.

Zmiana treści wskazania refundacyjnego dla dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek ułatwi dostęp do terapii o udowodnionej na twardych punktach końcowych wysokiej skuteczności oraz może stanowić podstawowy element terapii farmakologicznej w analizowanej populacji chorych.

13 Wyniki końcowe z przeglądu badań

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m², albuminurią lub białkomoczem, leczonych terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii, w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. placebo (kontynuacja dotychczas stosowanego leczenia, przy uwzględnieniu, że dapagliflozyna dodawana będzie do aktualnego leczenia).

Do 21 listopada 2022 r., w wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych odnaleziono **jedno randomizowane badanie kliniczne** oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek, spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia do badania DAPA-CKD obejmowały chorych z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m², natomiast we wniosku populację zawężono do eGFR <60 ml/min/1,73 m², przy czym zgodnie z danymi Wnioskodawcy subpopulacja chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m² stanowiła [] populacji całkowitej z badania DAPA-CKD. Ponadto, we wniosku wskazano populację chorych z ACR ≥ 30 mg/g, natomiast do badania DAPA-CKD włączono chorych z ACR 200-5000 mg/g. W związku z tym, w niniejszym przeglądzie systematycznym przeprowadzono analizy dla populacji całkowitej z badania DAPA-CKD na podstawie opublikowanych danych oraz dodatkowo przedstawiono analizy w subpopulacji chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² dostarczonych przez Wnioskodawcę - dane nieopublikowane. W celu uzupełnienia danych dla pacjentów z wyjściowym UACR 30-200 mg/g, dołączono analizę *post hoc* obejmującą populację chorych z mikroalbuminurią (UACR 30-300 mg/g) oraz ekstrapolację wyników badania DAPA-CKD na pacjentów z wyjściowym UACR <200 mg/g.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem określonej jako wszyscy pacjenci randomizowani, natomiast ocenę bezpieczeństwa w populacji wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę dapagliflozyny lub placebo. W badaniu oceniano skuteczność leczenia dapagliflozyną w oparciu o twarde punkty końcowe.

Do 21 listopada 2022 r., w wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych odnaleziono **jedno randomizowane badanie kliniczne DAPA-CKD**, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek.

Badanie DAPA-CKD to międzynarodowe, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny vs placebo przy jednoczesnym stosowaniu terapii standardowej (dotychczas stosowana terapia), charakteryzujące się wysoką jakością (5 punktów w skali Jadad) oraz niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie większości domen (z wyjątkiem domeny: „Selektywne raportowanie”) zgodnie z oceną wg Cochrane.

Kryteria włączenia do badania DAPA-CKD obejmowały chorych z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m², natomiast we wniosku populację zawężono do eGFR <60 ml/min/1,73 m². Zgodnie z danymi Wnioskodawcy populacja z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m² stanowiła [] populacji całkowitej z badania DAPA-CKD, w związku z czym w części głównej przeglądu przedstawiono

opublikowane wyniki dla populacji całkowitej z badania DAPA-CKD oraz dodatkowo - nieopublikowane wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w subpopulacji chorych z badania DAPA-CKD z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m², dostarczone przez Wnioskodawcę. Ponadto, w obecnym wniosku wskazano populację chorych z ACR ≥ 30 mg/g, natomiast do badania DAPA-CKD włączono chorych z ACR 200-5000 mg/g, w związku z czym dodatkowo wykorzystano analizę *post hoc* z badania przeprowadzoną u chorych z mikroalbuminurią oraz wyniki ekstrapolacji wyników DAPA-CKD na populację chorych z wyjściowym UACR < 200 mg/g.

Ocenę skuteczności w badaniu DAPA-CKD przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem określonej jako wszyscy pacjenci randomizowani, natomiast ocenę bezpieczeństwa w populacji wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę dapagliflozyny lub placebo. W badaniu oceniano skuteczność leczenia dapagliflozyną w oparciu o twarde punkty końcowe.

Analiza skuteczności na podstawie wyników badania DAPA-CKD wykazała:

- **39% redukcję ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego ($\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych) w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo (HR=0,61 [95%CI: 0,51; 0,72], $p < 0,001$);**
- **47% zmniejszenie ryzyka wystąpienia $\geq 50\%$ redukcji eGFR podczas stosowania dapagliflozyny w porównaniu ze stosowaniem placebo (HR=0,53 [95%CI: 0,42; 0,67], $p < 0,05$);**
- **36% redukcję ryzyka rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek u chorych leczonych dapagliflozyną w porównaniu do chorych leczonych placebo (HR=0,64 [95%CI: 0,50; 0,82], $p < 0,05$). Stosowanie dapagliflozyny związane było również z 33% redukcją ryzyka osiągnięcia eGFR < 15 ml/min/1,73 m² (HR=0,67 [95%CI: 0,51; 0,88], $p < 0,05$), 34% redukcją ryzyka długoterminowej dializoterapii (HR=0,66 [95%CI: 0,48; 0,90], $p < 0,05$) oraz 34% redukcją ryzyka przeszczepu nerki lub długoterminowej dializoterapii (HR=0,66 [95%CI: 0,49; 0,90], $p < 0,05$);**
- 65% redukcję ryzyka zgonu z przyczyn nerkowych w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo, jednak wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (HR=0,35 [95%CI: 0,07; 1,73], $p = ns$);
- 19% redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych podczas stosowania dapagliflozyny w porównaniu ze stosowaniem placebo, jednak wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (HR=0,81 [95%CI: 0,58; 1,12], $p = ns$);
- **44% zmniejszenie ryzyka wystąpienia $\geq 50\%$ redukcji eGFR, rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu z przyczyn nerkowych u chorych stosujących dapagliflozynę w porównaniu do grupy placebo (HR=0,56 [95%CI: 0,45; 0,68], $p < 0,001$);**
- **29% redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca podczas stosowania dapagliflozyny w porównaniu ze stosowaniem placebo (HR=0,71 [95%CI: 0,55; 0,92], $p = 0,009$);**

- **73% redukcję ryzyka zgonu z powodu niewydolności serca** podczas stosowania dapagliflozyny w porównaniu ze stosowaniem placebo (HR=0,27 [95% CI: 0,08; 0,98], p<0,05);
- **46% redukcję ryzyka zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe ogółem**, w tym **58% redukcję ryzyka zgonu z powodu nowotworu** podczas stosowania dapagliflozyny w porównaniu ze stosowaniem placebo (odpowiednio HR=0,54 [95%CI: 0,36; 0,82], p<0,05 oraz HR=0,42 [95%CI: 0,19; 0,97], p<0,05);
- **31% redukcję ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny** podczas stosowania dapagliflozyny w porównaniu ze stosowaniem placebo (HR=0,69 [95%CI: 0,53; 0,88], p=0,004);
- **32% redukcję ryzyka wystąpienia nagłego pogorszenia czynności nerek** (definiowanego jako co najmniej podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi w ciągu 100 dni [mediana]) podczas stosowania dapagliflozyny w porównaniu ze stosowaniem placebo (HR=0,68 [95%CI: 0,49; 0,94], p=0,02);
- stosowanie dapagliflozyny związane było ze **zwiększeniem o 81% szansy wystąpienia regresji do ACR <300 mg/g** oraz z **59% redukcją ryzyka wystąpienia progresji do ACR ≥3000 mg/g** w porównaniu ze stosowaniem placebo (odpowiednio HR=1,81 [1,60; 2,05], p<0,05 oraz HR=0,41 [95%CI: 0,32; 0,52], p<0,05);
- stosowanie dapagliflozyny powodowało istotnie statystycznie **mniejszą redukcję eGFR** (MD=0,95 [95% CI: 0,63; 1,27], p<0,05), istotnie statystycznie **większą redukcję ACR** (MD=-29,3 [95% CI: -33,1; -25,2], p<0,05) oraz istotnie statystycznie **większą redukcję skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi** (odpowiednio MD=2,9 mmHg [95% CI: 2,3; 3,6], p<0,0001 oraz MD=1,0 mmHg [95% CI: 0,6; 1,4], p<0,0001) w całym okresie badania w porównaniu do placebo.

Dapagliflozyna jest lekiem o pierwotnym wskazaniu do leczenia cukrzycy typu 2 i choroba ta występowała u większości (67,5%) chorych z badania DAPA-CKD, jednak dodatkowe analizy w subpopulacjach chorych z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy typu 2 wykazały, że dapagliflozyna jest równie skuteczna u chorych bez współistniejącej cukrzycy.

Mając na uwadze podobną charakterystykę kliniczną PChN u chorych z cukrzycą typu 2 i bez, jak również mechanizm działania dapagliflozyny na nerki niezależny od obniżania stężenia glukozy we krwi można przyjąć, że skuteczność działania dapagliflozyny u chorych z cukrzycą typu 2 jest zbliżona do skuteczności u chorych bez cukrzycy typu 2.^{7,8,9}

Wyniki dodatkowych analiz skuteczności klinicznej przeprowadzonych w subpopulacji chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² na podstawie danych nieopublikowanych są zbliżone do wyników otrzymanych w populacji całkowitej z badania (tj. z eGFR ≥25 i <75 ml/min/1,73 m²) i wskazują na znaczną przewagę dapagliflozyny w porównaniu do placebo w leczeniu PChN.

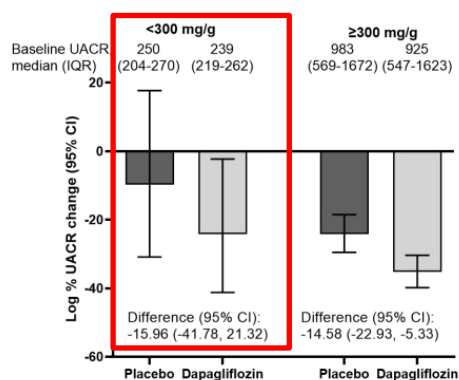
Analiza skuteczności u chorych z wyjściowym UACR 30-200 mg/g:

1. **Analiza *post hoc* z badania DAPA-CKD (Heerspink 2022):**
 - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w efekcie leczenia dapagliflozyną w porównaniu do placebo pomiędzy subpopulacjami chorych z UACR 30-<300 mg/g vs

UACR ≥ 300 mg/g pod względem zmiany eGFR (MD=1,8 vs 1,2 ml/min/1,73 m², p=0,62) i procentowej zmiany UACR (MD=-16,0 vs -14,6%, p=0,36).

- Częstość występowania złożonego nerkowego punktu końcowego (trwała $\geq 50\%$ redukcja eGFR, niewydolność nerek, zgon z powodu niewydolności nerek) była numerycznie niższa w w grupie dapagliflozyny (1 zdarzenie) w porównaniu do grupy placebo (3 zdarzenia) w subpopulacji chorych z UACR 30-<300 mg/g.
- Wyniki przeprowadzonej analizy *post hoc* wskazują, że dapagliflozyna jest skuteczna u chorych z PChN bez względu na występowanie cukrzycy typu 2 oraz wyjściowy poziom UACR, a wyniki badania DAPA-CKD można rozszerzyć na chorych z mikroalbuminurią.

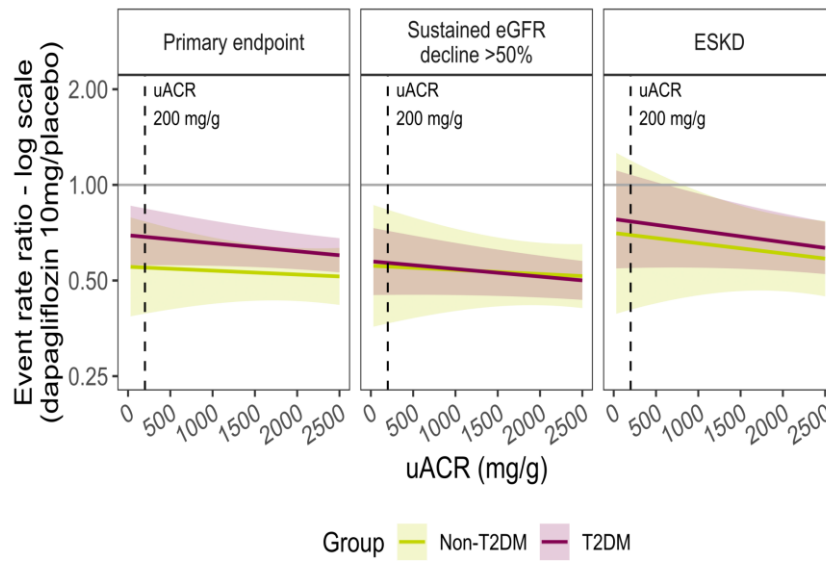
Rys. 205. Procentowa zmiana UACR u chorych bez cukrzycy typu 2 z mikroalbuminurią (A2) i makroalbuminurią (A3): badanie DAPA-CKD, analiza *post hoc*.



2. Ekstrapolacja wyników badania DAPA-CKD na chorych z wyjściowym UACR <200 mg/g z wykorzystaniem regresji Poissona (Davis 2022):

- 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 niskim UACR. W przypadku ESKD przy niższych poziomach UACR wyniki również wskazują na redukcję ryzyka, jednak nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej.
- Redukcja częstości zdarzeń w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo numerycznie była większa u chorych bez cukrzycy typu 2 w porównaniu do chorych z cukrzycą typu 2 w przypadku wszystkich 3 analizowanych punktów końcowych.

Rys. 206. Częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego, trwałego $\geq 50\%$ spadku eGFR i ESKD (na podstawie rocznej częstości występowania na 100 pacjentów) dla dapagliflozyny vs placebo w zależności od wyjściowego poziomu UACR i statusu T2DM.



[Redacted text block]

4. Wyniki badania DECLARE-TIMI 58 (publikacje pełnotekstowe).

- Redukcja ACR do <30 mg/g u chorych z wyjściowym ACR 30-300 mg/g występowała istotnie statystycznie częściej w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo (HR=1,36 [95% CI: 1,25; 1,47], $p<0,0001$, OR=1,49 [95% CI: 1,32; 1,69], $p<0,00001$, RD=0,10 [95% CI: 0,07; 0,13], $p<0,00001$, NNT=11 [8; 15]).
- Progresja ACR do >300 mg/g u chorych z wyjściowym ACR 30-300 mg/g występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo (HR=0,65 [95% CI: 0,57; 0,73], $p<0,0001$, OR=0,61 [95% CI: 0,53; 0,71], $p<0,00001$, RD=-0,09 [95% CI: -0,12; -0,06], $p<0,00001$, NNT=11 [95% CI: 9; 16]).
- Progresja ACR o ≥ 1 poziom u chorych z wyjściowym ACR ≤ 300 mg/g występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo (HR=0,86 [95% CI: 0,82; 0,90], $p<0,0001$, OR=0,83 [0,78; 0,88], $p<0,00001$, RD=-0,05 [95% CI: -0,06; -0,03], $p<0,00001$, NNT=22 [95% CI: 16; 32]).
- W subpopulacji chorych z wyjściowym UACR 30-300 mg/g różnica pomiędzy grupami DAPA vs PLA pod względem redukcji eGFR wyniosła MD=0,76 [95% CI: 0,62; 0,91], $p<0,0001$ w całym okresie obserwacji oraz MD=1,11 [95% CI: 0,86; 1,36], $p<0,0001$ w fazie przewlekłej.
- Odsetek pacjentów z szybką redukcją eGFR (średni roczny spadek eGFR ≥ 3 ml/min/1,73 m²) w okresie od 6 mies. do 4 lat był istotnie statystycznie mniejszy w grupie DAPA w porównaniu do grupy PLA w subpopulacji chorych z wyjściowym UACR

30-300 mg/g (OR=0,62 [95% CI: 0,54; 0,71], $p<0,00001$, RD=-0,11 [95% CI: -0,14; -0,08], $p<0,00001$, NNT=9 [95% CI: 7; 13]).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

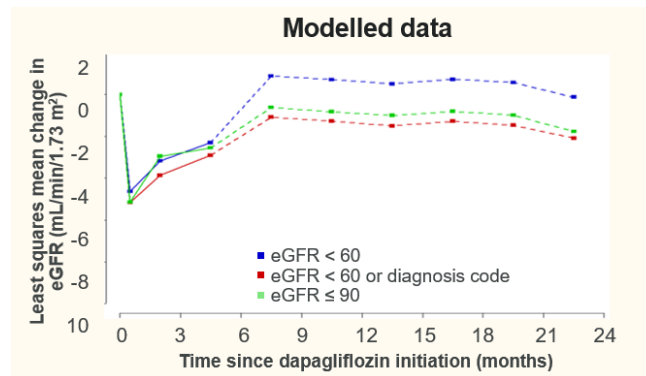
[REDACTED]

[REDACTED]

7. Wyniki badania efektywności praktycznej OPTIMISE-CKD (Tangri 2022).

- Po rozpoczęciu leczenia dapagliflozyną u chorych z wyjściowym UACR 30-200 mg/g poziom UACR uległ redukcji o 39% w populacji całkowitej, 36% w populacji chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² lub diagnozą PChN, 23% w populacji chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² oraz 36% w populacji chorych z eGFR ≤90 ml/min/1,73 m². Największą 44% redukcję obserwowano w podgrupie chorych bez cukrzycy typu 2 niezależnie od eGFR (nie oszacowano zmian w subpopulacji chorych bez cukrzycy typu 2 w poszczególnych podgrupach w zależności od poziomu eGFR ze względu na zbyt małą liczebność populacji).
- U wszystkich pacjentów obserwowano początkowy 14-dniowy ostry spadek poziomu eGFR (ok. 5 ml/min/1,73 m²), który następnie rósł i osiągał stabilny poziom po ok. 6 mies. leczenia dapagliflozyną. Zmiana eGFR była podobna bez względu na występowanie cukrzycy typu 2, PChN oraz niezależnie od wyjściowego poziomu UACR. Ostry spadek, a następnie wzrost poziomu eGFR obserwowano także u chorych z niskim lub nieznanym UACR u chorych z cukrzycą typu 2 lub bez.
- Otrzymane wyniki w badaniu OPTIMISE-CKD były zbliżone do obserwacji z badań klinicznych, co daje pewność, że pozytywnych efektów leczenia dapagliflozyną można się spodziewać również w rzeczywistej praktyce klinicznej we wszystkich podgrupach, w tym u chorych z wyjściowym poziomem UACR 30-200 mg/g.

Rys. 210. Zmiana eGFR w ciągu 24 miesięcy leczenia dapagliflozyną w badaniu OPTIMISE-CKD u pacjentów z PChN bez cukrzycy typu 2 oraz z niskim lub nieznanym poziomem UACR - prognoza na podstawie dostępnych danych krótkoterminowych.



Analiza bezpieczeństwa na podstawie wyników badania DAPA-CKD wykazała:

- porównywalne częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupach dapagliflozyny i placebo (OR=0,96 [95%CI: 0,74; 1,24], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,02; 0,01], p=ns; NNH_{2,4 roku}=na);
- istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych dapagliflozyną niż u chorych stosujących placebo (OR=0,81 [95%CI: 0,72; 0,93], p=0,002; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; -0,02], p=0,002; NNT_{2,4 roku}=23 [95% CI: 14; 60]);
- istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (OR=0,65 [95%CI: 0,50; 0,84], p=0,0008; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,01], p=0,0008; NNT_{2,4 roku}=41 [95%CI: 26; 98]);
- porównywalne częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmiany dawkowania w grupach dapagliflozyny i placebo (OR=1,02 [95%CI: 0,85; 1,22], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,02; 0,02], p=ns; NNH_{2,4 roku}=na);
- zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki u chorych stosujących dapagliflozynę i placebo (OR=1,26 [95%CI: 0,78; 2,03], p=ns; RD=0,004 [95%CI: -0,004; 0,01], p=ns; NNH_{2,4 roku}=na);
- istotnie statystycznie większe częstości występowania zdarzeń niepożądanych mających możliwy związek z leczeniem w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (OR=1,27 [95%CI: 1,06; 1,54], p=0,01; RD=0,02 [95%CI: 0,01; 0,04], p=0,01; NNH_{2,4 roku}=40 [95%CI: 22; 179]).

Analiza bezpieczeństwa u chorych z wyjściowym UACR 30-200 mg/g

1. Analiza *post hoc* z badania DAPA-CKD (Heerspink 2022):

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami DAPA oraz PLA w częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz poważnych zdarzeń niepożądanych w subpopulacji chorych z mikroalbuminurią.

Korzystne wyniki skuteczności dapagliflozyny oraz inhibitorów SGLT-2 ogółem w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek potwierdzają również wyniki opracowań wtórnych

oraz badań pierwotnych włączonych w ramach analizy dodatkowych dowodów naukowych.

14 Wnioski

Wyniki zidentyfikowanego badania DAPA-CKD jednoznacznie wskazują, że stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do placebo związane jest z istotnie statystycznie mniejszym o:

- 39% ryzykiem wystąpienia pierwszorzędownego złożonego punktu końcowego ($\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych),
- 47% ryzykiem wystąpienia $\geq 50\%$ redukcji eGFR,
- 36% ryzykiem rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek,
- 33% ryzykiem redukcji eGFR do < 15 ml/min/1,73 m²,
- 34% ryzykiem długoterminowej dializoterapii,
- 34% ryzykiem przeszczepu nerki lub długoterminowej dializoterapii,
- 44% ryzykiem wystąpienia $\geq 50\%$ redukcji eGFR, rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu z przyczyn nerkowych,
- 32% ryzykiem wystąpienia nagłego pogorszenia czynności nerek,
- 59% ryzykiem progresji ACR do ≥ 3000 mg/g.

Oprócz redukcji ryzyka związanego z wystąpieniem typowo nefrologicznych punktów końcowych należy podkreślić, że stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do placebo miało również istotny wpływ na typowo kardiologiczny punkt końcowy, tj. było związane z mniejszym o:

- 29% ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

Ponadto, stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do placebo związane było z istotnie statystycznie mniejszym o:

- 73% ryzykiem wystąpienia zgonu z powodu niewydolności serca,
- 46% ryzykiem wystąpienia zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe,
- 58% ryzykiem wystąpienia zgonu z powodu nowotworu,
- 31% ryzykiem wystąpienia zgonu niezależnie od przyczyny.

Co więcej, stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do placebo związane było z istotnie statystycznie mniejszą redukcją eGFR oraz istotnie statystycznie większą redukcją albuminurii i ciśnienia tętniczego krwi.

Na podstawie modelu Markowa oszacowano, że leczenie dapagliflozyną zapobiega wystąpieniu 83 zgonów niezależnie od przyczyny, 19 hospitalizacji z powodu niewydolności serca, 39 nagłych pogorszeń czynności nerek na 1000 pacjentów w ciągu 10 lat. Ponadto, dapagliflozyna w ciągu 10 lat uchroni 51 pacjentów przed rozpoczęciem terapii nerkozastępczej (u 45 chorych - dializoterapii, u 6 chorych - przeszczepu nerki).

Dapagliflozyna jest lekiem o pierwotnym wskazaniu do leczenia cukrzycy typu 2 i choroba ta występowała u większości (67,5%) chorych z badania DAPA-CKD, jednak dodatkowa analiza

w subpopulacjach chorych z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy typu 2 wykazała, że dapagliflozyna jest równie skuteczna u chorych bez współistniejącej cukrzycy. Mając na uwadze podobną charakterystykę kliniczną PChN u chorych z cukrzycą typu 2 i bez, jak również mechanizm działania dapagliflozyny na nerki niezależny od obniżania stężenia glukozy we krwi można przyjąć, że skuteczność działania dapagliflozyny u chorych z cukrzycą typu 2 jest zbliżona do skuteczności u chorych bez cukrzycy typu 2.

Wyniki dodatkowych analiz skuteczności klinicznej przeprowadzonych w subpopulacji chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² na podstawie danych nieopublikowanych dostarczonych przez Wnioskodawcę są zbliżone do wyników otrzymanych w populacji całkowitej z badania (tj. z eGFR ≥ 25 i <75 ml/min/1,73 m²) i wskazują na znaczną przewagę dapagliflozyny w porównaniu do placebo w leczeniu PChN.

Analiza *post hoc* z badania DAPA-CKD przeprowadzona w subpopulacji chorych z mikroalbuminurią (UACR 30-<300 mg/g) oraz ekstrapolacja wyników badania DAPA-CKD na chorych z wyjściowym UACR <200 mg/g przy użyciu regresji Poissona jednoznacznie wskazują, że dapagliflozyna jest również skuteczna w subpopulacji chorych z wyjściowym UACR 30-200 mg/g, stanowiącej wnioskowane rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego dla dapagliflozyny.

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

Ponadto, w subpopulacji chorych z wyjściowym UACR 30-300 mg/g obserwowano istotną statystycznie mniejszą redukcję eGFR oraz mniejszy wzrost (a u części pacjentów - redukcję) UACR w grupie dapagliflozyny w porównaniu do placebo.

[REDAKOWANE]

Dodatkowo, wyniki badania obserwacyjnego OPTMISE-CKD były zbliżone do obserwacji z badań klinicznych, co daje pewność, że pozytywnych efektów leczenia dapagliflozyną można się spodziewać również w rzeczywistej praktyce klinicznej we wszystkich analizowanych podgrupach, w tym u chorych z wyjściowym poziomem UACR 30-200 mg/g.

Dapagliflozyna ma ugruntowaną pozycję w leczeniu cukrzycy typu 2 i dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa, który został potwierdzony w populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek w badaniu DAPA-CKD. Stosowanie dapagliflozyny związane było z porównywalną lub

istotnie statystycznie mniejszą częstością występowania większości zdarzeń niepożądanych (w tym zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmiany dawkowania lub redukcji dawki), z wyjątkiem zdarzeń niepożądanych mających możliwy związek z leczeniem, co wskazuje na korzystny profil bezpieczeństwa dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek.

Korzystne wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny oraz inhibitorów SGLT-2 ogółem w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek potwierdzają również wyniki opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych włączonych w ramach analizy dodatkowych dowodów naukowych.

Schyłkowa niewydolność nerek wiąże się z bardzo wysoką śmiertelnością, zachorowalnością na choroby współistniejące (powikłania) i obniżoną jakością życia. Ponadto, dializoterapia stanowi istotne obciążenie finansowe dla systemu ochrony zdrowia. Możliwość terapii przewlekłej choroby nerek w jej mniej zaawansowanych stadiach może znacząco obniżyć koszty społeczne i ekonomiczne leczenia tej choroby i jej powikłań, a także może pozwolić utrzymać aktywność zawodową chorych. Mając na uwadze dane kliniczne i epidemiologiczne, a także niezwykle wysokie koszty terapii nerkozastępczej, należy dążyć do wszelkich starań, by zapewnić powszechny dostęp do wszelkich form diagnostyki chorób nerek oraz prewencji progresji przewlekłej choroby nerek i dostępności do wszystkich form leczenia nerkozastępczego, w tym przeszczepienia nerki. **Z uwagi na fakt, iż główne koszty bezpośrednie leczenia chorych z PChN stanowią koszty dializ (1,26 mld PLN spośród 1,46 mld PLN w 2015 roku, ok. 86%),¹³ niezwykle pożądanym zjawiskiem jest opóźnienie wejścia pacjentów do leczenia nerkozastępczego i uchronienie części z nich przed taką koniecznością.**

Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy klinicznej stosowanie dapagliflozyny związane jest z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia twardych punktów końcowych, w tym z redukcją ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny, rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek, długoterminowej dializoterapii oraz redukcją ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca, dzięki czemu stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną zarówno w wymiarze klinicznym, jak i wymiarze ekonomicznym.

Zmiana treści wskazania refundacyjnego dla dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek ułatwi dostęp do terapii o udowodnionej na twardych punktach końcowych wysokiej skuteczności oraz może stanowić podstawowy element terapii farmakologicznej w analizowanej populacji chorych. Mając na uwadze istotnie zwiększone ryzyko wystąpienia progresji PChN, ESKD, AKI, zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów, a tym samym zwiększone zużycie zasobów medycznych oraz kosztów medycznych i społecznych u chorych z ACR ≥ 200 mg/g, niezwykle ważne jest ułatwienie dostępu do leczenia (poprzez możliwość jakościowego oznaczania albuminurii) oraz umożliwienie rozpoczęcia leczenia dapagliflozyną we wczesnym stadium PChN, zgodnym z rozszerzeniem aktualnego wskazania refundacyjnego (ACR 30-199 mg/g), w celu opóźnienia progresji do bardziej zaawansowanych kategorii PChN.

15 Aneks

15.1 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 145. Arkusz oceny badania wg Jadad.

Kryterium		Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja		Tak/Nie	1 lub 0	
	Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby		Tak/Nie	1 lub 0	
	Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu		Tak/Nie	1 lub 0	
Suma (max 5)				

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials, 1996;17:1-12.

15.2 Arkusz oceny wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - badanie opisane jako niezaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.

- Inne czynniki
 - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

15.3 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 146. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
<p>2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapytania, • strategie wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu. <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none"> • plan meta-analzy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyłeń od protokołu.
<p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), • przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, • uzasadnić ograniczenia (np. język).

Ocena jakości badań wtórnych
<p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, • przeszukać rejestry badań, • skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, • w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, • przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania
<p>5. Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub • dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.
<p>6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrakowania z włączonych badań, lub • dwóch badaczy ekstrakowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrakowana przez jednego badacza.
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>
<p>8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparatory, • efekty zdrowotne, • projekty badań. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczegółowo opisać populacje, • szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), • opisać warunki badania, • zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).

Ocena jakości badań wtórnych
<p>9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieukrytej alokacji, oraz • braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czynników zakłócających, oraz • błędu selekcji. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.
<p>10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p>Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>
<p>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • badali przyczyny heterogeniczności. <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p>

Ocena jakości badań wtórnych
<p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz <p>osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.</p>
<p>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub • jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.
<p>13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub • jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.
<p>14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub • jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.
<p>15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.</p>
<p>16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?</p>

Ocena jakości badań wtórnych

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub
- autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.

Interpretacja wyniku:

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)
- Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)
- Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)
- Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9)
- Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11)
- Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)
- Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15)

Ocena ogólna przeglądu:

- Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
- Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.
- Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

Opracowanie na podstawie: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp: 18.11.2022 r.]

15.4 Spis badań włączonych

Tab. 147. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
1	DAPA-CKD	Publikacje pełnotekstowe:
	Heerspink 2020	Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. <i>N Engl J Med.</i> 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.
	Heerspink 2020b	Heerspink HJL, Stefánsson BV, Chertow GM, Correa-Rotter R, Greene T, Hou FF, Lindberg M, McMurray J, Rossing P, Toto R, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Investigators. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2020 Feb 1;35(2):274-282. Wheeler DC, Stefánsson BV, Batiushin M, Bilchenko O, Cherney DZI, Chertow GM, Douthat W, Dwyer JP, Escudero E, Pecoits-Filho R, Furuland H, Górriz JL, Greene T, Haller H, Hou FF, Kang SW, Isidto R, Khullar D, Mark PB, McMurray JJV, Kashihara N, Nowicki M, Persson F, Correa-Rotter R, Rossing P, Toto RD, Umanath K, Van Bui P, Wittmann I, Lindberg M, Sjöström CD, Langkilde AM, Heerspink HJL. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2020 Oct 1;35(10):1700-1711. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Toto RD, Sjöström CD, Langkilde AM, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2021 Jan;9(1):22-31. McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, Postmus D, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Held C, Hou FF, Mann JFE, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effect of Dapagliflozin on Clinical Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease, With and Without Cardiovascular Disease. <i>Circulation.</i> 2021 Feb 2;143(5):438-448. Heerspink HJL, Sjöström CD, Jongs N, Chertow GM, Kosiborod M, Hou FF, McMurray JJV, Rossing P, Correa-Rotter R, Kurljanskaya R, Stefánsson BV, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on mortality in patients with chronic kidney disease: a pre-specified analysis from the DAPA-CKD randomized controlled trial. <i>Eur Heart J.</i> 2021 Mar 31;42(13):1216-1227. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, McMurray JJV, Pecoits-Filho R, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Umanath K, Langkilde AM, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. <i>Kidney Int.</i> 2021 Jul;100(1):215-224.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>Persson F, Rossing P, Vart P, Chertow GM, Hou FF, Jongs N, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Bajaj HS, Stefansson BV, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Efficacy and Safety of Dapagliflozin by Baseline Glycemic Status: A Prespecified Analysis From the DAPA-CKD Trial. <i>Diabetes Care</i>. 2021 Aug;44(8):1894-1897.</p> <p>Chertow GM, Vart P, Jongs N, Toto RD, Gorriz JL, Hou FF, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Stefansson BV, Langkilde AM, Wheeler DC, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of Dapagliflozin in Stage 4 Chronic Kidney Disease. <i>J Am Soc Nephrol</i>. 2021 Sep;32(9):2352-2361.</p> <p>Heerspink HJL, Jongs N, Chertow GM, Langkilde AM, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Stefansson BV, Toto RD, Wheeler DC, Greene T; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effect of dapagliflozin on the rate of decline in kidney function in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i>. 2021 Nov;9(11):743-754.</p> <p>Jongs N, Greene T, Chertow GM, McMurray JJV, Langkilde AM, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Stefansson BV, Toto RD, Wheeler DC, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i>. 2021 Nov;9(11):755-766.</p> <p>McMurray JJV, Wheeler DC, Stefansson BV, Jongs N, Postmus D, Correa-Rotter R, Chertow GM, Hou FF, Rossing P, Sjöström CD, Solomon SD, Toto RD, Langkilde AM, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of Dapagliflozin in Patients With Kidney Disease, With and Without Heart Failure. <i>JACC Heart Fail</i>. 2021 Nov;9(11):807-820.</p> <p>Provenzano M, Jongs N, Vart P, Stefansson BV, Chertow GM, Langkilde AM, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Wheeler DC, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. The Kidney Protective Effects of the Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor, Dapagliflozin, Are Present in Patients With CKD Treated With Mineralocorticoid Receptor Antagonists. <i>Kidney Int Rep</i>. 2021 Dec 14;7(3):436-443.</p> <p>Heerspink HJL, Cherney D, Postmus D, Stefansson BV, Chertow GM, Dwyer JP, Greene T, Kosiborod M, Langkilde AM, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. A pre-specified analysis of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial on the incidence of abrupt declines in kidney function. <i>Kidney Int</i>. 2022 Jan;101(1):174-184.</p> <p>Vart P, Correa-Rotter R, Hou FF, Jongs N, Chertow GM, Langkilde AM, McMurray JJV, Rossing P, Sjöström CD, Stefansson BV, Toto RD, Douthat W, Escudero E, Isidoro R, Khullar D, Bajaj HS, Wheeler DC, Heerspink HJL. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients With CKD Across Major Geographic Regions. <i>Kidney Int Rep</i>. 2022 Feb 2;7(4):699-707.</p> <p>Chertow GM, Vart P, Jongs N, Langkilde AM, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Stefansson BV, Toto RD, Wheeler DC, Heerspink HJL. Quételet (body mass) index and effects of dapagliflozin</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>in chronic kidney disease. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2022 May;24(5):827-837.</p> <p>Waijer SW, Vart P, Cherney DZI, Chertow GM, Jongs N, Langkilde AM, Mann JFE, Mosenzon O, McMurray JJV, Rossing P, Correa-Rotter R, Stefansson BV, Toto RD, Wheeler DC, Heerspink HJL. Effect of dapagliflozin on kidney and cardiovascular outcomes by baseline KDIGO risk categories: a post hoc analysis of the DAPA-CKD trial. <i>Diabetologia.</i> 2022 Jul;65(7):1085-1097.</p> <p>Wheeler DC, Jongs N, Stefansson BV, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Langkilde AM, McMurray JJV, Rossing P, Nowicki M, Wittmann I, Correa-Rotter R, Sjöström CD, Toto RD, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Safety and efficacy of dapagliflozin in patients with focal segmental glomerulosclerosis: a prespecified analysis of the dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial. <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2022 Aug 22;37(9):1647-1656.</p> <p>McEwan P, Boyce R, Sanchez JJG, Sjöström CD, Stefansson B, Nolan S, Correa-Rotter R, Rossing P, Chertow GM, McMurray JJV, Wheeler DC, Heerspink HJL. Extrapolated longer-term effects of the DAPA-CKD trial: a modelling analysis. <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2022 Oct 6:gfac280.</p> <p>Jongs N, Chertow GM, Greene T, McMurray JJV, Langkilde AM, Correa-Rotter R, Kashihara N, Rossing P, Sjöström CD, Stefansson BV, Toto RD, Wheeler DC, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators; Members of the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Correlates and Consequences of an Acute Change in eGFR in Response to the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin in Patients with CKD. <i>J Am Soc Nephrol.</i> 2022 Nov;33(11):2094-2107.</p> <p>Heerspink HJL, Chertow GM, Jongs N, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committee and Investigators. Effects of Dapagliflozin in People without Diabetes and with Microalbuminuria. <i>Clin J Am Soc Nephrol.</i> 2022 Nov;17(11):1665-1668.</p> <p>Schechter M, Jongs N, Chertow GM, Mosenzon O, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Langkilde AM, Sjöström CD, Toto RD, Wheeler DC, Heerspink HJL. Effects of Dapagliflozin on Hospitalizations in Patients With Chronic Kidney Disease : A Post Hoc Analysis of DAPA-CKD. <i>Ann Intern Med.</i> 2022 Dec 6. doi: 10.7326/M22-2115.</p> <p>Abstrakty:</p> <p>McMurray JJV, Wheeler DC, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Lindberg MB, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Heerspink HJ. Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD). <i>Journal of Cardiac Failure</i> 2020 26:12 (1111-). Abstrakt.</p> <p>Wheeler DC, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Jongs N, McMurray J, Rossing P, Sjoström D, Toto RD, Langkilde AM, Heerspink HJL. Effects of dapagliflozin on kidney function, cardiovascular events, and all-cause mortality according to cause of kidney disease in the DAPA-CKD trial. <i>Journal of the American Society of Nephrology</i> 2020 31 (B3-). Abstrakt.</p> <p>Rossing P, Vart P, Chertow GM, Fan Hou F, Jongs N, McMurray JJ, Correa-Rotter R, Stefansson B, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC, Heerspink HL, DAPA-CKD Study Group. 130-LB: Dapagliflozin and the</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>Incidence of Type 2 Diabetes in Patients with Chronic Kidney Disease. Diabetes Jun 2021, 70 (Supplement 1) 130-LB.</p> <p>Jong N, Chertow G, Fan Hou F, McMurray J, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström D, Stefansson B, Toto R, Langkilde AM, Wheeler DC, Heerspink HL. Dapagliflozin decreases albuminuria in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: Insights from the DAPA-CKD trial. Nephrology Dialysis Transplantation (2021) 36:SUPPL 1 (i44).</p> <p>Heerspink HL, Toto RD, Jongs N, Vart P, Chertow GM, Hou FF, McMurray JJV, Pecoits-Filho R, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Stefansson BV, Umanath K, Langkilde AM, Wheeler DC. POS-832 Dapagliflozin in IgA nephropathy: findings from the DAPA-CKD trial. Kidney International Reports (2021) 6:4 Supplement (S362).</p> <p>Chertow GM, Vart P, Jongs N, Toto RD, Gorriz JL, Hou FF, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Stefansson BV, Langkilde AM, Wheeler DC, Heerspink HL. POS-831 The effect of dapagliflozin in patients with eGFR <30 mL/min/1.73m²: findings from the DAPA-CKD trial. Kidney International Reports (2021) 6:4 Supplement (S361-S362).</p> <p>Correa-Rotter R, Vart P, Jongs N, Hou FF, Chertow GM, Langkilde AM, McMurray J, Rossing P, Sjoström D, Stefansson BV, Toto RD, Douthat W, Escudero ET, Isidto RA, Khullar D, Bajaj HS, Wheeler DC, Heerspink HJL. DAPA-CKD: A regional analysis of kidney and cardiovascular outcomes. Journal of the American Society of Nephrology (2021) 32 (724).</p> <p>Correa-Rotter R, Chertow GM, Mark PB, Nowicki MP, Vart P, Jongs N, Langkilde AM, McMurray J, Rossing P, Sjoström D, Stefansson BV, Toto RD, Wheeler DC, Heerspink HJL. Effects of dapagliflozin in patients with CKD and albuminuria, with and without diabetes, by use and non-use of cardiovascular medications: DAPA-CKD trial. Journal of the American Society of Nephrology (2021) 32 (725).</p> <p>Chertow GM, Vart P, Langkilde AM, McMurray J, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjoström D, Stefansson BV, Toto RD, Greene T, Wheeler DC, Heerspink HJL. Quételet (body mass) index and effects of dapagliflozin in CKD. Journal of the American Society of Nephrology (2021) 32 (725).</p> <p>Heerspink HJL, Jongs N, Chertow GM, Langkilde AM, McMurray J, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjoström D, Stefansson BV, Toto RD, Greene T, Wheeler DC. Correlates and consequences of an acute decline in estimated glomerular filtration rate in response to the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin. Journal of the American Society of Nephrology (2021) 32 (726).</p> <p>Heerspink HJL, Jongs N, Chertow GM, Langkilde AM, McMurray J, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjoström D, Stefansson BV, Toto RD, Wheeler DC, Greene T. The effect of dapagliflozin on rate of kidney function decline in patients with ckd: A prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. Journal of the American Society of Nephrology (2021) 32 (35-36).</p> <p>McEwan P, Darlington O, Garcia-Sanchez J, Rao N, Wheeler D, Heerspink H. POS-336 The impact of chronic kidney disease and clinical events on patient health related quality of life in DAPA-CKD. Kidney International Reports (2021) 6:4 Supplement (S146).</p> <p>Chertow GM, Vart P, Langkilde AM, McMurray J, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjoström D, Stefansson BV, Toto RD, Greene T, Wheeler DC, Heerspink HJL. Quételet (body mass) index and effects of dapagliflozin in CKD. Journal of the American Society of Nephrology : JASN, 2021, 32, 725-</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>Correa-Rotter R, Chertow G, Mark PB, Nowicki MP, Vart P, Jongs N, Langkilde AM, McMurray J, Rossing P, Sjoström D, Stefansson B, Toto R, Wheeler DC, Heerspink HL. PO2365: Effects of Dapagliflozin in Patients with CKD and Albuminuria, with and Without Diabetes, by Use and Non-Use of Cardiovascular Medications: DAPA-CKD Trial. <i>Nephrology</i> 27: 31.</p> <p>Heerspink HL, Jong N, Stefansson B, Chertow G, Langkilde AM, McMurray J, Correa-Rotter R, Rossing P, Toto R, Wheeler D. FC082: Effects of Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease According to Background Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor and Angiotensin Receptor Blocker Dose. <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> 37(SUPPL 3): i847-i848.</p> <p>McEwan P, Darlington O, Boyce R, Heerspink H, Wheeler D, Garcia Sanchez J. ESTIMATING THE IMPACT OF DELAYED DISEASE PROGRESSION AND CARDIOVASCULAR EVENT INCIDENCE ASSOCIATED WITH DAPAGLIFLOZIN BASED ON THE RESULTS OF DAPA-CKD. <i>Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy</i> 27(4-A SUPPL): S113.</p> <p>Persson, F., et al. (2021). "Efficacy and safety of dapagliflozin by glycemic status in the dapa-ckd trial." <i>Diabetes</i> 70(SUPPL 1).</p> <p>Provenzano, M., et al. (2022). "POS-202 DAPAGLIFLOZIN IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE TREATED WITH MINERALOCORTICOID RECEPTOR ANTAGONISTS: PRE-SPECIFIED ANALYSIS OF THE DAPA-CKD TRIAL." <i>Kidney International Reports</i> 7(2): S86-S87.</p> <p>Provenzano, M., et al. (2022). "POS-255 EFFECT OF DAPAGLIFLOZIN ON BLOOD PRESSURE IN PATIENTS WITH CKD: a PRE-SPECIFIED ANALYSIS FROM DAPA-CKD." <i>Kidney International Reports</i> 7(2): S112-.</p> <p>Postery:</p> <p>Davis J, Gabb P, Garcia Sanchez JJ, Barone S, Ouwens M, Wheeler DC, Heerspink HJL. Extrapolation of DAPA-CKD trial endpoints in a broad urine albumin creatinine ratio population. Presented at American Society of Nephrology - Kidney Week, Orlando, Florida, 3-6 November 2022.</p>
Badania pierwotne - efektywność praktyczna		
1	OPTIMISE-CKD	Tangri N, Barone S, Arnold M, García Sánchez JJ, Nan C, Bodegård J. Dapagliflozin initiation and eGFR trajectories across uACR subgroups in clinical practice. Presented at the 20th World Congress on Insulin Resistance, Diabetes & Cardiovascular Disease, Universal City, CA, USA, December 1-3, 2022.
Dodatkowe dowody naukowe		
1	DECLARE-TIMI 58	<p>Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med.</i> 2019 Jan 24;380(4):347-357.</p> <p>Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, Murphy SA, Heerspink HJL, Zelniker TA, Dwyer JP, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Kato ET, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS, Raz I. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2019 Aug;7(8):606-617.</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>Zelniker TA, Raz I, Mosenzon O, Dwyer JP, Heerspink HHJL, Cahn A, Goodrich EL, Im K, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Gause-Nilsson I, Langkilde AM, Sabatine MS, Wiviott SD. Effect of Dapagliflozin on Cardiovascular Outcomes According to Baseline Kidney Function and Albuminuria Status in Patients With Type 2 Diabetes: A Prespecified Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Cardiol.</i> 2021 Jul 1;6(7):801-810.</p> <p>Mosenzon O, Wiviott SD, Heerspink HJL, Dwyer JP, Cahn A, Goodrich EL, Rozenberg A, Schechter M, Yanuv I, Murphy SA, Zelniker TA, Gause-Nilsson IAM, Langkilde AM, Fredriksson M, Johansson PA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS, Raz I. The Effect of Dapagliflozin on Albuminuria in DECLARE-TIMI 58. <i>Diabetes Care.</i> 2021 Aug;44(8):1805-1815.</p> <p>Mosenzon O, Raz I, Wiviott SD, Schechter M, Goodrich EL, Yanuv I, Rozenberg A, Murphy SA, Zelniker TA, Langkilde AM, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Wilding JPH, McGuire DK, Bhatt DL, Leiter LA, Cahn A, Dwyer JP, Heerspink HJL, Sabatine MS. Dapagliflozin and Prevention of Kidney Disease Among Patients With Type 2 Diabetes: Post Hoc Analyses From the DECLARE-TIMI 58 Trial. <i>Diabetes Care.</i> 2022 Oct 1;45(10):2350-2359.</p>
2	DAPA-HF	<p>McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. <i>N Engl J Med.</i> 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.</p> <p>Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, Heerspink HJL, Anand IS, Böhm M, Chopra V, de Boer RA, Desai AS, Ge J, Kitakaze M, Merkley B, O'Meara E, Shou M, Tereshchenko S, Verma S, Vinh PN, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Bengtsson O, Langkilde AM, Sjöstrand M, McMurray JJV. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. <i>Circulation.</i> 2021 Jan 26;143(4):298-309.</p>
3	DELIVER	<p>Mc Causland FR, Claggett BL, Vaduganathan M, Desai AS, Jhund P, de Boer RA, Docherty K, Fang J, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Saraiva JFK, McGrath MM, Shah SJ, Verma S, Langkilde AM, Petersson M, McMurray JJV, Solomon SD. Dapagliflozin and Kidney Outcomes in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the DELIVER Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Cardiol.</i> 2022 Nov 3:e224210.</p>
4	DELIGHT	<p>Pollock C, Stefánsson B, Reyner D, Rossing P, Sjöström CD, Wheeler DC, Langkilde AM, Heerspink HJL. Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin alone and in combination with saxagliptin and effect of dapagliflozin and saxagliptin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (DELIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2019 Jun;7(6):429-441.</p>
5	DERIVE	<p>Fioretto P, Del Prato S, Buse JB, Goldenberg R, Giorgino F, Reyner D, Langkilde AM, Sjöström CD, Sartipy P; DERIVE Study Investigators. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): The DERIVE Study. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2018 Nov;20(11):2532-2540.</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		CORRIGENDUM. Diabetes Obes Metab. 2019 Jan;21(1):203. doi: 10.1111/dom.13563. Epub 2018 Nov 8. Erratum for: Diabetes Obes Metab. 2018 Nov;20(11):2532-2540.
6	DIAMOND	Cherney DZI, Dekkers CCJ, Barbour SJ, Cattran D, Abdul Gafor AH, Greasley PJ, Laverman GD, Lim SK, Di Tanna GL, Reich HN, Vervloet MG, Wong MG, Gansevoort RT, Heerspink HJL; DIAMOND investigators. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Jul;8(7):582-593. Correction to Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8: 582-93. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Aug;8(8):e3. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30217-5.
7	Kohan 2014	Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. Kidney Int. 2014 Apr;85(4):962-71.
Opracowania wtórne, raporty HTA		
1	Arshad 2021	Arshad A, Sarween N, Sharif A. Systematic Review of Cardiovascular Outcome Trials Using New Antidiabetic Agents in CKD Stratified by Estimated GFR. Kidney Int Rep. 2021 Jul 1;6(9):2415-2424.
2	Bhatia 2021	Bhatia K, Jain V, Gupta K, Bansal A, Fox A, Qamar A, Damman K, Vaduganathan M. Prevention of heart failure events with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors across a spectrum of cardio-renal-metabolic risk. Eur J Heart Fail. 2021 Jun;23(6):1002-1008.
3	Chalmoukou 2022	Chalmoukou K, Polyzos D, Manta E, Tatakis F, Konstantinidis D, Thomopoulos C, Costas T. Renal outcomes associated with glucose-lowering agents: Systematic review and meta-analysis of randomized outcome trials. Eur J Intern Med. 2022 Mar;97:78-85.
4	Chen 2022	Chen HB, Yang YL, Yu TH, Li YH. SGLT2 inhibitors for the composite of cardiorenal outcome in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Pharmacol. 2022 Dec 5;936:175354.
5	Giri Ravindran 2022	Giri Ravindran S, Kakarla M, Ausaja Gambo M, Yousri Salama M, Haidar Ismail N, Tavalla P, Uppal P, Mohammed SA, Rajashekar S, Hamid P. The Effects of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors (SLGT-2i) on Cardiovascular and Renal Outcomes in Non-diabetic Patients: A Systematic Review. Cureus. 2022 May 30;14(5):e25476.
6	Li 2021	Li N, Lv D, Zhu X, Wei P, Gui Y, Liu S, Zhou E, Zheng M, Zhou D, Zhang L. Effects of SGLT2 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. Front Med (Lausanne). 2021 Nov 1;8:728089.
7	Lin 2022	Lin J, Wang S, Wen T, Zhang X. Renal protective effect and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis and systematic review. Int Urol Nephrol. 2022 Sep;54(9):2305-2316.
8	Liu 2022	Liu T, Li R, Wang X, Gao X, Zhang X. Benefits of SGLT2 inhibitors combining with renin-angiotensin-system blockers on cardiovascular outcomes in chronic kidney disease patients: A systemic review and meta-analysis. Med Clin (Barc). 2022 Jul 22;159(2):65-72.
9	Lo 2018	Lo C, Toyama T, Wang Y, Lin J, Hirakawa Y, Jun M, Cass A, Hawley CM, Pilmore H, Badve SV, Perkovic V, Zoungas S. Insulin and glucose-

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		lowering agents for treating people with diabetes and chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Sep 24;9(9):CD011798.
10	Menne 2019	Menne J, Dumann E, Haller H, Schmidt BMW. Acute kidney injury and adverse renal events in patients receiving SGLT2-inhibitors: A systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2019 Dec 9;16(12):e1002983.
11	Qiu 2021a	Qiu M, Ding LL, Wei XB, Liu SY, Zhou HR. Comparative Efficacy of Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonists and Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes: A Network Meta-analysis. J Cardiovasc Pharmacol. 2021 Jan 1;77(1):34-37.
12	Qiu 2021b	Qiu M, Ding LL, Zhang M, Zhou HR. Safety of four SGLT2 inhibitors in three chronic diseases: A meta-analysis of large randomized trials of SGLT2 inhibitors. Diab Vasc Dis Res. 2021 Mar-Apr;18(2):1479164121101016.
13	Qiu 2022	Qiu M, Ding LL, Zhou HR. Comparative Efficacy of Five SGLT2i on Cardiorenal Events: A Network Meta-analysis Based on Ten CVOTs. Am J Cardiovasc Drugs. 2022 Jan;22(1):69-81.
14	Salah 2021	Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS, Al-Hawwas M, Vallurupalli S, Mehta JL, Mounsey JP, Greene SJ, McGuire DK, Lopes RD, Fudim M. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes-Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Am Heart J. 2021 Feb;232:10-22. Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS, Al-Hawwas M, Vallurupalli S, Mehta JL, Mounsey JP, Greene SJ, McGuire DK, Lopes RD, Fudim M. Effects of sodium-glucose cotransporter 1 and 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes in type 2 diabetes: A meta-analysis update. Am Heart J. 2021 Mar;233:86-91.
15	Toyama 2019	Toyama T, Neuen BL, Jun M, Ohkuma T, Neal B, Jardine MJ, Heerspink HL, Wong MG, Ninomiya T, Wada T, Perkovic V. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2019 May;21(5):1237-1250.
16	Zheng 2022	Zheng RJ, Wang Y, Tang JN, Duan JY, Yuan MY, Zhang JY. Association of SGLT2 Inhibitors With Risk of Atrial Fibrillation and Stroke in Patients With and Without Type 2 Diabetes: A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Cardiovasc Pharmacol. 2022 Feb 1;79(2):e145-e152.

15.5 Spis badań wykluczonych

Tab. 148. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
1	Dekkers CCJ, Wheeler DC, Sjöström CD, Stefansson BV, Cain V, Heerspink HJL. Effects of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and Stages 3b-4 chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2018 Nov 1;33(11):2005-2011.	Opracowanie wtórne, analiza post-hoc

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
2	Fioretto P, Stefansson BV, Johnsson E, Cain VA, Sjöström CD. Dapagliflozin reduces albuminuria over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. <i>Diabetologia</i> . 2016 Sep;59(9):2036-9.	Opracowanie wtórne, analiza post-hoc
3	Rossing P, Inzucchi SE, Vart P, Jongs N, Docherty KF, Jhund PS, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Solomon SD, DeMets DL, Bengtsson O, Lindberg M, Langkilde AM, Sjöstrand M, Stefansson BV, Karlsson C, Chertow GM, Hou FF, Correa-Rotter R, Toto RD, Wheeler DC, McMurray JJV, Heerspink HJL; DAPA-CKD and DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin and new-onset type 2 diabetes in patients with chronic kidney disease or heart failure: pooled analysis of the DAPA-CKD and DAPA-HF trials. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> . 2022 Jan;10(1):24-34.	Opracowanie wtórne, analiza post-hoc, niewłaściwy punkt końcowy
4	Hussein N, Abdelrahman F, Khedr A, Aref H, Halawa MR, ELSharkawy M. Value of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor Versus Traditional Medication in Microalbuminuric Diabetic Patients. <i>Curr Diabetes Rev</i> . 2021;17(6):e101120187809.	Niewłaściwa populacja
Badanie pierwotne - efektywność praktyczna		
1	Cc Chow F, Chan SP, Hwu CM, Suwanwalaikorn S, Wu AY, Gan SY, Zacarias MB. Challenges in achieving optimal glycaemic control in type 2 diabetes patients with declining renal function: The Southeast Asia perspective. <i>J Diabetes Investig</i> . 2012 Dec 20;3(6):481-9.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
2	Cowan A, Jeyakumar N, Kang Y, Dixon SN, Garg AX, Naylor K, Weir MA, Clemens KK. Fracture Risk of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Chronic Kidney Disease. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> . 2022 Jun;17(6):835-842.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji, niewłaściwy komparator, pacjenci starsi
3	De Nicola L, Gabbai FB, Garofalo C, Conte G, Minutolo R. Nephroprotection by SGLT2 Inhibition: Back to the Future? <i>J Clin Med</i> . 2020 Jul 15;9(7):2243.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
4	Dubrofsky L, Srivastava A, Cherney DZ. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Nephrology Practice: A Narrative Review. <i>Can J Kidney Health Dis</i> . 2020 Jun 24;7:2054358120935701.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
5	Fadini GP, Tentolouris N, Caballero Mateos I, Bellido Castañeda V, Morales Portillo C. A Multinational Real-World Study on the Clinical Characteristics of Patients with Type 2 Diabetes Initiating Dapagliflozin in Southern Europe. <i>Diabetes Ther</i> . 2020 Feb;11(2):423-436.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
6	Heerspink HJL, Karasik A, Thuresson M, Melzer-Cohen C, Chodick G, Khunti K, Wilding JPH, Garcia Rodriguez LA, Cea-Soriano L, Kohsaka S, Nicolucci A, Lucisano G, Lin FJ, Wang CY, Wittbrodt E, Fenici P, Kosiborod M. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> . 2020 Jan;8(1):27-35.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
7	Kobayashi K, Toyoda M, Kimura M, Hatori N, Furuki T, Sakai H, Takihata M, Umezono T, Ito S, Suzuki D, Takeda H, Kanamori A, Degawa H, Yamamoto H, Machimura H, Mokubo A, Chin K, Obana M, Hishiki T, Aoyama K, Nakajima S, Umezawa S, Shimura H, Aoyama T, Sato K, Miyakawa M. Renal effects of sodium glucose	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	co-transporter 2 inhibitors in Japanese type 2 diabetes mellitus patients with home blood pressure monitoring. Clin Exp Hypertens. 2019;41(7):637-644.	
8	Kobayashi K, Toyoda M, Kimura M, Hatori N, Furuki T, Sakai H, Takihata M, Umezono T, Ito S, Suzuki D, Takeda H, Kanamori A, Degawa H, Yamamoto H, Machimura H, Mokubo A, Chin K, Obana M, Hishiki T, Aoyama K, Nakajima S, Umezawa S, Shimura H, Aoyama T, Sato K, Miyakawa M. Retrospective analysis of effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor in Japanese type 2 diabetes mellitus patients with chronic kidney disease. Diab Vasc Dis Res. 2019 Jan;16(1):103-107.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
9	Lin YH, Huang YY, Hsieh SH, Sun JH, Chen ST, Lin CH. Renal and Glucose-Lowering Effects of Empagliflozin and Dapagliflozin in Different Chronic Kidney Disease Stages. Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Nov 22;10:820.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
10	Liu AYL, Low S, Yeoh E, Lim EK, Renaud CJ, Teoh STY, Tan GFL, Chai CC, Liu B, Subramaniam T, Sum CF, Lim SC. A real-world study on SGLT2 inhibitors and diabetic kidney disease progression. Clin Kidney J. 2022 Feb 16;15(7):1403-1414.	Populacja azjatycka
11	Manski-Nankervis JE, Thuraisingam S, Sluggett JK, Lau P, Blackberry I, Ilomaki J, Furler J, Bell JS. Prescribing for people with type 2 diabetes and renal impairment in Australian general practice: A national cross sectional study. Prim Care Diabetes. 2019 Apr;13(2):113-121.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
12	McCoy RG, Dykhoff HJ, Sangaralingham L, Ross JS, Karaca-Mandic P, Montori VM, Shah ND. Adoption of New Glucose-Lowering Medications in the U.S.-The Case of SGLT2 Inhibitors: Nationwide Cohort Study. Diabetes Technol Ther. 2019 Dec;21(12):702-712.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
13	Migdalís IN, Papanas N, Ioannidis IM, Sotiropoulos AE, Raptis AE, Dimitriadis GD, On Behalf Of The Hellenic Diabetic Nephropathy Study Hdns. Antidiabetic and Other Therapies Used in Subjects with Diabetes and Chronic Kidney Disease in a Hospital-Based Clinic Population in Greece. J Clin Med. 2021 May 13;10(10):2104.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
14	Miyoshi H, Kameda H, Yamashita K, Nakamura A, Kurihara Y. Protective effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with rapid renal function decline, stage G3 or G4 chronic kidney disease and type 2 diabetes. J Diabetes Investig. 2019 Nov;10(6):1510-1517.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
15	Nadkarni GN, Ferrandino R, Chang A, Surapaneni A, Chauhan K, Poojary P, Saha A, Ferket B, Grams ME, Coca SG. Acute Kidney Injury in Patients on SGLT2 Inhibitors: A Propensity-Matched Analysis. Diabetes Care. 2017 Nov;40(11):1479-1485.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
16	Nakamura A, Miyoshi H, Kameda H, Yamashita K, Kurihara Y. Impact of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on renal function in participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease with normoalbuminuria. Diabetol Metab Syndr. 2020 Jan 10;12:4.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
17	Nakhleh A, Zloczower M, Gabay L, Shehadeh N. Effects of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors on genital infections in female patients with type 2 diabetes mellitus- Real world data analysis. J Diabetes Complications. 2020 Jul;34(7):107587.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
18	Olufade T, Lamerato L, Sánchez JJG, Jiang L, Huang J, Nolan S, Rangaswami J. Clinical Outcomes and Healthcare Resource Utilization in a Real-World Population Reflecting the DAPA-CKD Trial Participants. <i>Adv Ther.</i> 2021 Jan 20. doi: 10.1007/s12325-020-01609-2.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
19	Pasternak B, Wintzell V, Melbye M, Eliasson B, Svensson AM, Franzén S, Gudbjörnsdottir S, Hveem K, Jonasson C, Svanström H, Ueda P. Use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and risk of serious renal events: Scandinavian cohort study. <i>BMJ.</i> 2020 Apr 29;369:m1186. doi: 10.1136/bmj.m1186.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
20	Perlman A, Heyman SN, Stokar J, Darmon D, Muszkat M, Szalat A. Clinical Spectrum and Mechanism of Acute Kidney Injury in Patients with Diabetes Mellitus on SGLT-2 Inhibitors. <i>Isr Med Assoc J.</i> 2018 Aug;20(8):513-516.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
21	Rampersad C, Kraut E, Whitlock RH, Komenda P, Woo V, Rigatto C, Tangri N. Acute Kidney Injury Events in Patients With Type 2 Diabetes Using SGLT2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: A Retrospective Cohort Study. <i>Am J Kidney Dis.</i> 2020 Oct;76(4):471-479.e1.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
22	Shibata R, Taguchi K, Kaida Y, Fukami K. Effect of dapagliflozin on the initial estimated glomerular filtration rate dip in chronic kidney disease patients without diabetes mellitus. <i>Clin Exp Nephrol.</i> 2022 Sep 17.	Populacja azjatycka
23	Tonelli M, Wiebe N, Richard JF, Klarenbach SW, Hemmelgarn BR. Characteristics of Adults With Type 2 Diabetes Mellitus by Category of Chronic Kidney Disease and Presence of Cardiovascular Disease in Alberta Canada: A Cross-Sectional Study. <i>Can J Kidney Health Dis.</i> 2019 Jun 13;6:2054358119854113. doi: 10.1177/2054358119854113.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
24	Zhao JZ, Weinhandl ED, Carlson AM, Peter WLSt. Glucose-Lowering Medication Use in CKD: Analysis of US Medicare Beneficiaries Between 2007 and 2016. <i>Kidney Medicine.</i> Available online 30 December 2020. In Press.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
Opracowania wtórne		
1	Ali MU, Mancini GBJ, Fitzpatrick-Lewis D, Lewis R, Jovkovic M, Zieroth S, O'Meara E, Connelly KA, Sherifali D. The Effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists on Cardiorenal Outcomes: Systematic Review and Meta-analysis. <i>Can J Cardiol.</i> 2022 Aug;38(8):1201-1210.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
2	Barkas F, Anastasiou G, Milionis H, Liberopoulos E. Sodium-glucose cotransporter inhibitors may reduce the risk of pneumonia: an updated meta-analysis of cardiovascular outcome trials. <i>Diabetol Int.</i> 2021 Jun 6;13(1):325-329.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
3	Barkas F, Ntekoan SF, Liberopoulos E, Filippatos T, Milionis H. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Protection Against stroke in Patients with type 2 Diabetes and Impaired Renal Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>J Stroke Cerebrovasc Dis.</i> 2021 May;30(5):105708.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
4	Garcia Sanchez JJ, Thompson J, Scott DA, Evans R, Rao N, Sörstadius E, James G, Nolan S, Wittbrodt ET, Abdul Sultan A, Stefansson BV, Jackson D, Abrams KR. Treatments for Chronic Kidney Disease: A Systematic Literature Review of Randomized Controlled Trials. <i>Adv Ther.</i> 2022 Jan;39(1):193-220.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji, nieadekwatny cel badania

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
5	Gilbert RE, Thorpe KE. Acute kidney injury with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: A meta-analysis of cardiovascular outcome trials. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2019 Aug;21(8):1996-2000.	Brak cech przeglądu systematycznego
6	Giugliano D, Longo M, Caruso P, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: An updated meta-analysis. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2021 Jul;23(7):1672-1676.	Wyszukiwanie w 1 bazie danych
7	Green JB, McCullough PA. Roles for SGLT2 Inhibitors in Cardiorenal Disease. <i>Cardiorenal Med.</i> 2022;12(3):81-93.	Brak cech przeglądu systematycznego
8	Hu S, Lin C, Cai X, Zhu X, Lv F, Nie L, Ji L. The Urinary Glucose Excretion by Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor in Patients With Different Levels of Renal Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Front Endocrinol (Lausanne).</i> 2022 Jan 27;12:814074.	Brak wyników dla dapagliflozyny
9	Kalluri SR, Bhutta TH, Hannoodee H, Al Khalili M, Theik N W Y, Raji OE, Shenwai P, Shah R, Khan S. Do SGLT2 Inhibitors Improve Cardio-Renal Outcomes in Patients With Type II Diabetes Mellitus: A Systematic Review. <i>Cureus.</i> 2021 Sep 2;13(9):e17668.	Populacja chorych bez PChN
10	Kanbay M, Tapoi L, Ureche C, Tanriover C, Cevik E, Demiray A, Afsar B, Cherney DZI, Covic A. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on hemoglobin and hematocrit levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. <i>Int Urol Nephrol.</i> 2021 Jul 17.	Brak oceny klinicznie istotnych twardych punktów końcowych
11	Kanbay M, Tapoi L, Ureche C, Tanriover C, Cevik E, Demiray A, Afsar B, Cherney DZI, Covic A. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on hemoglobin and hematocrit levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. <i>Int Urol Nephrol.</i> 2022 Apr;54(4):827-841.	Brak oceny klinicznie istotnych twardych punktów końcowych
12	Kelly MS, Lewis J, Huntsberry AM, Dea L, Portillo I. Efficacy and renal outcomes of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. <i>Postgrad Med.</i> 2019 Jan;131(1):31-42.	Brak oceny klinicznie istotnych twardych punktów końcowych
13	Li HL, Lip GYH, Feng Q, Fei Y, Tse YK, Wu MZ, Ren QW, Tse HF, Cheung BY, Yiu KH. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and cardiac arrhythmias: a systematic review and meta-analysis. <i>Cardiovasc Diabetol.</i> 2021 May 7;20(1):100. doi: 10.1186/s12933-021-01293-8. Erratum in: <i>Cardiovasc Diabetol.</i> 2021 Sep 4;20(1):177.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
14	Lo C, Toyama T, Oshima M, Jun M, Chin KL, Hawley CM, Zoungas S. Glucose-lowering agents for treating pre-existing and new-onset diabetes in kidney transplant recipients. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2020 Jul 30;8:CD009966. doi: 10.1002/14651858.CD009966.pub3	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
15	Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, Mahaffey KW, Charytan DM, Wheeler DC, Arnott C, Bompont S, Levin A, Jardine MJ. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2019 Nov;7(11):845-854.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
16	Neuen BL, Oshima M, Agarwal R, Arnott C, Cherney DZ, Edwards R, Langkilde AM, Mahaffey KW, McGuire DK, Neal B, Perkovic V, Pong A, Sabatine MS, Raz I, Toyama T, Wanner C, Wheeler DC, Wiviott SD, Zinman B, Heerspink HJL. Sodium-Glucose	Brak cech przeglądu systematycznego

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Cotransporter 2 Inhibitors and Risk of Hyperkalemia in People With Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Individual Participant Data From Randomized, Controlled Trials. <i>Circulation</i> . 2022 May 10;145(19):1460-1470.	
17	Pinto LC, Rados DV, Remonti LR, Viana LV, Pulz GT, Carpena MP, Borges RP, Marobin R, Beretta MV, Pedrollo EF, Londero TM, Machry R, Janeczko L, Moehlecke M, Falcetta MR, Bauer AC, Silveiro SP, Gerchman F, Rodrigues TC, Kramer CK, Bertoluci MC, Leitão CB. Patient-centered Management of Type 2 Diabetes Mellitus Based on Specific Clinical Scenarios: Systematic Review, Meta-analysis and Trial Sequential Analysis. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2020 Nov 1;105(11):dgaa534	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
18	Qiu M, Ding LL, Zhou HR. Factors affecting the efficacy of SGLT2is on heart failure events: a meta-analysis based on cardiovascular outcome trials. <i>Cardiovasc Diagn Ther</i> . 2021 Jun;11(3):699-706.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
19	Tang H, Zhang X, Zhang J, Li Y, Del Gobbo LC, Zhai S, Song Y. Elevated serum magnesium associated with SGLT2 inhibitor use in type 2 diabetes patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. <i>Diabetologia</i> . 2016 Dec;59(12):2546-2551.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
20	Yamada T, Wakabayashi M, Bhalla A, Chopra N, Miyashita H, Mikami T, Ueyama H, Fujisaki T, Saigusa Y, Yamaji T, Azushima K, Urate S, Suzuki T, Abe E, Wakui H, Tamura K. Cardiovascular and renal outcomes with SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis. <i>Cardiovasc Diabetol</i> . 2021 Jan 7;20(1):14.	Brak osobnych wyników dla dapagliflozyny, niewłaściwy komparator.
21	Yang S, Zhao L, Mi Y, He W. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and aldosterone antagonists, in addition to renin-angiotensin system antagonists, on major adverse kidney outcomes in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2022 Nov;24(11):2159-2168.	Brak osobnych wyników dla dapagliflozyny
22	Yip ASY, Leong S, Teo YH, Teo YN, Syn NLX, See RM, Wee CF, Chong EY, Lee CH, Chan MY, Yeo TC, Wong RCC, Chai P, Sia CH. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors on serum urate levels in patients with and without diabetes: a systematic review and meta-regression of 43 randomized controlled trials. <i>Ther Adv Chronic Dis</i> . 2022 Mar 23;13:20406223221083509.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
23	Zhang Y, Jiang L, Wang J, Wang T, Chien C, Huang W, Fu X, Xiao Y, Fu Q, Wang S, Zhao J. Network meta-analysis on the effects of finerenone versus SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. <i>Cardiovasc Diabetol</i> . 2022 Nov 5;21(1):232.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
24	Zhao Y, Xu L, Tian D, Xia P, Zheng H, Wang L, Chen L. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2018 Feb;20(2):458-462.	Brak oceny klinicznie istotnych twardych punktów końcowych

15.6 Krytyczna ocena badań RCT włączonych do analizy

Tab. 149. Krytyczna ocena badania DAPA-CKD.

DAPA-CKD					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe [^]	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	386 ośrodków w 21 krajach, w tym w Polsce	dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m ² i ACR 200-5000 mg/g (22,6-565 mg/mmol) mediana obserwacji 2,4 roku	<ul style="list-style-type: none"> DAPA 10 mg/d: 2 152 PLA: 2 152 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> złożony nerkowy punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR (potwierdzona drugim pomiarem kreatyniny w surowicy co najmniej 28 dni później), rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek* lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR (potwierdzona drugim pomiarem kreatyniny w surowicy co najmniej 28 dni później), rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek (utrzymujący się eGFR < 15 ml/min/1,73 m² lub konieczność przewlekłej dializy lub przeszczep nerki) lub zgon z przyczyn nerkowych; hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej; zgon niezależnie od przyczyny; <p>Eksploacyjne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> którakolwiek ze składowych złożonych punktów końcowych; złożony punkt końcowy: przewlekła dializa, przeszczep nerki lub zgon z przyczyn nerkowych; $\geq 40\%$ redukcja eGFR; $\geq 30\%$ redukcja eGFR; zmiana eGFR; odsetek pacjentów z eGFR > 40 ml/min/1,73 m² na początku badania, którzy osiągnęli stadium 4 PChN; zmiana ACR; stężenie potasu w surowicy > 6,0 mmol/l, > 5,5 mmol/l, < 3,5 mmol/l lub < 3,0 mmol/l; podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy (w porównaniu z ostatnim pomiarem przez laboratorium centralne); odsetek pacjentów bez cukrzycy na początku badania, z nowym rozpoznaniem cukrzycy typu 2 w trakcie badania; zmiana HbA1c; złożony punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego, udar lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; hospitalizacja z powodu HF; 	AOTMiT: IIA Jadad: 5

DAPA-CKD					
				<ul style="list-style-type: none"> • zawał mięśnia sercowego zakończony lub niezakończony zgonem; • udar zakończony lub niezakończony zgonem; • jakość życia (EQ-5D-5L); • zdarzenia niepożądane. 	
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • $eGFR \geq 25$ i ≤ 75 ml/min/1,73 m²; • $ACR \geq 200$ i ≤ 5000 mg/g; • stabilna i maksymalna tolerowana dawka ACEI lub ARB co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania, jeśli nie było przeciwwskazań. 			<ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca typu 1; • autosomalnie dominująca lub autosomalnie recesywna policystyczna choroba nerek, toczniowe zapalenie nerek lub zapalenie naczyń związane z ANCA; • terapia cytotoksyczna, immunosupresyjna lub inna immunoterapia w przypadku pierwotnej lub wtórnej choroby nerek w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania; • zastoinowa niewydolność serca klasy IV według <i>New York Heart Association</i>; • zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, udar lub przemijający napad niedokrwienności w ciągu 8 tygodni przed włączeniem do badania; • rewaskularyzacja wieńcowa (przezskórna interwencja wieńcowa lub pomostowanie tętnic wieńcowych) lub naprawa/wymiana zastawek w ciągu 8 tygodni przed włączeniem do badania; • dowolny stan kliniczny poza obszarem badania nerek i układu sercowo-naczyniowego o przewidywanej długości życia < 2 lat na podstawie oceny klinicznej badacza; • zaburzenia czynności wątroby [transaminaza asparaginianowa lub transaminaza alaninowa > 3-krotność górnej granicy normy (GGN) lub całkowita bilirubina > 2-krotność GGN w momencie włączenia do badania]. 		
Komentarz:					
<p>ANCA - przeciwciała cytoplazmatyczne antyneutrofilowe (ang. <i>antineutrophil cytoplasmic antibody</i>); ^ na podstawie publikacji Heerspink 2020b; * schyłkową niewydolność nerek (ESRD, ang. <i>end stage renal disease</i>) zdefiniowano jako potrzeba podtrzymującej dializy (otrzewnowej lub hemodializy) przez co najmniej 28 dni i przeszczepienie nerki lub utrzymujący się $eGFR < 15$ ml/min/1,73 m² przez co najmniej 28 dni; ** zgon z przyczyn nerkowych zdefiniowano jako zgon z powodu schyłkowej niewydolności nerek (ESRD), gdy leczenie dializą zostało celowo wstrzymane (dializa nie została rozpoczęta lub została przerwana) z jakiegokolwiek powodu; 28-dniowy przedział czasowy jest uwzględniony w definicji punktu końcowego ESRD, aby uniknąć błędnej klasyfikacji ostrego uszkodzenia nerek (AKI) jako ESRD. Jeśli dializa została przerwana przed dniem 28. z powodu zgonu, nieużyteczności lub decyzji pacjenta o przerwaniu dializy, wówczas komitet decydował, czy potrzeba dializy była przewlekła i spełnia kryteria ESRD.</p>					

15.7 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 150. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia.⁵⁶

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	Tak
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z wyszczególnieniem refundowanych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	Tak
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3 i 4.2	Tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania	3.1	Tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	Tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań	3.1	Tak
	metodyki badań?	3.1	Tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1, 15.4	Tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	3.1, 4.2	Częściowo tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	3.1, 4.2	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi lub innymi technologiami opcjonalnymi, jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	5, 6.3, 8	Ze względu na brak zidentyfikowanych refundowanych technologii medycznych, przeprowadzono porównanie z placebo.
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	15.4	Tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	Tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2	Tak

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2, 6.4	Tak
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	4.2.1, 6.4	Tak
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3, 6.4	Tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2, 6.4	Tak
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4, 6.4	Tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1, 6.4	Tak
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5, 6.4	Tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6, 6.4	Tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1, 6.4	Tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6.3, 8	Tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	10	Tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	5, 6.3, 8	Nie dotyczy (placebo było stosowane w połączeniu z terapią standardową, tj. ACE/ARB, statyny)
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
10	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis rysunków

Rys. 1. Ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych w zależności od poziomu eGFR i ACR wg KDIGO 2012.	9
Rys. 2. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła progresja PChN, zdarzenie CV lub zgon w ciągu 5 lat obserwacji w zależności od wyjściowego poziomu UACR.	10
Rys. 3. Zużycie zasobów medycznych i koszty leczenia chorych z PChN w zależności od wyjściowego poziomu UACR w okresie 5 lat obserwacji.	11
Rys. 4. Związek między albuminurią, zmniejszonym eGFR i względnym ryzykiem zgonu niezależnie od przyczyny i schyłkowej niewydolności nerek.	12
Rys. 5. Ryzyko wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zgonu z przyczyn CV, ESKD, AKI i progresji PChN w zależności od kategorii G i A.	13
Rys. 6. Częstość hospitalizacji stratyfikowana według eGFR, z kohort brytyjskiej CPRD i USA.	13
Rys. 7. Procentowa zmiana UACR u chorych bez cukrzycy typu 2 z mikroalbuminurią (A2) i makroalbuminurią (A3): badanie DAPA-CKD, analiza post hoc.	17
Rys. 8. Częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego, trwałego $\geq 50\%$ spadku eGFR i ESKD (na podstawie rocznej częstości występowania na 100 pacjentów) dla dapagliflozyny vs placebo w zależności od wyjściowego poziomu UACR i statusu T2DM. ...	18
.....	19
.....	20
.....	21
Rys. 12. Zmiana eGFR w ciągu 24 miesięcy leczenia dapagliflozyną w badaniu OPTIMISE-CKD u pacjentów z PChN bez cukrzycy typu 2 oraz z niskim lub nieznanym poziomem UACR - prognoza na podstawie dostępnych danych krótkoterminowych.	22
Rys. 13. Ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych w zależności od poziomu eGFR i ACR wg KDIGO 2012.	28
Rys. 14. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła progresja PChN, zdarzenie CV lub zgon w ciągu 5 lat obserwacji w zależności od wyjściowego poziomu UACR.	29
Rys. 15. Zużycie zasobów medycznych i koszty leczenia chorych z PChN w zależności od wyjściowego poziomu UACR w okresie 5 lat obserwacji.	30
Rys. 16. Związek między albuminurią, zmniejszonym eGFR i względnym ryzykiem zgonu niezależnie od przyczyny i schyłkowej niewydolności nerek.	31
Rys. 17. Ryzyko wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zgonu z przyczyn CV, ESKD, AKI i progresji PChN w zależności od kategorii G i A.	32
Rys. 18. Częstość hospitalizacji stratyfikowana według eGFR, z kohort brytyjskiej CPRD i USA.	32
Rys. 19. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek (diagram QUOROM/PRISMA).	66

Rys. 20. Chorzy, którzy przerwali leczenie/badanie DAPA-CKD (OR).....	76
Rys. 21. Chorzy, którzy przerwali leczenie/badanie DAPA-CKD (RD).	77
Rys. 22. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV (OR).....	85
Rys. 23. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV (RD).	86
Rys. 24. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV (HR). ²⁴	86
Rys. 25. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV, analiza podgrup (HR). ²⁴	87
Rys. 26. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR (OR).	88
Rys. 27. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR (RD).	88
Rys. 28. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Schyłkowa niewydolność nerek (OR).	90
Rys. 29. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Schyłkowa niewydolność nerek (RD).	91
Rys. 30. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn nerkowych (OR).....	92
Rys. 31. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn nerkowych (RD).	93
Rys. 32. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV (OR).	95
Rys. 33. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV (RD).	96
Rys. 34. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych (OR).	98
Rys. 35. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych (RD).	98
Rys. 36. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych (HR). ²⁴	99
Rys. 37. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF (OR).	100
Rys. 38. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF (RD).	100
Rys. 39. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF (HR). ²⁴	101
Rys. 40. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe (OR).	103

Rys. 41. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe (RD).	104
Rys. 42. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (OR).	105
Rys. 43. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (RD).	106
Rys. 44. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (HR). ²⁴	106
Rys. 45. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny, analiza podgrup (HR).	107
Rys. 46. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (HR) u chorych z cukrzycą typu 2.	108
Rys. 47. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (HR) u chorych bez cukrzycy typu 2.	108
Rys. 48. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Nagłe pogorszenie czynności nerek (HR*). ²⁴	109
Rys. 49. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Nagłe pogorszenie czynności nerek (OR).	110
Rys. 50. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Nagłe pogorszenie czynności nerek (RD).	110
Rys. 51. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Nagłe pogorszenie czynności nerek, analiza podgrup (HR).	111
Rys. 52. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Odsetek pacjentów z regresją do ACR<300 mg/g (OR).	113
Rys. 53. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Odsetek pacjentów z regresją do ACR<300 mg/g (RD).	113
Rys. 54. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Odsetek pacjentów z progresją do ACR ≥3000 mg/g (OR).	114
Rys. 55. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Odsetek pacjentów z progresją do ACR ≥3000 mg/g (RD).	114
Rys. 56. Skumulowana częstość występowania regresji wskaźnika ACR w badaniu DAPA-CKD.	115
Rys. 57. Skumulowana częstość występowania progresji wskaźnika ACR w badaniu DAPA-CKD.	115
Rys. 58. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zmiana eGFR w czasie. ²⁴	117
Rys. 59. Zmiana eGFR od wartości wyjściowych do 2 tyg. („acute effect”) oraz od 2. tyg. do końca leczenia („chronic effect”) w populacji całkowitej oraz podgrupach badania DAPA-CKD.	118
Rys. 60. Zmiana eGFR od wartości wyjściowych do końca leczenia w populacji całkowitej oraz podgrupach badania DAPA-CKD.	119
Rys. 61. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zmiana eGFR w czasie u chorych z cukrzycą typu 2 (A) i bez cukrzycy typu 2 (B). ²⁴	120

Rys. 62. Odsetek pacjentów w grupie dapagliflozyny i placebo z poszczególnymi kategoriami zmian eGFR w pierwszych 2 tyg. leczenia.	121
Rys. 63. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zmiana ACR w populacji całkowitej oraz podgrupach chorych z badania DAPA-CKD.	122
Rys. 64. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zmiana ACR w czasie w populacji całkowitej (A), subpopulacji chorych z cukrzycą typu 2 (B) oraz w subpopulacji chorych bez cukrzycy typu 2 (C).....	123
Rys. 65. Zmiana skurczowego ciśnienia krwi w czasie badania DAPA-CKD.	124
Rys. 66. Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi w czasie badania DAPA-CKD.....	124
Rys. 67. Wpływ leczenia dapagliflozyną na ryzyko wystąpienia hospitalizacji.	129
Rys. 68. Ryzyko wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w horyzoncie 10 lat u pacjentów leczonych dapagliflozyną i placebo.	131
Rys. 69. Ryzyko wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca w horyzoncie 10 lat u pacjentów leczonych dapagliflozyną i placebo.	132
Rys. 70. Ryzyko wystąpienia nagłego pogorszenia czynności nerek w horyzoncie 10 lat u pacjentów leczonych dapagliflozyną i placebo.....	132
Rys. 71. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV (OR) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	135
Rys. 72. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV (RD) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	136
Rys. 73. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR (OR) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	137
Rys. 74. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR (RD) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	137
Rys. 75. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Schyłkowa niewydolność nerek (OR) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	139
Rys. 76. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Schyłkowa niewydolność nerek (RD) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	140
Rys. 77. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn nerkowych (OR) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	141
Rys. 78. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn nerkowych (RD) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	141
Rys. 79. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV (OR) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	142
Rys. 80. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV (RD) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	143
Rys. 81. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (OR) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	144
Rys. 82. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (RD) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	144




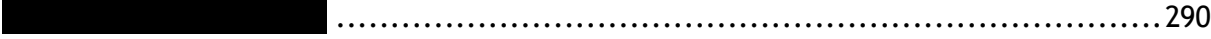



Rys. 83. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych (OR) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	145
Rys. 84. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych (RD) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	145
Rys. 85. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF (OR) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	146
Rys. 86. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF (RD) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	147
Rys. 87. Zmiana eGFR u chorych bez cukrzycy typu 2 z mikroalbuminurią (A2): badanie DAPA-CKD, analiza post hoc.	148
Rys. 88. Zmiana eGFR u chorych bez cukrzycy typu 2 z makroalbuminurią (A3): badanie DAPA-CKD, analiza post hoc.	149
Rys. 89. Zmiana UACR u chorych bez cukrzycy typu 2 z mikroalbuminurią (A2) i makroalbuminurią (A3): badanie DAPA-CKD, analiza post hoc.	149
Rys. 90. Częstość występowania pierwszorzędownego punktu końcowego, trwałej $\geq 50\%$ redukcji eGFR i ESKD (na podstawie rocznej częstości występowania na 100 pacjentów) dla dapagliflozyny vs placebo w zależności od wyjściowego poziomu UACR.	150
Rys. 91. Częstość występowania pierwszorzędownego punktu końcowego, trwałego spadku eGFR o $\geq 50\%$ i ESKD (na podstawie rocznej częstości występowania na 100 pacjentów) dla dapagliflozyny vs placebo w zależności od wyjściowego poziomu UACR i statusu T2DM. ..	151
.....	153
.....	153
Rys. 94. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (OR).	156
Rys. 95. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).	156
Rys. 96. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane (OR).	157
Rys. 97. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane (RD).	157
Rys. 98. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (OR).	157
Rys. 99. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (RD).	158
Rys. 100. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania (OR).	158
Rys. 101. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania (RD).	158

Rys. 102. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki (OR).	159
Rys. 103. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki (RD).	159
Rys. 104. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane mające możliwy związek z leczeniem (OR).	160
Rys. 105. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane mające możliwy związek z leczeniem (RD).	160
Rys. 106. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (OR).	162
Rys. 107. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (RD).	163
Rys. 108. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA VS PLA. Poważne zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA cz.1 (OR).	165
Rys. 109. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA VS PLA. Poważne zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA cz.1 (RD).	166
Rys. 110. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA VS PLA. Poważne zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA cz.2 (OR).	167
Rys. 111. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA VS PLA. Poważne zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA cz.2 (RD).	168
Rys. 112. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA VS PLA. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane cz.1 (OR).	170
Rys. 113. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA VS PLA. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane cz.1 (RD).	171
Rys. 114. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA VS PLA. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane cz.2 (OR).	172
Rys. 115. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane cz.2 (RD).	173
Rys. 116. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek (OR).	174
Rys. 117. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek (RD).	174
Rys. 118. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek (HR).	175
Rys. 119. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (OR) w subpopulacji chorych z eGFR \geq 25 i $<$ 60 ml/min/1,73 m ²	179
Rys. 120. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (RD) w subpopulacji chorych z eGFR \geq 25 i $<$ 60 ml/min/1,73 m ²	180
Rys. 121. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych z ACR 30- $<$ 300 mg/g (analiza <i>post hoc</i>) (OR).	181
Rys. 122. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych z ACR 30- $<$ 300 mg/g (analiza <i>post hoc</i>) (RD).	182

Rys. 123. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych z ACR ≥ 300 mg/g (analiza <i>post hoc</i>) (OR).	182
Rys. 124. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych z ACR ≥ 300 mg/g (analiza <i>post hoc</i>) (RD).	183
Rys. 125. Złożony sercowo-nerkowy* i nerkowy** punkt końcowy oraz ich komponenty - badanie DECLARE-TIMI 58 (OR).	208
Rys. 126. Złożony sercowo-nerkowy* i nerkowy** punkt końcowy oraz ich komponenty - badanie DECLARE-TIMI 58 (RD).	209
Rys. 127. Złożony „sercowo-nerkowy” punkt końcowy* - badanie DECLARE-TIMI 58 (HR)..	210
Rys. 128. Wyniki badania DECLARE-TIMI 58 w subpopulacjach chorych z różnym wyjściowym eGFR. ³¹	211
Rys. 129. Krzywa Kaplana-Meiera dla złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca) w zależności od rodzaju leczenia (dapagliflozyna vs placebo) i liczby markerów PChN.	212
Rys. 130. Krzywa Kaplana-Meiera dla poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE: zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) w zależności od rodzaju leczenia (dapagliflozyna vs placebo) i liczby markerów PChN. ..	213
Rys. 131. Częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie dapagliflozyny i placebo w zależności od liczby markerów przewlekłej choroby nerek w badaniu DECLARE-TIMI 58.....	214
Rys. 132. Bezwzględna różnica ryzyka skuteczności dapagliflozyny vs placebo w częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w zależności od liczby markerów przewlekłej choroby nerek w badaniu DECLARE-TIMI 58.....	214
Rys. 133. Regresja wskaźnika ACR w badaniu DECLARE-TIMI 58 (OR).	218
Rys. 134. Regresja wskaźnika ACR w badaniu DECLARE-TIMI 58 (RD).....	219
Rys. 135. Progresja wskaźnika ACR w badaniu DECLARE-TIMI 58 (OR).....	220
Rys. 136. Progresja wskaźnika ACR w badaniu DECLARE-TIMI 58 (RD).....	221
Rys. 137. Nowi pacjenci z ACR >15 mg/g u chorych z wyjściowym ACR ≤ 15 mg/g.	222
Rys. 138. Nowi pacjenci z ACR ≥ 30 mg/g u chorych z wyjściowym ACR <30 mg/g.	222
Rys. 139. Nowi pacjenci z ACR >300 mg/g u chorych z wyjściowym ACR ≤ 300 mg/g.	222
Rys. 140. Zmiana wskaźnika ACR w czasie badania DECLARE-TIMI 58 u chorych z eGFR <60 ml/min/1,73m ²	223
Rys. 141. Zmiana eGFR (faza początkowa ostra i całkowity okres obserwacji) w zależności od wyjściowego poziomu eGFR i UACR w badaniu DECLARE-TIMI 58: DAPA vs PLA.	224
Rys. 142. Zmiana eGFR (faza przewlekła) w zależności od wyjściowego poziomu eGFR i UACR w badaniu DECLARE-TIMI 58: DAPA vs PLA.	224
Rys. 143. Szybka redukcja eGFR w okresie od początku badania do 4 lat w badaniu DECLARE-TIMI 58: DAPA vs PLA (OR).	225
Rys. 144. Szybka redukcja eGFR w okresie od początku badania do 4 lat w badaniu DECLARE-TIMI 58: DAPA vs PLA (RD).	225
Rys. 145. Szybka redukcja eGFR w okresie od 6 mies. do 4 lat w badaniu DECLARE-TIMI 58: DAPA vs PLA.....	226
Rys. 146. Szybka redukcja eGFR w okresie od 6 mies. do 4 lat w badaniu DECLARE-TIMI 58: DAPA vs PLA.....	227

.....	228
.....	229
.....	229
.....	230
.....	231
Rys. 152. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pogorszenie czynności nerek (OR).....	235
Rys. 153. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pogorszenie czynności nerek (RD).	236
Rys. 154. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi pomiędzy wizytami (HR).	237
Rys. 155. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF w zależności od wyjściowego eGFR. ³³	240
Rys. 156. Złożony nerkowy punkt końcowy w badaniu DAPA-HF w zależności od wyjściowego eGFR. ³³	240
Rys. 157. Zmiana eGFR w czasie w badaniu DAPA-HF w zależności od wyjściowego eGFR. ³³	241
Rys. 158. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER u pacjentów z wyjściowym eGFR 45-<60 ml/min/1,73 m ² : DAPA vs PLA. (OR).....	243
Rys. 159. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER u pacjentów z wyjściowym eGFR 45-<60 ml/min/1,73 m ² : DAPA vs PLA. (RD).	244
Rys. 160. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER u pacjentów z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m ² : DAPA vs PLA. (OR).....	245
Rys. 161. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER u pacjentów z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m ² : DAPA vs PLA. (RD).	246
Rys. 162. Analiza Kaplana-Meiera - złożony punkt końcowy dotyczący nerek.....	248
Rys. 163. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (OR).	248
Rys. 164. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (RD).	249
Rys. 165. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR 45-<60 ml/min/1,73 m ² (OR).	250
Rys. 166. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR 45-<60 ml/min/1,73 m ² (RD).	251
Rys. 167. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m ² (OR)..	252
Rys. 168. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m ² (RD)..	253

Rys. 169. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (definicja alternatywna, nieutrzymujący się spadek eGFR) (OR).	255
Rys. 170. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (definicja alternatywna, nieutrzymujący się spadek eGFR) (RD).	255
Rys. 171. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (definicja alternatywna, utrzymujący się spadek eGFR) (OR).	257
Rys. 172. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (definicja alternatywna, utrzymujący się spadek eGFR) (RD).	258
Rys. 173. Zmiana funkcji nerek w czasie w badaniu DELIVER - zmiany w wartościach eGFR w przebiegu badania.	259
Rys. 174. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR 45-<60 ml/min/1,73 m ² : DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane, cz. 1 (OR).	262
Rys. 175. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR 45-<60 ml/min/1,73 m ² : DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane, cz. 1 (RD).	263
Rys. 176. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR 45-<60 ml/min/1,73 m ² : DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane, cz. 2 (OR).	264
Rys. 177. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR 45-<60 ml/min/1,73 m ² : DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane, cz. 2 (RD).	264
Rys. 178. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR 45-<60 ml/min/1,73 m ² : DAPA vs PLA. Nerkowe zdarzenia niepożądane (OR).	265
Rys. 179. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR 45-<60 ml/min/1,73 m ² : DAPA vs PLA. Nerkowe zdarzenia niepożądane (RD).	266
Rys. 180. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m ² : DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane, cz. 1 (OR).	269
Rys. 181. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m ² : DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane, cz. 1 (RD).	270
Rys. 182. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m ² : DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane, cz. 2 (OR).	271
Rys. 183. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m ² : DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane, cz. 2 (RD).	271
Rys. 184. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m ² : DAPA vs PLA. Nerkowe zdarzenia niepożądane (OR).	272
Rys. 185. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m ² : DAPA vs PLA. Nerkowe zdarzenia niepożądane (RD).	273
Rys. 186. Analiza skuteczności w badaniu DELIGHT: DAPA vs PLA. Zmiana ACR.	275
Rys. 187. Analiza skuteczności w badaniu DELIGHT: DAPA vs PLA. Zmiana eGFR.	276
Rys. 188. Analiza skuteczności w badaniu DERIVE: DAPA vs PLA. Zmiana HbA1c.	278
Rys. 189. Analiza skuteczności w badaniu DERIVE: DAPA vs PLA. Zmiana eGFR.	279
Rys. 190. Analiza skuteczności w badaniu DERIVE: DAPA vs PLA. Zmiana ACR.	280
Rys. 191. Analiza skuteczności w badaniu Kohan 2014: DAPA 10 mg vs PLA. Zmiana HbA1c.	283
Rys. 192. Analiza skuteczności w badaniu Kohan 2014: DAPA 10 mg vs PLA. Zmiana eGFR.	284
Rys. 193. Analiza skuteczności w badaniu DIAMOND: DAPA vs PLA. Zmiana proteinurii. ...	286
Rys. 194. Analiza skuteczności w badaniu DIAMOND: DAPA vs PLA. Zmiana ACR.	287

Rys. 195. Analiza skuteczności w badaniu DIAMOND: DAPA vs PLA. Zmiana GFR.....	288
	
	290
	
	290
Rys. 198. Zmiana eGFR w ciągu 24 miesięcy leczenia dapagliflozyną w badaniu OPTIMISE-CKD.	295
Rys. 199. Zmiana eGFR w ciągu 24 miesięcy leczenia dapagliflozyną w badaniu OPTIMISE-CKD u pacjentów z cukrzycą typu 2 lub bez.....	296
Rys. 200. Zmiana eGFR w ciągu 24 miesięcy leczenia dapagliflozyną w badaniu OPTIMISE-CKD u pacjentów z eGFR <60 ml/min/1,73 m ² lub diagnozą PChN lub bez.	296
Rys. 201. Zmiana eGFR w ciągu 24 miesięcy leczenia dapagliflozyną w badaniu OPTIMISE-CKD u pacjentów z niskim, wysokim lub nieznanym poziomem UACR.....	297
Rys. 202. Zmiana eGFR w ciągu 24 miesięcy leczenia dapagliflozyną w badaniu OPTIMISE-CKD u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz niskim lub nieznanym poziomem UACR.	297
Rys. 203. Zmiana eGFR w ciągu 24 miesięcy leczenia dapagliflozyną w badaniu OPTIMISE-CKD u pacjentów z PChN bez cukrzycy typu 2 oraz z niskim lub nieznanym poziomem UACR. .	298
Rys. 204. Zmiana eGFR w ciągu 24 miesięcy leczenia dapagliflozyną w badaniu OPTIMISE-CKD u pacjentów z PChN bez cukrzycy typu 2 oraz z niskim lub nieznanym poziomem UACR - prognoza na podstawie dostępnych danych krótkoterminowych.	298
Rys. 205. Procentowa zmiana UACR u chorych bez cukrzycy typu 2 z mikroalbuminurią (A2) i makroalbuminurią (A3): badanie DAPA-CKD, analiza post hoc.	315
Rys. 206. Częstość występowania pierwszorzędownego punktu końcowego, trwałego $\geq 50\%$ spadku eGFR i ESKD (na podstawie rocznej częstości występowania na 100 pacjentów) dla dapagliflozyny vs placebo w zależności od wyjściowego poziomu UACR i statusu T2DM. ..	316
	317
	318
	319
Rys. 210. Zmiana eGFR w ciągu 24 miesięcy leczenia dapagliflozyną w badaniu OPTIMISE-CKD u pacjentów z PChN bez cukrzycy typu 2 oraz z niskim lub nieznanym poziomem UACR - prognoza na podstawie dostępnych danych krótkoterminowych.	320

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	34
Tab. 2. Przewlekła choroba nerek na świecie wg <i>Global Burden of Disease 2017</i> . ^{12,13}	35
Tab. 3. Chorobowość i umieralność z powodu przewlekłej choroby nerek w 2017 r. oraz procentowa zmiana współczynników standaryzowanych względem wieku w latach 1990-2017 wg <i>Global Burden of Disease 2017</i>	36
Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 21.11.2022 r.	42
Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 21.11.2022 r.	43
Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 21.11.2022 r.	43
Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> , dane na dzień 21.11.2022 r.	43
Tab. 8. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.	47
Tab. 9. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych oraz wyniki.	51
Tab. 10. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2, cz. 1.	61
Tab. 11. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2, cz. 2.	63
Tab. 12. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.	68
Tab. 13. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.	68
Tab. 14. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT. ²⁰	69
Tab. 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. ²¹	70
Tab. 16. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.	70
Tab. 17. Charakterystyka pacjentów w badaniu DAPA-CKD (populacja całkowita).	71
Tab. 18. Charakterystyka subpopulacji pacjentów z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m ² w badaniu DAPA-CKD (dane nieopublikowane).	73
Tab. 19. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.	74
Tab. 20. Przyczyny przerwania leczenia w badaniu DAPA-CKD.	76
Tab. 21. Przyczyny przerwania badania DAPA-CKD.	76
Tab. 22. Chorzy, którzy przegrali leczenie/badanie DAPA-CKD.	76
Tab. 23. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 21.11.2022 r.	78
Tab. 24. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 21.11.2022 r.	79
Tab. 25. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA.	83

Tab. 26. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV.	85
Tab. 27. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV - analiza liczby zdarzeń.....	87
Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR. ...	88
Tab. 29. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV - analiza liczby zdarzeń.	89
Tab. 30. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Schyłkowa niewydolność nerek.	89
Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Schyłkowa niewydolność nerek - analiza liczby zdarzeń.	92
Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn nerkowych.	92
Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn nerkowych - analiza liczby zdarzeń.....	93
Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV.	93
Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV - analiza liczby zdarzeń.	97
Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych.	98
Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych - analiza liczby zdarzeń.	99
Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF.....	100
Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF - analiza liczby zdarzeń.	101
Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe.	102
Tab. 41. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe - analiza liczby zdarzeń.	105
Tab. 42. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny.....	105
Tab. 43. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny - analiza liczby zdarzeń.	109
Tab. 44. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Nagłe pogorszenie czynności nerek.	110
Tab. 45. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Nagłe pogorszenie czynności nerek - analiza liczby zdarzeń.	111
Tab. 46. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Nagłe pogorszenie czynności nerek.	112
Tab. 47. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Regresja i progresja wskaźnika ACR - analiza liczby zdarzeń.	116

Tab. 48. Roczna zmiana eGFR (ml/min/1,73 m ² na rok) w zależności od okresu obserwacji.	117
Tab. 49. Wyniki kwestionariusza KDQoL w badaniu DAPA-CKD na podstawie danych nieopublikowanych.	126
Tab. 50. Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L od wartości wyjściowych: DAPA vs PLA.	128
Tab. 51. Wpływ leczenia dapagliflozyną na ryzyko wystąpienia pierwszej hospitalizacji. ...	128
Tab. 52. Wpływ leczenia dapagliflozyną na ryzyko wystąpienia pierwszej i kolejnej hospitalizacji.	129
Tab. 53. Średnia liczba dni w szpitalu, liczba „dni martwych” i liczba dni życia poza szpitalem w przeliczeniu na pacjenta na rok.	130
Tab. 54. Wpływ leczenia dapagliflozyną w porównaniu do placebo na częstość hospitalizacji w zależności od przyczyny.	130
Tab. 55. Średni czas spędzony przez pacjenta w każdym stadium PChN w modelu (lata). ...	131
Tab. 56. Przewidywana liczba zdarzeń na 1000 pacjentów w horyzoncie 10 lat.	132
Tab. 57. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA - subpopulacja chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ² - dane nieopublikowane.	134
Tab. 58. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	135
Tab. 59. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV - analiza liczby zdarzeń w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	136
Tab. 60. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	137
Tab. 61. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV - analiza liczby zdarzeń w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	137
Tab. 62. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Schyłkowa niewydolność nerek w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	138
Tab. 63. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Schyłkowa niewydolność nerek - analiza liczby zdarzeń w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	140
Tab. 64. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn nerkowych w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	141
Tab. 65. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn nerkowych - analiza liczby zdarzeń w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	142
Tab. 66. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	142
Tab. 67. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV - analiza liczby zdarzeń w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	143
Tab. 68. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	143

Tab. 69. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny - analiza liczby zdarzeń w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m ²	144
Tab. 70. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m ²	145
Tab. 71. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych - analiza liczby zdarzeń w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m ²	146
Tab. 72. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m ² . .	146
Tab. 73. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF - analiza liczby zdarzeń w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m ²	147
Tab. 74. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z mikroalbuminurią i makroalbuminurią u chorych bez cukrzycy typu 2 w badaniu DAPA-CKD - analiza post hoc.	147
Tab. 75. Wyniki analizy post hoc u chorych bez cukrzycy typu 2 z mikro- i makroalbuminurią: DAPA vs PLA.	148
Tab. 76. Roczna częstość występowania zdarzeń na 100 pacjentów i współczynnik częstości zdarzeń dla DAPA vs PLA w zależności od wyjściowego UACR.	151
Tab. 77. Współczynnik częstości zdarzeń (na podstawie rocznej częstości występowania na 100 pacjentów) dla DAPA vs PLA w zależności od wyjściowego UACR oraz występowania cukrzycy typu 2.	152
Tab. 78. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA.	154
Tab. 79. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.	156
Tab. 80. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane.	157
Tab. 81. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.	157
Tab. 82. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania.	158
Tab. 83. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki.	159
Tab. 84. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane mające możliwy związek z leczeniem.	160
Tab. 85. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.	161
Tab. 86. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA.	164
Tab. 87. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane.	169
Tab. 88. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek.	174

Tab. 89. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek - analiza liczby zdarzeń.	175
Tab. 90. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA - subpopulacja chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ² - dane nieopublikowane.	177
Tab. 91. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	178
Tab. 92. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania - analiza liczby zdarzeń w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	180
Tab. 93. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych z ACR 30- < 300 mg/g (analiza <i>post hoc</i>).	181
Tab. 94. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane w subpopulacji chorych z ACR ≥ 300 mg/g (analiza <i>post hoc</i>).	182
Tab. 95. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych opisanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych, cz.1.	186
Tab. 96. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych opisanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych, cz. 2.	188
Tab. 97. Ocena jakości badań pierwotnych opisanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT. ²⁰	189
Tab. 98. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań opisanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych wg Cochrane. ²¹	191
Tab. 99. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniach opisanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych.	193
Tab. 100. Charakterystyka pacjentów w badaniach opisanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych.	198
Tab. 101. Zestawienie punktów końcowych w badaniach opisanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych.	200
Tab. 102. Chorzy, którzy nie ukończyli badań włączonych w ramach dodatkowych dowodów naukowych.	204
Tab. 103. Analiza skuteczności w badaniu DECLARE-TIMI 58: DAPA vs PLA. Złożone sercowo-nerkowe i nerkowe punkty końcowe oraz ich komponenty.	207
Tab. 104. Analiza skuteczności w badaniu DECLARE-TIMI 58: DAPA vs PLA. Regresja i progresja wskaźnika ACR.	216
Tab. 105. Szybka redukcja eGFR w okresie od początku badania do 4 lat w badaniu DECLARE-TIMI 58: DAPA vs PLA.	224
Tab. 106. Szybka redukcja eGFR w okresie od 6 mies. do 4 lat w badaniu DECLARE-TIMI 58: DAPA vs PLA.	226
.....	228
.....	230
Tab. 109. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pogorszenie czynności nerek.	234

Tab. 110. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pogorszenie czynności nerek - analiza liczby zdarzeń.	237
Tab. 111. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF w zależności od wyjściowego eGFR. ..	238
Tab. 112. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER u pacjentów z wyjściowym eGFR 45-<60 ml/min/1,73 m ² : DAPA vs PLA.	242
Tab. 113. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER u pacjentów z wyjściowym eGFR 45-<60 ml/min/1,73 m ² : DAPA vs PLA. sercowo-naczyniowe punkty końcowe - analiza liczby zdarzeń.	244
Tab. 114. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER u pacjentów z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m ² : DAPA vs PLA.	245
Tab. 115. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER u pacjentów z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m ² : DAPA vs PLA. Sercowo-naczyniowe punkty końcowe - analiza liczby zdarzeń.	246
Tab. 116. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (trwała ≥50% redukcja eGFR, ESKD lub zgon z przyczyn nerkowych).	247
Tab. 117. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek - analiza liczby zdarzeń.	249
Tab. 118. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (trwała ≥50% redukcja eGFR, ESKD lub zgon z przyczyn nerkowych) w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR 45-<60 ml/min/1,73 m ²	250
Tab. 119. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR 45-<60 ml/min/1,73 m ² : DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek - analiza liczby zdarzeń.	251
Tab. 120. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (trwała ≥50% redukcja eGFR, ESKD lub zgon z przyczyn nerkowych) w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m ²	252
Tab. 121. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m ² : DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek - analiza liczby zdarzeń.	253
Tab. 122. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (definicja alternatywna, nieutrzymujący się spadek eGFR).	254
Tab. 123. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek - analiza liczby zdarzeń (definicja alternatywna, nieutrzymujący się spadek eGFR).	256
Tab. 124. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek (definicja alternatywna, utrzymujący się spadek eGFR).	257
Tab. 125. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Złożony punkt końcowy dotyczący nerek - analiza liczby zdarzeń (definicja alternatywna, utrzymujący się spadek eGFR).	258
Tab. 126. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Zmiana eGFR w czasie.	259
Tab. 127. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Zmiana eGFR w czasie w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR 45-<60 ml/min/1,73 m ²	259
Tab. 128. Analiza skuteczności w badaniu DELIVER: DAPA vs PLA. Zmiana eGFR w czasie w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m ²	260

Tab. 129. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR 45-<60 ml/min/1,73 m ² : DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane.	261
Tab. 130. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER w subpopulacji chorych z wyjściowym eGFR <45 ml/min/1,73 m ² : DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane.	268
Tab. 131. Analiza skuteczności w badaniu DELIGHT: DAPA vs PLA.	274
Tab. 132. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIGHT: DAPA vs PLA.	276
Tab. 133. Analiza skuteczności w badaniu DERIVE: DAPA vs PLA.	277
Tab. 134. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DERIVE: DAPA vs PLA.	280
Tab. 135. Analiza skuteczności w badaniu Kohan 2014: DAPA 10 mg vs PLA.	282
Tab. 136. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Kohan 2014: DAPA 10 mg vs PLA.	284
Tab. 137. Analiza skuteczności w badaniu DIAMOND: DAPA vs PLA.	286
Tab. 138. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DIAMOND: DAPA vs PLA.	288
Tab. 139. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu OPTIMISE-CKD, cz. 1.	292
Tab. 140. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu OPTIMISE-CKD, cz. 2.	293
Tab. 141. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu OPTIMISE-CKD, cz. 3.	294
Tab. 142. Średnia procentowa zmiana UACR po rozpoczęciu leczenia dapagliflozyną u chorych z wyjściowym UACR 30-200 mg/g.	295
Tab. 143. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dapagliflozynę.	301
Tab. 144. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dapagliflozynę.	302
Tab. 145. Arkusz oceny badania wg Jadad.	325
Tab. 146. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	328
Tab. 147. Spis badań włączonych do przeglądu.	333
Tab. 148. Spis badań wykluczonych z przeglądu.	340
Tab. 149. Krytyczna ocena badania DAPA-CKD.	346
Tab. 150. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia.	348

Bibliografia

- ¹ Tangri N, Moriyama T, Schneider MP, Virgitti JB, De Nicola L, Peach E, Barone S, Arnold M, Chen H, Jarbrink K, Kushner PR. REVEAL-CKD: Management and Monitoring of Patients With CKD Stage 3 in France, Germany, Italy, Japan, and the United States Presented at: American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2022, 3-6 November 2022, Orlando, Florida, USA.
- ² James G, Garcia Sanchez JJ, Carrero JJ, Kumar S, Pecoits-Filho R, Heerspink HJL, Nolan S, Lam CSP, Chen H, Kanda E, Kashiwara N, Arnold M, Kosiborod MN, Lainscak M, Pollock C, Wheeler DC. Low Adherence to Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 CKD Clinical Practice Guidelines Despite Clear Evidence of Utility. *Kidney Int Rep.* 2022 Jun 8;7(9):2059-2070.
- ³ Olufade T, Lamerato L, Sánchez JJG, Jiang L, Huang J, Nolan S, Rangaswami J. Clinical Outcomes and Healthcare Resource Utilization in a Real-World Population Reflecting the DAPA-CKD Trial Participants. *Adv Ther.* 2021 Feb;38(2):1352-1363.
- ⁴ Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2011;80(1):17-28.
- ⁵ Lamb EJ, Levey AS, Stevens PE. The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guideline update for chronic kidney disease: evolution not revolution. *Clin Chem.* 2013 Mar;59(3):462-5.
- ⁶ Garcia-Sanchez JJ, Carrero J-J, Kumar S, et al. Healthcare Resource Utilization and Costs of Chronic Kidney Disease According to the 2012 KDIGO CKD Classification: A Report from the DISCOVER CKD Retrospective Cohort. Poster Number: PO0498. Presented at the American Society of Nephrology Kidney Week, 22-25 October, 2020. 2020e.
- ⁷ Schnaper HW. Remnant nephron physiology and the progression of chronic kidney disease. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany).* 2014;29(2):193-202.
- ⁸ van Raalte DH, Cherney DZI. Sodium glucose cotransporter 2 inhibition and renal ischemia: implications for future clinical trials. *Kidney International.* 2018;94(3):459-62.
- ⁹ Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet (London, England).* 2012;380(9854):1662-73.
- ¹⁰ Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). Forxiga. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 18.11.2022 r.]
- ¹¹ Rutkowski B. Przewlekła choroba nerek – dziesięć lat w teorii i praktyce. 2013. *Forum Nefrologiczne*, s. 63-70.
- ¹² Fraser S, Roderick P. Kidney disease in the Global Burden of Disease study 2017. 2019. *Nature Reviews Nephrology* 15.
- ¹³ Narodowy Fundusz Zdrowia. Zdrowe Dane. Przewlekła choroba nerek. Data publikacji: 30.06.2020. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/raporty/przewlekla-choroba-nerek> [dostęp 18.11.2022 r.].
- ¹⁴ GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020 Feb 29;395(10225):709-733.
- ¹⁵ Gellert R. Opieka koordynowana nad pacjentem z przewlekłą chorobą nerek. *Nefron*. Warszawa, grudzień 2018.
- ¹⁶ Rutkowski P, Rutkowski B. Podstawowe wiadomości na temat przewlekłej choroby nerek. <https://podyplomie.pl/wiedza/wielka-interna/1177,podstawowe-wiadomosci-na-temat-przewleklej-choroby-nerek> [dostęp 18.11.2022 r.]
- ¹⁷ MAHTA Sp. z o.o. Kalinowska A, Kowalczyk M, Proszko C, Prystacki T. Dostęp do świadczeń nefrologicznych w Polsce, Raport 2019. http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/raport_dostep_do_swiadczen_nefrologicznych.pdf [dostęp 18.11.2022 r.]

- ¹⁸ AOTMiT. AWA Ketosteril 2019. Wniosek o objęcie refundacją leku Ketosteril (preparat podstawowych aminokwasów i ich α -keto- i α -hydroksy-analogów) we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoaminokwasami (ICD-10 N18)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 26 września 2019 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/071/AWA/OT.4331.14.2019_Ketosteril_26.09.2019_BIP.pdf [dostęp 18.11.2022 r.]
- ¹⁹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r.
- ²⁰ Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.
- ²¹ Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
- ²² Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999; 354:1896-900.
- ²³ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.
- ²⁴ Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.
- ²⁵ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- ²⁶ Heerspink HJL, Stefánsson BV, Chertow GM, Correa-Rotter R, Greene T, Hou FF, Lindberg M, McMurray J, Rossing P, Toto R, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Investigators. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Feb 1;35(2):274-282.
- ²⁷ Heerspink HJL, Sjöström CD, Jongs N, Chertow GM, Kosiborod M, Hou FF, McMurray JJV, Rossing P, Correa-Rotter R, Kurlyandskaya R, Stefánsson BV, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on mortality in patients with chronic kidney disease: a pre-specified analysis from the DAPA-CKD randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2021 Mar 31;42(13):1216-1227.
- ²⁸ Heerspink HJL, Jongs N, Chertow GM, Langkilde AM, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Stefánsson BV, Toto RD, Wheeler DC, Greene T; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effect of dapagliflozin on the rate of decline in kidney function in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Oct 4:S2213-8587(21)00242-4.
- ²⁹ Stompór T. Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 jako leki nefroprotekcyjne w cukrzycowej chorobie nerek. Data publikacji: 09.09.2021. https://diabetologia.mp.pl/leki/leki_w_diabetologii/279162,sglt2-jako-leki-nefroprotekcyjne-w-cukrzycowej-chorobie-nerek [dostęp 18.11.2022 r.].
- ³⁰ Heerspink HJL, Chertow GM, Jongs N, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committee and Investigators. Effects of Dapagliflozin in People without Diabetes and with Microalbuminuria. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022 Nov;17(11):1665-1668.
- ³¹ Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):347-357.
- ³² McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J,

Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.

³³ Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, Heerspink HJL, Anand IS, Böhm M, Chopra V, de Boer RA, Desai AS, Ge J, Kitakaze M, Merkley B, O'Meara E, Shou M, Tereshchenko S, Verma S, Vinh PN, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Bengtsson O, Langkilde AM, Sjöstrand M, McMurray JJV. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation.* 2021 Jan 26;143(4):298-309.

³⁴ Pollock C, Stefánsson B, Reyner D, Rossing P, Sjöström CD, Wheeler DC, Langkilde AM, Heerspink HJL. Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin alone and in combination with saxagliptin and effect of dapagliflozin and saxagliptin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (DELIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Jun;7(6):429-441.

³⁵ Fioretto P, Del Prato S, Buse JB, Goldenberg R, Giorgino F, Reyner D, Langkilde AM, Sjöström CD, Sartipy P; DERIVE Study Investigators. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): The DERIVE Study. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Nov;20(11):2532-2540.

³⁶ Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int.* 2014 Apr;85(4):962-71.

³⁷ Cherney DZI, Dekkers CCJ, Barbour SJ, Cattran D, Abdul Gafor AH, Greasley PJ, Laverman GD, Lim SK, Di Tanna GL, Reich HN, Vervloet MG, Wong MG, Gansevoort RT, Heerspink HJL; DIAMOND investigators. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Jul;8(7):582-593.

³⁸ Gaziano L, Sun L, Arnold M, Bell S, Cho K, Kaptoge SK, Song RJ, Burgess S, Posner DC, Mosconi K, Robinson-Cohen C, Mason AM, Bolton TR, Tao R, Allara E, Schubert P, Chen L, Staley JR, Staplin N, Altay S, Amiano P, Arndt V, Ärnlöv J, Barr ELM, Björkelund C, Boer JMA, Brenner H, Casiglia E, Chiodini P, Cooper JA, Coresh J, Cushman M, Dankner R, Davidson KW, de Jongh RT, Donfrancesco C, Engström G, Freisling H, de la Cámara AG, Gudnason V, Hankey GJ, Hansson PO, Heath AK, Hoorn EJ, Imano H, Jassal SK, Kaaks R, Katzke V, Kauhanen J, Kiechl S, Koenig W, Kronmal RA, Kyrø C, Lawlor DA, Ljungberg B, MacDonald C, Masala G, Meisinger C, Melander O, Moreno Iribas C, Ninomiya T, Nitsch D, Nordestgaard BG, Onland-Moret C, Palmieri L, Petrova D, Garcia JRQ, Rosengren A, Sacerdote C, Sakurai M, Santiuste C, Schulze MB, Sieri S, Sundström J, Tikhonoff V, Tjønneland A, Tong T, Tumino R, Tzoulaki I, van der Schouw YT, Monique Verschuren WM, Völzke H, Wallace RB, Wannamethee SG, Weiderpass E, Willeit P, Woodward M, Yamagishi K, Zamora-Ros R, Akwo EA, Pyarajan S, Gagnon DR, Tsao PS, Muralidhar S, Edwards TL, Damrauer SM, Joseph J, Pennells L, Wilson PWF, Harrison S, Gaziano TA, Inouye M, Baigent C, Casas JP, Langenberg C, Wareham N, Riboli E, Gaziano JM, Danesh J, Hung AM, Butterworth AS, Wood AM, Di Angelantonio E; Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/Million Veteran Program. Mild-to-Moderate Kidney Dysfunction and Cardiovascular Disease: Observational and Mendelian Randomization Analyses. *Circulation.* 2022 Nov 15;146(20):1507-1517.

³⁹ Inker LA, Heerspink HJL, Tighiouart H, Levey AS, Coresh J, Gansevoort RT, Simon AL, Ying J, Beck GJ, Wanner C, Floege J, Li PK, Perkovic V, Vonesh EF, Greene T. GFR Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical Trials: A Meta-Analysis of Treatment Effects of Randomized Controlled Trials. *J Am Soc Nephrol.* 2019 Sep;30(9):1735-1745.

⁴⁰ U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. APPLICATION NUMBER: 202293Orig1s000. Summary Review. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/202293Orig1s000SumR.pdf [dostęp 23.12.2023 r.].

⁴¹ European Medicines Agency (EMA). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002322/WC500136025.pdf [dostęp: 23.12.2023 r.]

- ⁴² Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikat. FORXIGA™ (dapagliflozyna) 5 mg - usunięcie wskazania do stosowania w cukrzycy typu 1. urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Forxiga%205%20mg%20%2029.10.2021.pdf [dostęp 23.12.2022 r.].
- ⁴³ European Medicines Agency (EMA). Forxiga (dapagliflozin) 5mg should no longer be used for the treatment of Type 1 Diabetes Mellitus. https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-forxiga-dapagliflozin-5mg-should-no-longer-be-used_en.pdf [dostęp 23.12.2023 r.].
- ⁴⁴ Stompór T, Adamczak M, Masajtis-Zagajewska A, Mazanowska O, Maziarska K, Więcek A. Rozpoznawanie i leczenie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek i wartością eGFR < 60 ml/min – opinia członków Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobach Nerek. Forum Nefrologiczne 2019, tom 12, nr 1, 51-64.
- ⁴⁵ Kanda E, Kashihara N, Matsushita K, Usui T, Okada H, Iseki K, Mikami K, Tanaka T, Wada T, Watada H, Ueki K, Nangaku M; Research Working Group for Establishing Guidelines for Clinical Evaluation of Chronic Kidney Disease. Guidelines for clinical evaluation of chronic kidney disease : AMED research on regulatory science of pharmaceuticals and medical devices. Clin Exp Nephrol. 2018 Dec;22(6):1446-1475.
- ⁴⁶ Schievink B, Mol PG, Lambers Heerspink HJ. Surrogate endpoints in clinical trials of chronic kidney disease progression: moving from single to multiple risk marker response scores. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2015 Nov;24(6):492-7.
- ⁴⁷ Myśliwiec M, Drabczyk R. Przewlekła choroba nerek. Data aktualizacji: 10 sierpnia 2022. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.2> [dostęp 18.11.2022 r.].
- ⁴⁸ Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO). CKD Evaluation and Management. 2012. <https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/> [dostęp 18.11.2022 r.].
- ⁴⁹ UK Kidney Association (UKKA). <https://ukkidney.org/health-professionals/guidelines/guidelines-commentaries> [dostęp 22.11.2022 r.].
- ⁵⁰ Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2022. Diabetes in CKD. <https://kdigo.org/guidelines/diabetes-ckd/> [dostęp 17.11.2022 r.].
- ⁵¹ Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, Ortiz A, Malyszko J, Hojs R, Khazim K, Ekart R, Valdivielso J, Fouque D, London GM, Massy Z, Ruggenti P, Porrini E, Wiecek A, Zoccali C, Mallamaci F, Hornum M. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. Nephrol Dial Transplant. 2019 Feb 1;34(2):208-230.
- ⁵² Li J, Albajrami O, Zhuo M, Hawley CE, Paik JM. Decision Algorithm for Prescribing SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists for Diabetic Kidney Disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2020 Nov 6;15(11):1678-1688.
- ⁵³ Rangaswami J, Bhalla V, de Boer IH, Staruschenko A, Sharp JA, Singh RR, Lo KB, Tuttle K, Vaduganathan M, Ventura H, McCullough PA; American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. Cardiorenal Protection With the Newer Antidiabetic Agents in Patients With Diabetes and Chronic Kidney Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2020 Oct 27;142(17):e265-e286.
- ⁵⁴ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic kidney disease. Last updated: 24 November 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/kidney-conditions/chronic-kidney-disease> [dostęp 24.11.2022 r.].
- ⁵⁵ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dapagliflozin for treating chronic kidney disease [ID3866]. Published: 09 March 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10808> [dostęp 18.11.2022 r.].
- ⁵⁶ Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz

o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.