

# Analiza Problemu Decyzyjnego

## Jardiance<sup>®</sup> (empagliflozyna)

w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z:

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

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik  
ul. Krakowska 36/3  
31-062 Kraków  
Tel./fax. 12 430 08 73  
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.  
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 28 sierpnia 2023 r.

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie .....	8
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	19
1 Cel opracowania.....	20
2 Opis problemu zdrowotnego.....	20
2.1 Przewlekła choroba nerek (ICD-10: N18).....	20
2.2 Rozpoznanie i stopień zaawansowania.....	20
2.3 Etiologia i patofizjologia.....	25
2.4 Obraz kliniczny.....	25
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie .....	27
2.6 Epidemiologia .....	29
2.7 Jakość życia oraz obciążenie społeczne i ekonomiczne .....	36
2.8 Leczenie PChN .....	38
2.8.1 Wytyczne kliniczne .....	39
2.8.1.1 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	40
2.8.2 Leczenie finansowane w warunkach polskich .....	49
3 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. <i>unmet medical needs</i> ) i wybór populacji docelowej ...	51
4 Liczebność populacji docelowej .....	55
5 Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna).....	58
5.1 Charakterystyka produktu leczniczego .....	59
5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	67
6 Rekomendacji agencji HTA .....	69
6.1 Rekomendacje AOTMiT .....	69
6.2 Rekomendacje zagraniczne .....	69
7 Dobór komparatorów.....	71
8 Dobór punktów końcowych .....	76
9 Zakres analiz.....	80
9.1 Analiza kliniczna.....	80
9.2 Analiza ekonomiczna .....	83
9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	84
10 Załączniki.....	86

---

10.1	Leki refundowane w Polsce w leczeniu PChN.....	86
10.2	Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN .....	89
10.3	Rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia flozynami pacjentów z PChN .....	128
10.4	Klasyfikacja rekomendacji/dowodów naukowych, konflikt interesów autorów i źródła finansowania odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej.....	131
10.5	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	134
	Spis Tabel .....	135
	Spis Wykresów .....	137
	Piśmiennictwo .....	138

## Wykaz skrótów

ACEi	Inhibitory konwertazy angiotensyny (z ang. <i>Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor</i> )
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARB	Antagoniści receptora angiotensyny
AWA	Analiza weryfikacyjna
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AWTTC	<i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CRP	Białko C-reaktywne
DALY	Wskaźnik DALY, lata życia skorygowane niesprawnością (z ang. <i>Disability-Adjusted Life Years</i> )
DAPA	Dapagliflozyna
EDTA	<i>European Dialysis and Transplant Association</i>
eGFR	Przesączanie kłębuszkowe (z ang. <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i> )
EKG	Elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EMPA	Empagliflozyna
ERA	<i>European Renal Association</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschus</i>
GLP-1	Peptyd glukagonopodobny 1
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HRQoL	Jakość życia zależną od zdrowia
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i> )

ICUR	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
MACE	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (z ang. <i>Major Cardiovascular Event</i> )
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MPZ	Mapa Potrzeb Zdrowotnych
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OB	Odczyn Biernackiego
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PChN	Przewlekła choroba nerek
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączanych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Studies</i> )
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTH	Parathormon
PTN	Polskie Towarzystwo Nefrologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i> )
RAA	Układ renina–angiotensyna–aldosteron
RAS	Układ renina-angiotensyna
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> )
RTG	Badanie rentgenowskie
SGLT-2	Inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości
uACR	Wskaźnik albumina/kreatynina w moczu (z ang. <i>Albumin/Creatinine Ratio</i> )
UKKA	<i>UK Kidney Association</i>
uPCR	Stosunek białka do kreatyniny w moczu (z ang. <i>Protein/Creatinine Ratio</i> )
USG	Badanie ultrasonograficzne

---

<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>YLD</b>	Lata przeżyte w niesprawności (z ang. <i>Years Lived with Disability</i> )
<b>YLL</b>	Utracone lata życia (z ang. <i>Years of Life Lost</i> )
<b>ZUS</b>	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

## Streszczenie

### Cel

Celem niniejszego opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania w ramach refundacji aptecznej produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna, EMPA), inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z:

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

### Problem zdrowotny

**Przewlekłą chorobę nerek (PChN)** definiuje się wg *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)* jako utrzymujące się powyżej 3 miesięcy nieprawidłowości budowy lub czynności nerek (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, albuminuria, nieprawidłowości osadu moczu, zaburzenia czynności cewek nerkowych, nieprawidłowości strukturalne w badaniach obrazowych, nieprawidłowości histopatologiczne, stan po

przeszczepieniu nerek), mające znaczenie dla zdrowia.

Przewlekła choroba nerek jest wynikiem czynnościowych lub anatomicznych nieprawidłowości różnych struktur nerki będących wynikiem chorób podstawowych (np. cukrzycy), natomiast zmniejszanie się GFR jest najczęściej skutkiem zmniejszenia liczby czynnych nefronów w następstwie stwardnienia kłębuszków, zaniku cewek nerkowych i włóknienia tkanki śródmiąższowej nerek. Obraz kliniczny PChN zależy od stopnia jej zaawansowania oraz choroby podstawowej, przez co obejmuje szerokie spektrum objawów. W miarę postępu PChN i zmniejszania GFR gromadzą się we krwi tzw. toksyny mocznikowe, zmniejsza się wytwarzanie erytropetyny przez nerki co prowadzi do niedokrwistości oraz 1 $\alpha$ -hydroksylacja witaminy D co jest jedną z przyczyn hipokalcemii i wtórnej nadczynności przytarczyc. Nerki tracą też zdolność utrzymania homeostazy środowiska wewnętrznego: prawidłowej wolemii, składu elektrolitowego i pH krwi (stopniowo narasta kwasica nieoddechowa). PChN wywołuje układowy stan zapalny i stres oksydacyjny, które przyczyniają się do rozwoju i nasilenia wielu zaburzeń narządowych. Wraz z dalszym postępowaniem choroby u pacjentów zachodzi konieczność dializoterapii i przeszczepienia nerki.

Dane z literatury wskazują, że chorzy z PChN stanowią od 11% do 18% populacji Polskiej. Wg analizy opublikowanej na portalu NFZ e-zdrowie w oparciu o globalne wskaźniki oszacowano chorobowość w Polsce na poziomie 11% populacji. Zgodnie z danymi prezentowanymi w Mapach Potrzeb Zdrowotnych na lata 2022-2026 zapadalność na PChN w 2023 r. wynosi 147 788 osób, a chorobowość 4 543 226 osób.



## Oceniana interwencja

---

Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem ko-transportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2). Empagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek obwodowych i jest 5 000 razy bardziej selektywna wobec SGLT-2 niż wobec SGLT-1, głównego transportera odpowiedzialnego za wchłanianie glukozy z jelita. SGLT-2 ulega dużej ekspresji w nerkach, natomiast jego ekspresja w innych tkankach jest mała lub zerowa. Odpowiedzialny jest, jako najważniejszy transporter, za resorpcję glukozy z przesączu kłębuszkowego z powrotem do krwiobiegu (*ChPL Jardiance 2023*).

Empagliflozyna poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach. Ilość glukozy usuniętej przez nerki przez taki mechanizm wydalania z moczem zależy od stężenia glukozy we krwi oraz wartości GFR. Hamowanie SGLT-2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią powoduje wydalanie nadmiaru glukozy z moczem. Ponadto rozpoczęcie leczenia empagliflozyną powoduje zwiększone wydalanie sodu, co prowadzi do diurezy osmotycznej i zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej (*ChPL Jardiance 2023*).

Empagliflozyna zmniejsza również wchłanianie zwrotne sodu i zwiększa dostarczanie sodu do kanalika dalszego. Może to wpływać na kilka czynności fizjologicznych, w tym między innymi na: zwiększenie sprzężenia zwrotnego kanalikowo-kłębuszkowego i zmniejszenie ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego, zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego serca, hamowanie aktywności układu współczulnego oraz zmniejszenie napięcia ściany lewej komory serca, o czym świadczą niższe wartości NT-

proBNP i korzystny wpływ na przebudowę serca, ciśnienie napełniania i funkcję rozkurczową, jak również zachowanie struktury i czynności nerek. Inne działania, takie jak zwiększenie hematokrytu, zmniejszenie masy ciała i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, mogą dodatkowo przyczynić się do korzystnego wpływu na serce i nerki.

## Niezaspokojone potrzeby zdrowotne i wybór populacji docelowej

---

Układy krążenia, nerkowy i metaboliczny są wzajemnie powiązane i można wskazać wiele czynników ryzyka oraz mechanizmów powstawania nieprawidłowości, które dotyczą wszystkich tych układów. Zaburzenia czynności jednego układu mogą przyspieszyć wystąpienie objawów ze strony innych układów, co wpływa na rozwój wzajemnie powiązanych chorób, np. cukrzycy typu 2, chorób układu krążenia, niewydolności serca i choroby nerek, a to z kolei zwiększa ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Analogicznie poprawa stanu zdrowia w zakresie jednego układu może prowadzić do pozytywnych wyników w zakresie wszystkich pozostałych.

Przewlekła choroba nerek, będąca jedną ze składowych chorób sercowo-nerkowo-metabolicznych to znaczący problem dla zdrowia publicznego, będący przyczyną poważnego obciążenia klinicznego i ekonomicznego. Prognozy wskazują, że zapadalność na PChN systematycznie rośnie, do czego mogą przyczyniać się zwiększone rozpowszechnienie chorób podstawowych leżących u jej podłoża (np. cukrzycy) czy starzenie się społeczeństwa. W dłuższej perspektywie, wraz z postępem choroby pacjenci obciążeni są coraz wyższym ryzykiem hospitalizacji, konieczności dializoterapii

i przeszczepienia nerki oraz zgonu. Choroba ta wpływa też istotnie na ich jakość życia, a objawy stopniowo upośledzają funkcjonowanie pacjentów.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w spowalnianiu progresji PChN są stosowane głównie ARB, inhibitory ACE, inhibitory SGLT-2, agoniści GLP-1 oraz statyny (jeśli istnieją wskazania kliniczne). Należy przy tym zauważyć, że wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że leczenie inhibitorami SGLT-2 należy rozpoczynać już na wczesnym etapie choroby, u pacjentów z  $ACR \geq 25$  mg/mmol (*UKKA 2021*), a więc przed rozwinięciem „makroalbuminurii”. Przeciwnie do tych zaleceń, jedyny finansowany dla polskich chorych na PChN inhibitor SGLT-2 – dapagliflozyna, objęty jest refundacją w populacji dorosłych pacjentów z  $eGFR < 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, albuminurią  $\geq 200$  mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii. Jak wskazują eksperci kliniczni wymóg refundacyjny albuminurii  $\geq 200$  mg/g dla dapagliflozyny jest „*pułapem umownym i sztucznym*”. Zgodnie z wynikami badań 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 i  $ACR \geq 30$  mg/g, co jest równoznaczne z zapisem „albuminuria lub białkomocz”. Celem potwierdzenia albuminurii/białkomoczu wytyczne *KDIGO 2012* zalecają przeprowadzenie oceny ilościowej albo półilościowej z wykorzystaniem testu paskowego, jednak jak zauważają eksperci kliniczni w chwili obecnej brak jest możliwości wykonywania rutynowo w POZ badania albuminurii i innych badań oceniających ilościowo białkomocz i albuminurię, co utrudnia identyfikację chorych z białkomoczem/albuminurią (w pomiarze ilościowym) i poważnie ogranicza możliwości zgodnego z zakresem wskazania

refundacyjnego rozpoczynania leczenia refundowaną flozyną, a w konsekwencji doprowadza do odroczenia lub zaniechania rozpoczęcia efektywnego leczenia nefroprotektoryjnego. Sytuacja ta powoduje, że bez dostępu do leczenia inhibitorem SGLT-2 pozostaje wciąż wielu chorych.

Zgodnie z zakresem rejestracyjnym produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek. Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia empagliflozyną u pacjentów z  $eGFR < 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**Proponowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Jardiance** stanowi uszczegółowienie wskazania rejestracyjnego i jest zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej i opiniami ekspertów, odpowiadając z jednej strony na niezaspokojone potrzeby zdrowotne (dostęp do skutecznego leczenia, wpływającego na zmniejszenie ryzyka istotnych zdarzeń klinicznych, jak zdarzenia nerkowe, sercowo-naczyniowe oraz zgonu, bez odraczania w czasie możliwości wdrożenia tych terapii do momentu wystąpienia znacznej albuminurii/białkomoczu oraz znaczącego spadku filtracji kłębuszkowej), a jednocześnie sygnalizowane przez polskich praktyków klinicznych problemy z ilościowym oznaczaniem albuminurii/białkomoczu. Proponowane wskazanie obejmuje zatem dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek oraz:

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

leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii.

W celu określenia populacji refundacyjnej dla empagliflozyny planowane jest zastosowanie, rekomendowanego przez ekspertów kryterium „albuminuria lub białkomoc”. W ślad za opiniami ekspertów za spełnienie kryterium „albuminuria” przyjmuje się potwierdzenie  $ACR \geq 30$  mg/g w badaniu ilościowym. Ponadto, jak wskazują opublikowane opinie polskich ekspertów klinicznych, warunkiem rzeczywistego udostępnienia inhibitorów SGLT2 u pacjentów z PChN jest dopuszczenie możliwości stosowania tych leków na podstawie dodatniego wyniku jakościowego/półilościowego oznaczenia białkomoczu testem paskowym, zgodnie z zaleceniami KDIGO.

Należy przy tym zauważyć, że wnioskowana populacja dla empagliflozyny różni się nieznacznie od populacji uwzględnianej w badaniu rejestracyjnym *EMPA-KIDNEY*, do którego włączano pacjentów z eGFR w zakresie od  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub eGFR w zakresie  $\geq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> po potwierdzeniu zwiększonej albuminurii, wyrażonej stosunkiem albuminy do kreatyniny w moczu (uACR)  $\geq 200$  mg/g (lub, w przypadku niedostępności oznaczenia uACR – białkomoczu, wyrażonego stosunkiem białka do kreatyniny [uPCR]  $\geq 300$  mg/g). Opisane powyżej, nieznaczne poszerzenie wnioskowanej populacji poza populację badania wynika z opisanych już wyżej ograniczeń możliwości ilościowego oznaczenia albuminurii w rzeczywistej praktyce klinicznej, w warunkach polskiego systemu opieki zdrowotnej. Populacja wnioskowana dla leku Jardiance stanowi również poszerzenie możliwości leczenia inhibitorami SGLT-2 poza populację refundacyjną dla dapagliflozyny oraz wnioskowane jej rozszerzenie (eGFR

$< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, z albuminurią lub białkomoczem). Jednocześnie rozszerzenie to umożliwi objęcie efektywnym leczeniem nefroprotektoryjnym pacjentów z PChN już na wczesnym etapie choroby, przed wystąpieniem umiarkowanego lub znacznego zwiększenia albuminurii, co jest uzasadnione zarówno ze względów klinicznych – pozwoli to spowolnienie ubytku eGFR i progresji albuminurii, a w dalszej perspektywie – zdarzeń nerkowych i sercowo-naczyniowych, jak i ekonomicznych – przyczyni się do spadku liczby hospitalizacji oraz opóźnienia momentu rozpoczęcia wysoce kosztownego leczenia nerkozastępczego czy konieczności opieki nad pacjentem po przeszczepieniu. Jak wykazano w badaniu rejestracyjnym dla empagliflozyny lek ten znamienne zmniejsza ryzyko progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, HR = 0,72 (95% CI: 0,64; 0,82),  $p < 0,001$ . Refundacja empagliflozyny będzie odpowiadać zatem na niezaspokojone potrzeby medyczne tej grupy pacjentów, wpływając na podstawowe cele leczenia PChN. Pomoże ona także pozytywnie wpłynąć na system ochrony zdrowia poprzez istotne zmniejszenie kosztów związanych z zachorowaniem na PChN.

### Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Leczenie PChN obejmuje leczenie przyczynowe i hamowanie postępu PChN, zapobieganie powikłaniom PChN i ich leczenie, leczenie chorób współistniejących, zapobieganie chorobom układu krążenia, przygotowanie do leczenia nerkozastępczego i leczenie nerkozastępcze.

Postępowanie mające na celu hamowanie postępu PChN i zapobieganie powikłaniom powinno obejmować: normalizację ciśnienia tętniczego, zmniejszenie białkomoczu, wyrównanie metaboliczne cukrzycy, zaprzestanie palenia

tytoniu, regularny wysiłek fizyczny, leczenie hiperlipidemii, stosowanie leków o potwierdzonym działaniu nefroprotekcijnym, unikanie leków nefrotoksycznych, leczenie niedokrwistości, zapewnienie drożności dróg moczowych, zapobieganie zaburzeniom gospodarki wapniowo-fosforanowej i ich leczenie, postępowanie dietetyczne (ograniczenie ilości białka i fosforanów w diecie, zapobieganie niedożywieniu białkowo-kalorycznemu), zapobieganie zakażeniom poprzez szczepienia.

Dla wszystkich pacjentów z PChN rekomenduje się zmniejszenie białkomoczu do wartości  $<1$  g/d (lub optymalnie  $<0,3$  g/d). W tym celu w każdym przypadku, gdy nie występują przeciwwskazania, należy zastosować ACEi lub ARB, które obniżając ciśnienie w naczyniach kłębuszka powodują zmniejszenie białkomoczu. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi rekomendowane jest również stosowanie inhibitorów SGLT 2 i agonistów GLP 1. W celu leczenia hiperlipidemii u pacjentów z PChN powszechnie stosuje się statyny.

Spośród wymienionych finansowaniem dla polskich pacjentów z PChN objęte są leki z grup ARB, inhibitorów ACE i statyny. Finansowaniem ze środków publicznych objęte jest również dodanie do nich floszyny (dapagliflozyna), natomiast brak jest finansowania agonistów GLP-1.

Wnioskowana populacja docelowa dla empagliflozyny obejmuje dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek oraz:

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

albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii.

W części wnioskowanej populacji tj. u pacjentów z PChN z eGFR  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, albuminurią  $\geq 200$  mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACEi/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii objęty refundacją jest inny inhibitor SGLT-2 – dapagliflozyna (MZ 20/06/2023). Spodziewane jest również dalsze rozszerzenie refundacji tego leku o populację dorosłych chorych z PChN z eGFR  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (jednak zgodnie z ChPL  $\geq 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), z albuminurią lub białkomoczem, leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii. W trakcie kolejnego procesu oceny lek Forxiga uzyskał we wspomnianym wskazaniu pozytywną opinię Rady Przejrzystości AOTMiT i rekomendację Prezesa AOTMiT (AOTMiT SRP 51/2023, AOTMiT SRP 52/2023).

Analizując zakres wnioskowanego wskazania refundacyjnego dla empagliflozyny w porównaniu do stanu obecnego i wnioskowanego dla refundacji dapagliflozyny widocznym jest, że wciąż duża grupa pacjentów pozostaje bez dostępu do leczenia inhibitorami SGLT-2. Jak wskazują opublikowane opinie polskich ekspertów klinicznych w chwili obecnej brak jest możliwości wykonywania rutynowo w POZ badania albuminurii i innych badań oceniających ilościowo białkomocz i albuminurię (*Dębska-Ślizień 2023, Krajewska 2023*), co utrudnia identyfikację chorych z białkomoczem/albuminurią w pomiarze ilościowym i poważnie ogranicza możliwości zgodnego z zakresem wskazania refundacyjnego (ACR  $\geq 200$  mg/g) rozpoczynania leczenia refundowaną floszyną. Jednocześnie, jak wskazują eksperci kliniczni (*Adamczak 2023, Krajewska 2023*) oraz wytyczne praktyki klinicznej (*UKKA*

2021) celowe jest rozpoczęcie leczenia inhibitorami SGLT-2 już na wczesnym etapie PChN, pacjentów z ACR  $\geq 30$  mg/mmol, co pozwala na spowolnienie progresji choroby i zmniejsza koszty leczenia. Praktyka kliniczna wśród pacjentów z brakiem dostępu do leczenia flozynomami obejmuje podawanie leków rekomendowanych wytycznymi klinicznymi i finansowanymi ze środków publicznych tj. ACEi/ARB  $\pm$  innych leków np. statyn stosowanych wg wskazań klinicznych. **Należy jednak zauważyć, że w praktyce klinicznej empagliflozyna będzie stosowana jako terapia dodana i nie zastąpi dotychczas stosowanej terapii standardowej** (ACEi, ARB ani statyn/innych dodatkowych leków, w zależności od chorób współistniejących). **Z uwagi na wnioskowane wskazanie refundacyjne empagliflozyny jako terapii dodanej do dotychczas stosowanego leczenia uznano, że odpowiednim, podstawowym komparatorem dla empagliflozyny we wskazanej grupie pacjentów jest kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej (+/- placebo celem zaślepienia empagliflozyny w badaniach kontrolowanych).** Podobnie w badaniu rejestracyjnym *EMPA-KIDNEY* od pacjentów wymagano ustabilizowanego, standardowego leczenia lekiem hamującym układ renina-angiotensyna (RAS), tj. monoterapii ACEi lub ARB, które było kontynuowane w jego trakcie. Do badania włączani byli także pacjenci nietolerujący leczenia ACEi/ARB lub u których wspomniane leczenie nie było wskazane (np. z uwagi na inne jednocześnie stosowane leki lub choroby współistniejące), pod warunkiem udokumentowania przyczyny niestosowania takiego leczenia. Dodatkowo wszyscy pacjenci w okresie trwania badania mieli dostęp do właściwej, zindywidualizowanej opieki, prowadzonej zgodnie z uznawanymi w danym regionie – lokalnymi, krajowymi lub międzynarodowymi wytycznymi. Opieka ta miała obejmować postępowanie mające na celu zmniejszenie

ryzyka progresji choroby nerek, choroby sercowo-naczyniowej oraz innych schorzeń częstych u pacjentów z PChN (takich jak zespół zaburzeń mineralnych i kostnych, niedokrwistość nerkopochodna i kwasica metaboliczna), poprzez modyfikację czynników ryzyka poddających się leczeniu, w tym kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą, kontrolę ciśnienia tętniczego krwi i leczenie dyslipidemii. W badaniu najczęściej stosowano leczenie hipolipemizujące (66,2%) i leki moczopędne (42,6%), beta-blokery (41,8%) oraz leki przeciwplatekcyjne lub antykoagulanty (38,7%). Na zbliżony rozkład udziałów poszczególnych terapii w leczeniu pacjentów w Polsce z PChN wskazywali również ankietowani eksperci kliniczni – ACEi/ARB stosowane są u 79% chorych, statyny u 59% a leki moczopędne u 46%.

Odnosząc się do częściowej zbieżności populacji refundacyjnych dla chorych na PChN dla empagliflozyny i dapagliflozyny należy wskazać, że **dapagliflozyna (dodana do SoC) stanowi właściwy, dodatkowy komparator w części wnioskowanej populacji docelowej.**

Jako potencjalny komparator dla empagliflozyny należy również rozpatrzyć inną grupę leków tj. agonistów GLP-1. Grupa ta wskazywana przez wytyczne kliniczne jako leczenie możliwe do zastosowania w populacji chorych z PChN i cukrzycą typu 2 (*ADA 2023, AHA 2020*), jednak ze względu na większe doświadczenie w stosowaniu agonistów GLP-1 u pacjentów w stadium 4-5 PChN (niedializowanych), zaleca się rozważenie zastosowania w pierwszej kolejności inhibitorów SGLT-2 na wcześniejszych stadiach PChN, a następnie zmianę na agonistę GLP-1 w miarę postępu choroby (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Warto zauważyć, że w chwili obecnej żaden z leków z grupy agonistów GLP-1 nie posiada rejestracji w populacji chorych na PChN, co podsumowano w tabeli poniżej. Z uwagi na

powyższe, biorąc pod uwagę brak wskazań rejestracyjnych do stosowania w populacji chorych na PChN, wytyczne kliniczne pozycjonujące leki z tej grupy jako możliwe do zastosowania w innej populacji docelowej niż wnioskowana dla empagliflozyny – na dalszych etapach choroby po leczeniu inhibitorami SGLT-2 oraz przy braku finansowania w populacji polskiej **agoniści GLP-1 nie stanowią komparatora dla empagliflozyny w niniejszej analizie.**

**Podsumowując jako właściwe komparatory dla empagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu wybrano:**

- **kontynuację dotychczasowej terapii standardowej (SoC) (+/- placebo celem zaślepienia ocenianej interwencji).** W ramach podstawowej SoC zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym wskazać należy leczenie lekiem hamującym układ renina-angiotensyna (RAS), tj. monoterapia inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistą receptora angiotensyny (ARB) przez co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazania do stosowania takiej terapii (oraz dodatkowo inne leczenie w zależności od chorób współistniejących i etiologii PChN).
- **dapagliflozynie (dodaną do SoC).**

## Zakres analiz

### Analiza efektywności klinicznej

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016

Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 08/01/2021) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3 (Higgins 2022).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych tj. badań zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – dorośli z przewlekłą chorobą nerek (PChN) oraz:
  - eGFR w zakresie od  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub
  - eGFR w zakresie  $\geq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz albuminurią lub białkomoczem<sup>1</sup>, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii.

W przypadku nieodnalezienia wysokiej jakości badań klinicznych przeprowadzonych w populacji spełniającej w/w kryteria, do przeglądu włączano badania przeprowadzone w populacji dorosłych chorych z PChN.
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – empagliflozyna, stosowana doustnie

w dawce 10 mg raz na dobę, jako terapia dodana do leczenia standardowego, opartego na ACEi/ARB, o ile leki z tych grup mogły zostać zastosowane (EMPA);

- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** –
  - kontynuacja stosowanego dotychczas leczenia standardowego, opartego na ACEi/ARB, o ile leki z tych grup mogły zostać zastosowane (SoC, ang. *Standard of Care*) +/- placebo;
  - dapagliflozyna, stosowana doustnie w dawce 10 mg raz na dobę, jako terapia dodana do leczenia standardowego, opartego na ACEi/ARB, o ile leki z tych grup mogły zostać zastosowane (DAPA);

W związku z nieodnalezieniem wysokiej jakości badań klinicznych porównujących ocenianą interwencję bezpośrednio z dapagliflozyną do przeglądu włączano także badania z randomizacją porównujące DAPA vs SoC, w celu przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator.

- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*):**
  - skuteczność:
    - zdarzenia nerkowe: progresja choroby nerek, schyłkowa niewydolność nerek, rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki, spadek eGFR względem wartości wyjściowej o  $\geq 40\%$ ,  $\geq 50\%$ ,  $\geq 57\%$  (podwojenie stężenia kreatyniny), spadek eGFR do wartości odpowiadających schyłkowej niewydolności nerek ( $< 10$ ,  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), zgon z przyczyn nerkowych;
    - zdarzenia sercowo-naczyniowe: zgon z przyczyn

sercowo-naczyniowych, poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (4P-MACE, 3P-MACE), hospitalizacja z powodu niewydolności serca

- hospitalizacje, bez względu na przyczynę
- zgony, bez względu na przyczynę
- złożone punkty końcowe obejmujące w/w zdarzenia nerkowe, sercowo-naczyniowe, hospitalizacje lub zgony
- zastępcze punkty końcowe związane z czynnością nerek: wartości końcowe lub zmiany wartości eGFR, wartości końcowe lub zmiany nasilenia albuminurii (uACR) lub progresja albuminurii do wyższej kategorii wg KDIGO, wartości końcowe lub zmiany nasilenia białkomoczu (uPCR), wartości końcowe lub zmiany stężenia kreatyniny w surowicy
- dna moczanowa
- nowe rozpoznanie cukrzycy
- wartości końcowe lub zmiany stężenia HbA1c lub glukozy
- konieczność zastosowania leczenia ratunkowego (u chorych z cukrzycą)
- jakość życia;
- bezpieczeństwo:
  - zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie)
  - przerwanie leczenia
  - hospitalizacje związane ze zdarzeniami niepożądanymi
  - wartości końcowe lub zmiany w zakresie ocenianych

w praktyce klinicznej parametrów klinicznych lub laboratoryjnych: masa ciała, ciśnienie tętnicze krwi, aktywność transaminaz wątrobowych, potas, sód, wapń, magnez, fosforany, hematokryt, hemoglobina, kwas moczowy, lipidogram, inne raportowane;

- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*):**
  - badania pierwotne, których wyniki opublikowano w formie pełnotekstowych artykułów, w języku angielskim lub polskim
    - badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (w tym pragmatyczne);
    - badania obserwacyjne (pro- lub retrospektywne, w tym badania oparte na rejestrach pacjentów) z obecnością grupy kontrolnej (w której stosowano SoC lub DAPA+SoC); oraz bez grupy kontrolnej (oceniające co najmniej 20 pacjentów);
  - materiały niepublikowane udostępnione przez Wnioskodawcę, prezentujące dodatkowe, tj. nieuwzględnione w publikacjach, wyniki badań pierwotnych, które spełniły wszystkie pozostałe kryteria włączenia do analizy
  - badania wtórne opublikowano w formie pełnotekstowych artykułów, w języku angielskim lub polskim, obejmujące ocenę EMPA lub inhibitorów SGLT-2 w populacji chorych na PChN: przeglądy systematyczne lub przeglądy systematyczne z metaanalizą.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Page 2021*).

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie planuje się zastosowania słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, obejmie ona również opracowania wtórne. Do analizy zostaną włączane przeglądy systematyczne (PS) i raporty HTA oparte na PS dotyczące oceny skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa empagliflozyny, stosowanej w dawce 10 mg dziennie u chorych z rozpoznaniem PChN, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy. Dopuszcza się również włączenie opracowań, w których analizowana populacja stanowiła zawężenie populacji docelowej np. pacjenci z cukrzycową chorobą nerek lub chorzy z PChN oraz z rozpoznaną niewydolnością serca, pod warunkiem spełnienia kryteriów opisanych powyżej.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

#### Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Jardiance w populacji docelowej określonej we wniosku.



Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Jardiance w ramach refundacji aptecznej, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz

wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia 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 leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

#### Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Jardiance w ramach wnioskowanego wskazania w refundacji aptecznej powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Jardiance jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Jardiance w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach refundacji aptecznej w populacji chorych na PChN.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Jardiance. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe

udziały opcjonalnych schematów leczenia PChN. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjmując co najmniej dwuletni horyzont czasowy, počawszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

**ANALIZA  
PROBLEMU  
DECYZYJNEGO**

**AE**

## 1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna, EMPA), inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek, z (i) eGFR w zakresie od  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub (ii) eGFR w zakresie  $\geq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii, w ramach refundacji aptecznej.

## 2 Opis problemu zdrowotnego

### 2.1 Przewlekła choroba nerek (ICD-10: N18)

W Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 **przewlekła choroba nerek** (PChN) została opatrzona kodem N18 (*ICD-10 2019*), natomiast wg klasyfikacji ICD-11 bieżącego roku jest oznaczona kodem GB61 (*ICD-11 2023*).

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 (*ICD-10 2019*).

ICD-10	Rozpoznanie
<b>N18</b>	<b>Przewlekła niewydolność nerek</b>
N18.0	Schyłkowa niewydolność nerek
N18.8	Inna przewlekła niewydolność nerek
N18.9	Przewlekła niewydolność nerek, nieokreślona

### 2.2 Rozpoznanie i stopień zaawansowania

**Przewlekłą chorobę nerek** (PChN) definiuje się wg *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) jako utrzymujące się powyżej 3 miesięcy nieprawidłowości budowy lub czynności nerek (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, albuminuria, nieprawidłowości osadu moczu, zaburzenia czynności cewek nerkowych, nieprawidłowości strukturalne w badaniach obrazowych, nieprawidłowości histopatologiczne, stan po przeszczepieniu nerek), mające znaczenie dla zdrowia (*Myśliwiec 2022*).

Tabela 2. Kryteria rozpoznania PChN wg KDIGO (*Myśliwiec 2022*).

Kryteria rozpoznania PChN (którekolwiek z poniższych obecne przez > 3 mies.)	
Markery uszkodzenia nerek	<ul style="list-style-type: none"> <li>Albuminuria (utrata z moczem <math>\geq 30</math> mg/d lub wskaźnik albumina/kreatynina <math>\geq 30</math> mg/g)</li> <li>Nieprawidłowości osadu moczu (izolowany krwinkomocz z obecnością dysmorficznych erytrocytów, wałeczki erytrocytowe, wałeczki leukocytowe, wałeczki tłuszczowe, wałeczki ziarniste oraz komórki nabłonka cewek nerkowych)</li> <li>Zaburzenia czynności cewek nerkowych (nerkowe kwasice cewkowe, moczówka prosta nerkowa, nerkowa utrata potasu lub magnezu, zespół Fanconiego, białkomocz inny niż albuminuria, cystynuria)</li> <li>Nieprawidłowości histopatologiczne znane tj. potwierdzone biopsją nerki lub prawdopodobne (glomerulopatie, choroby naczyniowe, choroby cewkowo-śródmiąższowe, choroby z obecnością torbieli i wrodzone)</li> <li>Nieprawidłowości strukturalne wykrywane badaniami obrazowymi (wielotorbielowość nerek z wyjątkiem torbieli prostych nerek, dysplazja nerek, wodonercze w następstwie przeszkody w odpływie moczu, bliznowacenie kory nerek w następstwie zawałów, odmiedniczkowego zapalenia nerek lub odpływu pęcherzowo-moczowodowego, guzy nerek lub choroby naciekowe, zwężenie tętnicy nerkowej, nerki małe o zwiększonej echogeniczności i zatartym różnicowaniu korowo-rdzeniowym)</li> <li>Stan po transplantacji nerki</li> </ul>
Zmniejszone GFR	GFR < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (kategorie GFR G3a–G5)

W dalszym toku postępowania diagnostycznego konieczne jest ustalenie przyczyn PChN, rozpoznanie obecności czynników przyspieszających postęp PChN (zwłaszcza podlegających modyfikacji), chorób współistniejących i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego tradycyjnych (nadciśnienie, cukrzyca, dyslipidemia, palenie tytoniu, otyłość) i nietradycyjnych charakterystycznych dla PChN (albuminuria, niedokrwistość, zaburzenia gospodarki mineralnej, stres oksydacyjny, zapalenie, niedożywienie, zaburzenia wodno-elektrolitowe) (*Myśliwiec 2022*).

W procesie rozpoznawania PChN wykonuje się szereg badań w tym badania wstępne wykonywane niezależnie od etiologii choroby (badanie ogólne moczu – ocenę albuminurii i osadu moczu, ocenę stężenia kreatyniny w surowicy i oszacowanie GFR, oznaczenie stężenia sodu, potasu, chlorków i glukozy w surowicy, morfologię i USG nerek). Konieczne jest również przeprowadzenie szeregu badań w celu ustalenia rodzaju PChN, oceny nasilenia zaburzeń metabolicznych, obecności czynników ryzyka postępu PChN oraz obecności powikłań PChN (oceny albuminurii lub białkomoczu dobowego; lipidogram; OB i CRP – w ramach oceny nasilenia stanu zapalnego; stężenia wapnia, fosforanów nieorganicznych, PTH, witaminy D w surowicy, aktywności fosfatazy zasadowej – w ramach diagnostyki niedoboru witaminy D, wtórnej nadczynności przytarczyc i osteodystrofii nerkowej; ferrytyny, wysycenia transferryny, odsetek niedobarwliwych erytrocytów – w celu oceny gospodarki żelazowej w diagnostyce/leczeniu niedokrwistości; gazometrii krwi tętnicznej lub arterializowanej krwi włośniczkowej; stężenia albuminy – w ramach oceny stanu odżywienia; EKG; RTG klatki piersiowej; badania obrazowe układu moczowego inne niż USG;

stężenia mocznika w surowicy, kwasu moczowego; glikemii i hemoglobiny glikowanej – pod kątem cukrzycy; autoprzeciwciał – charakterystycznych dla chorób układowych tkanki łącznej; autoprzeciwciał przeciwko receptorowi typu 1 dla fosfolipazy A<sub>2</sub> – swoistych dla pierwotnego błoniastego kłębuszkowego zapalenia naczyń; składowych dopełniacza – charakterystycznych dla niektórych glomerulopatii; badań wirusologicznych w kierunku zakażeń wirusami hepatotropowymi; immunoelektforezy, immunofiksacji, oznaczenia łańcuchów  $\gamma$  lub  $\kappa$  immunoglobulin w surowicy i w moczu; biopsji nerki; badań genetycznych w nefropatiach wrodzonych) (Myśliwiec 2022).

Kluczowe dla rozpoznania PChN są więc ocena GFR i/lub albuminurii. Wielkość GFR szacuje się na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy, używając wzoru CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) lub skróconego wzoru MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*). Albumina jest dominującym ilościowo białkiem traconym z moczem w chorobach nerek. Wielkość albuminurii określa się na podstawie wskaźnika albumina/kreatynina w dowolnej próbce moczu lub dobowej utraty albuminy z moczem (uACR) (Myśliwiec 2022). Taki pomiar, z uwagi na dokładność metod laboratoryjnego oznaczania albuminy w moczu jest powszechnie zalecanym testem wykonywanym w celu wykrycia białkomoczu i oceny ryzyka postępu choroby nerek oraz powikłań sercowo-naczyniowych. Do oznaczania białkomoczu mogą być wykorzystywane również testy paskowe, które wykazują najwyższą czułość dla albuminy. W zależności od producenta pierwszy wynik dodatni, zwykle „śląd” lub „+” wskazuje na albuminurię 30-300 mg/l (i odpowiada wskaźnikowi albumina/kreatynina 30-300 mg/g), przy czym dodatni wynik testu paskowego wymaga potwierdzenia laboratoryjnego w pierwszej rannej próbce moczu. Wcześniej stosowano pojęcia „mikro-”, i „makroalbuminuria”, odpowiadające odpowiednio wartościom uACR uACR  $\geq 30$  do  $\leq 300$  mg/g i uACR  $> 300$  mg/g, jednak obecnie nie zaleca się stosowania tych terminów a odpowiadających im „albuminuria umiarkowanie zwiększona” i „albuminuria znacznie zwiększona” (Kokot 2022). Kategorie wielkości albuminurii i białkomoczu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Kategorie wielkości albuminurii i białkomoczu oraz zależności między nimi (Kokot 2022).

Wskaźnik	Jednostka	Kategoria		
		prawidłowy lub łagodnie zwiększenie	umiarkowane zwiększenie	poważne zwiększenie <sup>1</sup>
wskaźnik albumina/kreatynina <sup>2</sup>	mg/g	<30	30-300	>300
	mg/mmol	<3	3-30	>30
dobowe wydalenie albuminy z moczem	mg/d <sup>3</sup>	<30	30-300	>300
wskaźnik białko/kreatynina <sup>2</sup>	mg/g	<150	150-500	>500
	mg/mmol	<15	15-50	>50
dobowe wydalenia białka z moczem	mg/d <sup>3</sup>	<150	150-500	>500

Wskaźnik	Jednostka	Kategoria		
		prawidłowy lub łagodne zwiększenie	umiarkowane zwiększenie	poważne zwiększenie <sup>1</sup>
test paskowy do wykrywania białka <sup>4</sup>		ujemny lub ślad	ślad do +	+ lub więcej

- 1 białkomocz nerczycowy, gdy wskaźnik albumina/kreatynina >2 200 mg/g (>2 200 mg/d) lub wskaźnik białko/kreatynina >3 000 mg/g (>3 000 mg/d);
- 2 w pierwszej rannej lub przygodnej próbce moczu; przy założeniu, że przeciętne wydalanie kreatyniny z moczem wynosi 1g/d lub 10 mmol/d;
- 3 w dobowej zbiórce moczu;
- 4 wynik testu paskowego zależy od zagęszczenia moczu.

Zaawansowanie PChN i związane z nim ryzyko następstw klinicznych określa się na podstawie wielkości przesączania kłębuszkowego (GFR, z ang. *glomerular filtration rate*) – kategoria/stadium G oraz albuminurii – kategoria/stadium A (*Myśliwiec 2022*), co przedstawiono w tabelach i na wykresie poniżej.

Tabela 4. Kategorie/stadia G w przewlekłej chorobie nerek (*Myśliwiec 2022*).

Kategoria/stadium G	Zakres wartości GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Opis kategorii GFR
G1	≥90	prawidłowe lub zwiększone
G2	60–89	nieznacznie zmniejszone
G3a	45–59	nieznacznie lub umiarkowanie zmniejszone
G3b	30–44	umiarkowanie lub znacznie zmniejszone
G4	15–29	znacznie zmniejszone
G5	<15	niewydolność nerek

Tabela 5. Kategorie/stadia A w przewlekłej chorobie nerek (*Myśliwiec 2022*).

Kategoria/stadium A	Zakres wartości albuminurii		Opis kategorii albuminurii
	Dobowa utrata z moczem (mg/dl)	Wskaźnika albumina/ kreatynina (mg/g)	
A1	<30	<30	prawidłowa lub nieznacznie zwiększona
A2	30–300	30–300	umiarkowanie zwiększona
A3	>300	>300	znacznie zwiększona

Zgodnie z kryteriami rozpoznania przewlekłej choroby nerek, rozpoznanie obejmuje pacjentów z kategorią GFR od G3a do G5 (eGFR <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) oraz przewlekłą albuminurią w kategorii A2 i A3 (ACR ≥ 30 mg/g) (*KDIGO 2012*).

Wykres 1. Kategorie/stadia G w przewlekłej chorobie nerek (Myśliwiec 2022).

Ryzyko następstw klinicznych:				Kategorie stałej albuminurii (iloraz stężeń albuminy do kreatyniny)		
				A1	A2	A3
Małe		Duże		Prawidłowa do nieznacznie zwiększonej	Umiarkowanie zwiększona	Znacznie zwiększona
Umiarkowanie zwiększone		Bardzo duże		<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Kategorie GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	G1	Prawidłowe lub zwiększone	≥90	Jeśli nie występuje inna nieprawidłowość – nie ma PChN		
	G2	Nieznacznie zmniejszone	60–89			
	G3a	Nieznacznie do umiarkowanie zmniejszonego	45–59			
	G3b	Umiarkowanie do znacznie zmniejszonego	30–44			
	G4	Znacznie zmniejszone	15–29			
	G5	Niewydolność nerek	<15			



## 2.3 Etiologia i patofizjologia

Przewlekła choroba nerek jest wynikiem czynnościowych lub anatomicznych nieprawidłowości różnych struktur nerki, natomiast zmniejszanie się GFR jest najczęściej skutkiem zmniejszenia liczby czynnych nefronów w następstwie stwardnienia kłębuszków, zaniku cewek nerkowych i włóknienia tkanki śródmiąższowej nerek. W tabeli poniżej podsumowano przyczyny PChN (*Myśliwiec 2022*).

Tabela 6. Przyczyny PChN (*Myśliwiec 2022*).

Przyczyny PChN	
Najczęstsze	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cukrzycowa choroba nerek</li> <li>• Pierwotne i wtórne glomerulopatie</li> <li>• Nefropatia nadciśnieniowa</li> <li>• Ostre uszkodzenie nerek</li> <li>• Cewkowo-śródmiąższowe choroby nerek (np. odmiedniczkowe zapalenie nerek lub polekowe uszkodzenie nerek)</li> <li>• Wielotorbielowatość nerek dziedziczona autosomalnie dominująco</li> <li>• Nefropatia niedokrwienne, najczęściej miażdżycowa</li> <li>• Przewlekły zespół sercowo- nerkowy (typ 2)</li> </ul>
Rzadsze	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nefropatia zaporowa</li> <li>• Sarkoidoza</li> <li>• Amyloidoza</li> <li>• Szpiczak plazmocytowy i gammopatie monoklonalne o znaczeniu nerkowym</li> <li>• Mikroangiopatie zakrzepowe</li> <li>• Zespół Alporta</li> <li>• Nefropatia HIV</li> <li>• Stan po nefrektomii (jednej nerki, obustronnej, kilku oszczędzających)</li> <li>• Kamica odlewowa</li> <li>• Wady wrodzone nerek i układu moczowego</li> <li>• Postępująca utrata czynności nerki przeszczepionej</li> </ul>

## 2.4 Obraz kliniczny

Większość chorób nerek może powodować stopniową utratę nefronów, co prowadzi do przeciążenia pozostałych, przede wszystkim z powodu hiperfiltracji. Początkowo kłębuszki ulegają przerostowi, ale następnie dochodzi do ich stwardnienia i włóknienia tkanki śródmiąższowej, co powoduje upośledzenie czynności nerek (*Myśliwiec 2022*).

W miarę postępu PChN i zmniejszania GFR gromadzą się we krwi tzw. toksyny mocznicowe, zmniejsza się wytwarzanie erytropoetyny przez nerki co prowadzi do niedokrwistości oraz  $1\alpha$ -hydroksylacja

witaminy D co jest jedną z przyczyn hipokalcemii i wtórnej nadczynności przytarczyc. Nerki tracą też zdolność utrzymania homeostazy środowiska wewnętrznego: prawidłowej wolemii, składu elektrolitowego i pH krwi (stopniowo narasta kwasica nieoddechowa). PChN wywołuje układowy stan zapalny i stres oksydacyjny, które przyczyniają się do rozwoju i nasilenia wielu zaburzeń narządowych (*Myśliwiec 2022*).

Obraz kliniczny PChN zależy od stopnia jej zaawansowania oraz choroby podstawowej. W początkowych okresach (kategorie G1-G2) mogą nie występować żadne objawy kliniczne lub są one niecharakterystyczne. W miarę postępu choroby i zmniejszania się GFR pojawiają się objawy i powikłania ze strony różnych narządów i układów, których częstość występowania zależy od zaawansowania PChN (*Myśliwiec 2022*). Objawy te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 7. Objawy PChN (*Myśliwiec 2022*).

Objawy PChN	
Ogólne	<ul style="list-style-type: none"> <li>Osłabienie, męczliwość, hipotermia</li> </ul>
Objawy skórne	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bładość, suchość, szarobrunatny odcień, wybroczyny, świąd</li> </ul>
Zaburzenia w układzie krążenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nadciśnienie tętnicze albo hipotensja, przerost lewej komory serca, zaburzenia rytmu serca, niewydolność serca, zapalenie osierdzia, przyspieszona miazdżyca, zwapnienie naczyń</li> </ul>
Zaburzenia w układzie oddechowym	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oddech kwasiczny, mocznicowe zapalenie opłucnej, przekrwienie i obrzęk płuc (płuco mocznicowe)</li> </ul>
Zaburzenia w układzie pokarmowym	<ul style="list-style-type: none"> <li>Utrata łaknienia, nudności i wymioty, mocznicowy zapach z ust, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, wrzód trawienny żołądka lub dwunastnicy, krwawienie z przewodu pokarmowego, ostre zapalenie trzustki, wodobrzusze idiopatyczne, niedrożność porażenna przewodu pokarmowego</li> </ul>
Zaburzenia czynności układu nerwowego i mięśni	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zaburzenia ze strony OUN, drgawki i śpiączka, neuropatia obwodowa (czuciowa, ruchowa), neuropatia współczulna, sarkopenia</li> </ul>
Zaburzenia hormonalne i metaboliczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niedobór aktywnej witaminy D i wtórna nadczynność przytarczyc, nieprawidłowa glikemia na czczo lub nieprawidłowa tolerancja glukozy, dyslipidemia (hipertriglicydemia, zmniejszone stężenie cholesterolu HDL, wzrost stężenie cholesterolu LDL – rzadziej), niedożywienie białkowo-kaloryczne, upośledzenie wzrastania dzieci i młodzieży, zaburzenia miesiączkowania, niepłodność i zaburzenia czynności seksualnych, stan przeładowania żelazem (może rozwinąć się w następstwie przetoczeń krwi)</li> </ul>
Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i równowagi kwasowo-zasadowej	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hiper- lub hipowolemia, hiper- lub hiponatremia, hiperkaliemia (w przypadku tubulopatii prowadzącej do utraty potasu może wystąpić hipokaliemia), kwasica nieoddechowa, hiperfosfatemia, hipo- lub hiperkalcemia</li> </ul>
Zaburzenia morfologii krwi i odporności	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niedokrwistość, limfopenia, skaza krwotoczna, obniżona odporność, leukopenia i zmniejszona aktywność dopełniacza u chorych dializowanych</li> </ul>
Zaburzenia mineralne i kostne	

W tabeli poniżej omówiono obraz kliniczny PChN w zależności od kategorii GFR.

Tabela 8. Obraz kliniczny PChN w zależności od kategorii GFR (*Myśliwiec 2022*).

Kategoria GFR	Obraz kliniczny
G1 (GFR $\geq 90$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Objawy kliniczne zależne od choroby podstawowej lub nieprawidłowy osad moczowy</li> <li>Zaburzenia metaboliczne charakterystyczne dla danej tubulopatii, w przypadku uszkodzenia cewek nerkowych</li> <li>Podwyższenie ciśnienia tętniczego</li> <li>Prawidłowe lub zwiększone przesączanie kłębuszkowe</li> </ul>
G2 (GFR 60-89 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmniejszona rezerwa nerkowa, zmniejszona zdolność cewek nerkowych do zagęszczenia i zakwaszania moczu zwiększające podatność na odwodnienie i zakażenia układu moczowego</li> <li>Fosfaturia będąca następstwem zwiększonego stężenia czynnika wzrostu fibroblastów (FGF-23) we krwi</li> <li>Niedobór aktywnej witaminy D, pobudzający przytarczycę do wydzielania parathormonu (PTH)</li> <li>U niektórych chorych niedokrwistość, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycową chorobą nerek i z cewkowo-śródmiąższowymi chorobami nerek</li> </ul>
G3 (GFR 30-59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wielomocz, nykturia, zwiększenie pragnienia</li> <li>Nadciśnienie tętnicze (u około 50% chorych)</li> <li>Zwiększone stężenie produktów przemiany białek (mocznik, kreatynina) i stężenie kwasu moczowego we krwi, zwiększone stężenie fosforanów (u części pacjentów)</li> <li>Niedokrwistość i będące jej następstwem osłabienie, zmniejszenie wydolności fizycznej i łatwe męczenie się</li> <li>Objawy ze strony przewodu pokarmowego: niesmak w ustach, utrata łaknienia, nudności</li> </ul>
G4 (GFR 15-29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wszystkie wcześniej występujące objawy ulegają wyraźnemu nasileniu, zwłaszcza dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego</li> <li>Nadciśnienie tętnicze (u 80% chorych)</li> <li>Przerost lewej komory, niewydolność serca</li> <li>Niedokrwistość (u większości chorych) i będące jej następstwem osłabienie i zmniejszona tolerancja wysiłku fizycznego</li> <li>Kwasica nieoddechowa oraz zaburzenia mineralne i kostne (zwapnienie tkanek miękkich, zwłaszcza błony środkowej tętnic i zastawek serca, towarzyszące adynamicznej chorobie kości lub wtórnej nadczynności przytarczyc)</li> </ul>
G5 (GFR $< 15$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stadium niewydolności nerek</li> <li>Występują objawy ze strony prawie wszystkich narządów i układów</li> <li>Może występować mocznica – krańcowe stadium niewydolności nerek</li> </ul>

## 2.5 Przebieg naturalny i rokowanie

Szacuje się, że GFR zmniejsza się o 1-2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> rocznie, przy czym niekiedy tempo progresji może być znacznie szybsze a roczny spadek GFR wynosić nawet 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub 25% lub następująca zmiana o  $\geq 1$  kategorię G PChN (*Myśliwiec 2022*).

Zwykle postęp choroby nie jest gwałtowny i nie prowadzi do szybkiego rozwoju niewydolności nerek. Z uwagi na ogólność objawów często też rozwój choroby może pozostać niezauważony, a sama choroba niezdiagnozowana. Końcowym etapem choroby jest niewydolność nerek, związana bezpośrednio z koniecznością dializoterapii i/lub przeszczepienia nerki. Przebieg choroby u większości pacjentów jest stały w dłuższych okresach i można go przewidzieć na podstawie dotychczasowego przebiegu zmniejszania się eGFR. U osób z PChN i GFR <60ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (pacjentów w stadium co najmniej G3) przybliżone ryzyko konieczności leczenia nerkozastępczego w okresie kolejnych 2 i 5 lat można obliczyć za pomocą kalkulatora niewydolności nerek *Kidney Failure Risk Calculator*, który uwzględnia płeć, wiek, aktualne eGFR i aktualny białkomocz (*Myśliwiec 2022*).

Czynniki zwiększające ryzyko przyspieszonego postępu PChN obejmują czynniki niepoddające się modyfikacji (rodzaj choroby podstawowej, małą wyjściową wartość GFR, płeć męską i starszy wiek) oraz poddające się modyfikacji, niezależnie od rodzaju PChN (wielkość białkomoczu, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, palenie tytoniu, hiperlipidemia, niedokrwistość, kwasica nieoddechowa) (*Myśliwiec 2022*).

Do głównych przyczyn nagłego zaostrzenia PChN zalicza się: nakładające się ostre uszkodzenie nerek, odwodnienie, nefrotoksyczność leków, przeszkody w odpływie moczu, hipotensję, nadciśnienie tętnicze złośliwe, zaostrzenie niewydolności serca, odmiedniczkowe zapalenie nerek z powikłaniami, zator lub zakrzep tętnicy nerkowej, zakrzepicę żył nerkowych i zaostrzenie choroby podstawowej (*Myśliwiec 2022*).

Progresja PChN związana jest również z występowaniem powikłań tj. zakażenia, zaburzenia mineralne i kostne, niedokrwistość (*Myśliwiec 2022a*).

Znaczące obciążenie objawami oraz chorobami współistniejącymi u chorych na PChN związane jest z koniecznością zapewnienia opieki specjalistycznej, zwiększającą się wraz z postępowaniem choroby. Wraz z progresją choroby zwiększa się również ryzyko hospitalizacji (*Gandjour 2020*). Przykładowo, dla pacjentów amerykańskich wykazano, że ryzyko hospitalizacji zwiększało się znamienne (p<0,001) w grupach wyróżnionych z uwagi na wyjściową wartość eGFR i wyniosło ono RR = 1,16 (95% CI: 1,09; 1,23) dla kohorty z eGFR od 45 do <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, RR = 1,45 (95% CI: 1,36; 1,55) dla pacjentów z eGFR od 30 do <45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> i RR = 1,62 (95% CI: 1,50; 1,75) dla chorych z z eGFR <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (*Schrauben 2020*).

Zachorowanie na PChN związane jest ze zwiększoną śmiertelnością (zgonu bez względu na przyczynę) w porównaniu do populacji ogólnej. W badaniach wykazano, że ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny

wzrasta wraz w każdym kolejnym stadium PChN – HR dla zgonu bez względu na przyczynę w okresie obserwacji o medianie 5-lat wynosił odpowiednio 1,23 dla stadium 3a, 1,72 dla stadium 3b i 2,96 dla stadiów 4/5 (*Vidal-Petiot 2020*). Podobnie, wykazano związek pomiędzy spadkiem eGFR a śmiertelnością – HR dla zgonu bez względu na przyczynę wynosił odpowiednio 0,99, 1,44, 1,85 i 2,74 dla kohort pacjentów ze spadkiem eGFR w zakresach 1-29%, 30-39%, 40-56% i  $\geq 57\%$  (*Caplan 2021*).

## 2.6 Epidemiologia

### Świat

Zgodnie z danymi zaprezentowanymi w publikacji *GBD 2020*, podsumowującej wyniki międzynarodowego badania *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study* w 2017 r. na całym świecie odnotowano 697,5 mln (95% UI: 649,2; 752,0) przypadków PChN we wszystkich stadiach, przy ogólnoświatowym rozpowszechnieniu wynoszącym 9,1% (95% UI: 8,5; 9,8). Częstość występowania PChN wzrosła o 29,3% (95% UI: 26,4; 32,6) od 1990 r., podczas gdy wskaźnik częstości występowania standaryzowany względem wieku pozostawał stabilny (1,2% [95% UI: -1,1; 3,5]). W tym samym roku raportowano 1,2 mln (95% UI: 1,2; 1,3) zgonów z powodu PChN. Globalny wskaźnik śmiertelności z powodu przewlekłej choroby nerek w każdej grupie wiekowej wzrósł o 41,5% (95% UI: 35,2; 46,5) w latach 1990-2017, przy czym brak było istotnej zmiany współczynnika umieralności standaryzowanego względem wieku (2,8% [95% UI: -1,5; 6,3]) (*GBD 2020*). W tabeli poniżej podsumowano dane dotyczące chorobowości i umieralności z powodu PChN w poszczególnych rejonach świata.

Region	Liczba zachorowań (95% UI)	Wskaźnik chorobowości/ 100 tys. osób ^ (95% UI)	Liczba zgonów (95% UI)	Wskaźnik umieralności/ 100 tys. osób ^ (95% UI)
Cały świat	697 509 472 (649 209 403; 752 050 655 )	8 724 (8 124; 9 403)	1 230 168 (1 195 114; 1 258 829)	15,9 (15,5; 16,3)
Europa Centralna	13 951 402 (12 930 450; 15 136 020)	7 659 (7115 to 8282)	16 284 (15 806; 16 706)	7,5 (7,3; 7,7)
Europa Wschodnia	38 150 170 (35 346 449; 41 409 966)	12 408 (11 509 to 13 389)	15 734 (15 390; 16 112)	4,8 (4,7; 4,9)
Europa Zachodnia	41 976 625 (38 902 049; 45 587 058)	5446 (5069 to 5894)	90 450 (87 105; 93 977)	7,8 (7,5; 8,1)
Azja Wschodnia	139 556 765 (128 479 977; 151 557 920)	7 201 (6 677; 7 766)	189 323 (174 072; 197 062)	10,2 (9,4; 10,6)
Azja Południowa	143 173 973 (132 967 984; 154 589 580)	9 470 (8 796; 102 12)	282 464 (265 893; 296 220)	22,8 (21,2; 23,9)

Region	Liczba zachorowań (95% UI)	Wskaźnik chorobowości/ 100 tys. osób ^ (95% UI)	Liczba zgonów (95% UI)	Wskaźnik umieralności/ 100 tys. osób ^ (95% UI)
Azja Południowo- Wschodnia	69 598 036 (64 285 483; 75 118 675)	10 802 (10 029; 11 635)	134 459 (127 712; 142 283)	24,5 (23,3; 25,8)
Azja Centralna	8 648 124 (8 016 509; 9 331 529)	10 604 (9 867; 11 401)	9 506 (9 049; 10 015)	13,1 (12,5; 13,8)
Kraje Azji Pacyficznej o wysokim dochodzie	27 550 513 (25 730 339; 29 608 610)	8 098 (7 569; 8 699)	42 468 (40 550; 45 192)	7,6 (7,3; 8,1)
Australazja	2 919 853 (2 708 028; 3 164 634)	6 964 (6 471; 7 518)	5 228 (4 833; 5 656)	9,2 (8,5; 10,0)
Oceania	1 097 010 (1 007 760; 1 187 872)	12 329 (11 465; 13 266)	2 900 (2 500; 3 318)	45,2 (40,0; 50,0)
Kraje Ameryki Północnej o wysokim dochodzie	42 289 233 (39 334 367; 45 698 132)	7 919 (7 403; 8 540)	91 038 (89 171; 92 823)	13,8 (13,5; 14,1)
Południowa Ameryka Łacińska	5 750 645 (5 380 566; 6 189 240)	7 402 (6 928; 7 953)	15 847 (14 763; 17 075)	18,8 (17,5; 20,2)
Obszary andyjskie Ameryki Łacińskiej	4 202 601 (3 920 607; 4 538 911)	7 473 (6 965; 8 086)	14 191 (13 149; 15 259)	26,5 (24,5; 28,4)
Centralna Ameryka Łacińska	26 908 399 (25 096 568; 28 953 310)	11 116 (10 358; 11 979)	96 362 (93 273; 99 062)	42,1 (40,8; 43,3)
Obszary tropikalne Ameryki Łacińskiej	17 263 386 (16 035 424; 18 629 836)	7 365 (6 842; 7 949)	36 952 (36 137; 37 742)	16,4 (16,1; 16,8)
Karaiby	4 304 951 (4 005 320; 4 639 975)	8 591 (8 000; 9 263)	11 023 (10 366; 11 697)	21,8 (20,5; 23,1)
Afryka Północna i Środkowy Wschód	48 796 617 (45 311 656; 52 988 276)	10 361 (9 616; 11 247)	74 269 (69 407; 77 475)	19,7 (18,4; 20,6)
Afryka Centralna i Sub- saharyjska	6 969 028 (6 467 179; 7 541 973)	10 608 (9 846; 11 488)	12 587 (11 086; 14 024)	28,0 (24,9; 31,0)
Wschodnia Afryka Sub- saharyjska	20 233 557 (18 793 079; 21 887 248)	9 764 (9 054; 10 549)	37 332 (34 896; 40 455)	25,9 (24,2; 28,2)
Południowa Afryka Sub- saharyjska	7 255 813 (6 732 619; 7 830 539)	11 615 (10 808; 12 512)	12 033 (11 337; 12 625)	23,4 (22,1; 24,6)
Zachodnia Afryka Subsa- haryjska	26 912 770 (24 899 147; 29 243 336)	11 326 (10 515; 12 292)	39 718 (35 515; 45 758)	20,6 (18,4; 23,9)

^ standaryzowany względem wieku.

## Polska

Zgodnie z danymi zaprezentowanymi w publikacji *GBD 2020* chorobowość standaryzowana do wieku na PChN w Polsce w 2017 r. wynosiła 7 271 (95% UI: 6 702; 7 943)/ 100 000 osób, a standaryzowany do wieku wskaźnik zgonów 4,8 (95% UI: 4,5; 5,1). Wg analizy opublikowanej na portalu NFZ e-zdrowie w oparciu o globalne wskaźniki oszacowano chorobowość w Polsce na poziomie 11% populacji. Z kolei w badaniu PolNef, jedynym jak do tej pory pilotażowym badaniu epidemiologicznym, uwzględniającym

albuminurię, jako główny wskaźnik PChN rozpoznano u 11,9% osób. Natomiast uwzględniając również inne objawy, łącznie z pojawieniem się patologicznego osadu moczu, a także zmian w obrazie ultrasonograficznym nerek, odsetek osób z tym zespołem chorobowym wzrasta do 18% (Rutkowski 2013). Z kolei w badaniu NATPOL 2011 chorobowość na PChN (eGFR <60l/min/1,73 m<sup>2</sup> lub eGFR ≥60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i ACR ≥30 mg/g) oszacowano na 5,8% (Zdrojewski 2016), a wśród seniorów (wiek >65 lat) z badania PolSenior i WOBASZ Senior (wiek ≥75 lat) na odpowiednio 29,4% (Chudek 2014) i 26,9% (Zdrojewski 2017).

Jak zauważono już w analizie własnej NFZ opublikowanej na portalu NFZ e-zdrowie dane epidemiologiczne dotyczące chorych na PChN w Polsce nie są systematycznie zbierane i udostępniane. Najłatwiejsze do pozyskania są dane dotyczące pacjentów w ostatnim stadium choroby z uwagi na fakt, że większość pacjentów w tym stadium podlega ciągłej opiece świadczeniodawców raportujących do NFZ. Natomiast szczególnie trudne do pozyskania są dane o chorych w początkowych, bezobjawowych stadiach PChN co wynika głównie z późnego wykrycia i późnego objęcia opieką (bądź braku opieki) chorych przez świadczeniodawców raportujących do płatnika (NFZ 2020). Na portalu NFZ e-zdrowie zaprezentowano dane dotyczące liczebności chorych z przewlekłą niewydolnością nerek w latach 2015-2019 oraz dane dotyczące udziału poszczególnych grup wiekowych z danym rozpoznaniem w ramach PChN w 2019 r. (NFZ 2020). Dane te zebrano w tabelach poniżej. Zgodnie z tymi danymi w 2019 r. było 210 tys. chorych z PChN (bez N 18.0 Schyłkowa niewydolność nerek).

Tabela 9. Liczba pacjentów z PChN w Polsce w latach 2015-2019 (NFZ 2020).

	2015	2016	2017	2018	2019
Przewlekła choroba nerek	199 000	212 000	222 000	228 000	238 000
Przewlekła niewydolność nerek	137 000	147 000	152 000	154 000	158 000
Schyłkowa niewydolność nerek	27 000	28 000	28 000	28 000	28 000
Inna przewlekła niewydolność nerek	39 000	41 000	42 000	43 000	45 000
Przewlekła niewydolność nerek, nieokreślona	36 000	38 000	40 000	43 000	46 000
Nieokreślona niewydolność nerek	13 000	14 000	14 000	14 000	16 000

Tabela 10. Liczba pacjentów z PChN w Polsce w poszczególnych grupach wiekowych w 2019 r. (NFZ e-zdrowie).

	<18	18-34	35-54	55-64	65-74	75+
Przewlekła choroba nerek	2 000	5 000	18 000	30 000	72 000	111 000

Z kolei w Mapach Potrzeb Zdrowotnych na lata 2022-2026 przedstawiono prognozę zapadalności i chorobowości na PChN w Polsce do 2034 roku. Zgodnie z nią zapadalność na PChN w 2023 r. wynosi 147 788 osób, a chorobowość 4 543 226 osób.

Tabela 11. Prognoza zapadalności i chorobowości na PChN w Polsce (MPZ 2023).

Rok	Chorobowość	Zapadalność
2014	4 064 398	124 882
2015	4 115 116	127 252
2016	4 186 846	129 550
2017	4 260 690	131 959
2018	4 313 466	134 625
2019	4 361 114	137 394
2020	4 408 308	140 126
2021	4 454 347	142 783
2022	4 499 315	145 344
2023	4 543 226	147 788
2024	4 586 051	150 105
2025	4 627 781	152 292
2026	4 668 405	154 354
2027	4 707 911	156 303
2028	4 746 293	158 154
2029	4 783 553	159 922
2030	4 819 704	161 625
2031	4 854 627	163 269
2032	4 888 362	164 865
2033	4 920 957	166 418
2034	4 952 475	167 929

W AWA dla leku Forxiga przedstawiono dane pochodzące z bazy NFZ za lata 2019-2022 dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg kodów ICD-10: N18, N18.8, N18.9, N19, (AWA Forxiga 2021, AWA Forxiga 2023) a także pacjentów z powyższymi rozpoznaniem, u których zrefundowano produkty z grup limitowych 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone i 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone za lata 2019-2020 (AWA Forxiga 2021).



Dane te zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 12. Liczebność populacji z rozpoznaniem obejmującymi przewlekłą niewydolność nerek (bez schyłkowej niewydolności nerek) wg danych z bazy NFZ za lata 2019-2020 (AWA Forxiga 2021, AWA Forxiga 2023).

Rok	2019	2020	2021	2022
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: N18, N18.8, N18.9, N19	325 809	289 858	316 233	232 389
Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: N18, N18.8, N18.9, N19	323 737	288 028	314 165	230 718
Pacjenci, u których zrefundowano leki z grupy 44.0	131 630	108 815	bd.	bd.
Pacjenci, u których zrefundowano leki z grupy 45.0	84 416	72 009	bd.	bd.

Ponadto we wspomnianych dokumentach przedstawiono opinie eksperckie w zakresie danych epidemiologicznych dotyczących polskiej populacji chorych na PChN. Należy jednak zwrócić uwagę, że ankietowani eksperci podkreślali złożoność problemu epidemiologicznego jakim jest PChN oraz brak wiarygodnych i aktualnych badań epidemiologicznych prowadzonych wśród polskich chorych, co stwarzało konieczność stosowania przybliżeń/uproszczeń w oparciu o dane przekazane do wiadomości publicznej przez NFZ. Dodatkowo w uwagach do opinii prof. Magdalena Durlik zaznaczyła, iż większość Polaków nie ma świadomości, że mają przewlekłą chorobę nerek i tylko ok. 220 000 odbyło wizytę u nefrologa spośród 2 200 000, którzy prawdopodobnie reprezentują 3 stadium PChN (AWA Forxiga 2021).

Tabela 13. Liczebność populacji z rozpoznaniem obejmującymi przewlekłą niewydolność nerek wg opinii ekspertów (AWA Forxiga 2021, AWA Forxiga 2023).

Rok	Prof. dr hab. Jacek Różański KK w dziedzinie chorób wewn.	Prof. dr hab. Magdalena Durlik KW w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. Alicja Dębska-Śli- zień KW w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Oko Prezes PTN
Liczba chorych z PChN ogółem	4 000 000	4 400 000 – stadium 1-5	4 400 000	2 500 000
Liczba chorych z rozpoznaną PChN	350 000	Stadium 3 PChN – 2 200 000 50%	Stadium 3 PChN 2 200 000	-
Liczba nowych zachorowań	-	około 9 000 chorych rocznie	Trend na kolejne lata z danych za 2015-2019 może wynosić rocznie 9,3 tys. nowych cho- rych z PChN	-
Liczba chorych z PChN z eGFR $\geq 25$ i $< 60$ ml/min/1,73m <sup>2</sup> i albuminurią $\geq 200$ mg/g	1 500 000	25%: 550 000	550 000 (25%) ze stadium 3 PChN	8 000
Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaną przewlekłą cho- robą nerek, z eGFR $< 60$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii w Polsce	100 000	550 000	550 000 (25%) ze stadium 3PChN	-
Liczba pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR $< 60$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , z albuminurią lub białkomo- czem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii	10 000	50 000	50 000	-
Liczba chorych z PChN z eGFR $\geq 25$ i $< 60$ ml/min/1,73m <sup>2</sup> i albuminurią $\geq 200$ mg/g stosujący terapię ACEi/ARB	500 000	80%: 440 000	440 000 (80%)	40 000
Chorzy z przewlekłą chorobą nerek i współistniejącą cu- krzycą	1 100 000	Stadium 3 PChN – 220 000 10%	220 000 tylko w 3 PChN 10% wśród chorych z PChN – tylu szacunkowo ma cukrzycę	-
Chorzy z przewlekłą chorobą nerek i współistniejącą cu- krzycą z eGFR $\geq 25$ i $< 60$ ml/min/1,73m <sup>2</sup> i albuminurią $\geq 200$ mg/g	400 000	220 000 – cukrzycowa choroba nerek	220 000 – zakładając, że mają cukrzycową chorobę nerek	-

Rok	Prof. dr hab. Jacek Różański KK w dziedzinie chorób wewn.	Prof. dr hab. Magdalena Durlik KW w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. Alicja Dębska-Śli- zień KW w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Oko Prezes PTN
Chorzy z przewlekłą chorobą nerek i współistniejącą cukrzycą z eGFR $\geq 25$ i $< 60$ ml/min/1,73m <sup>2</sup> i albuminurią $\geq 200$ mg/g stosujący terapię ACEi/ARB	140 000	176 000 80%	176 000 80%	-
Chorzy z przewlekłą chorobą nerek i współistniejącą przewlekłą niewydolnością serca	200 000	Stadium 3 PChN 600 000 – 30% całości	3 PChN 660 000 30%	-
Chorzy z przewlekłą chorobą nerek i współistniejącą przewlekłą niewydolnością serca z eGFR $\geq 25$ i $< 60$ ml/min/1,73m <sup>2</sup> i albuminurią $\geq 200$ mg/g	75 000	165 000	165 000 25%	-
Chorzy z przewlekłą chorobą nerek i współistniejącą przewlekłą niewydolnością serca z eGFR $\geq 25$ i $< 60$ ml/min/1,73m <sup>2</sup> i albuminurią $\geq 200$ mg/g stosujący terapię ACEi/ARB	25 000	132 000	132 000 (80%)	-

eGFR – przeszacowanie kłębuszkowe (z ang. *estimated glomerular filtration rate*); ACEi – inhibitory konwertazy angiotensyny, ARB – antagoniści receptora angiotensyny, KK – Konsultant Krajowy, KW – Konsultant Wojewódzki, PChN – przewlekła choroba nerek, PTN – Polskie Towarzystwo Nefrologiczne.

## 2.7 Jakość życia oraz obciążenie społeczne i ekonomiczne

Zarówno objawy samej PChN, jak i jej leczenie wpływają na jakość życia zależną od zdrowia (HRQoL) pacjentów. PChN jako choroba przewlekła wpływa na codzienne funkcjonowanie pacjenta, na jego życie społeczne, zawodowe i rodzinne, a ponadto uniemożliwia zaspokajanie wielu potrzeb, niesie ze sobą pewne ograniczenia, uzależnia pacjenta od aparatury medycznej i farmakoterapii (*Jabłońska 2016*). W licznych badaniach wykazano, że populacja ogólna cieszy się wyższą HRQoL niż pacjenci z PChN, a pacjenci przed dializą i pacjenci po przeszczepie nerki mają lepszą HRQoL niż populacja dializowana. Istnieje wiele czynników, które negatywnie wpływają na HRQoL wśród chorych na PChN, do których należą na przykład depresja, lęk i upośledzenie funkcji poznawczych w domenie społecznej, brak aktywności i słabość w domenie fizycznej, a także brak wsparcia społecznego i wykluczenie w domenie społecznej. Ponadto różnice społeczne i czynniki związane z PChN mają wpływ na HRQoL. Na samopoczucie psychiczne pacjentów z PChN ma wpływ także ciągły stres – związany z postępem choroby, koniecznością rozpoczęcia dializ, długiego czasu oczekiwania na przeszczep lub wynik przeszczepu i świadomość zbliżającej się śmierci. Wystąpienie depresji u pacjenta z PChN może doprowadzić do nieprzestrzegania zaleceń lekarskich w zakresie diety, przyjmowania leków lub regularnego stawiania się na dializy, co w konsekwencji przyspiesza progresję choroby i pogarszanie się jego stanu (*Hussien 2021*).

Z niższą HRQoL u pacjentów z PChN związana jest również wielochorobowość, zwłaszcza współwystępująca cukrzyca typu 2, choroby naczyniowe, niewydolność serca i otyłość. Wpływ tych chorób współistniejących na HRQoL w PChN jest związany bezpośrednio z efektem współpatologicznym lub pośrednio poprzez generowanie dodatkowego upośledzenia jakości życia, np. w zakresie zwiększonej słabości i niepełnosprawności (*Hussien 2021*).

Dowodzono także, że PChN ma wpływ nie tylko na jakość życia pacjentów, ale także ich opiekunów. Obciążenie opiekuna zwiększa się wraz ze wzrostem stopnia zaburzeń poznawczych i upośledzenia sprawności funkcjonalnej pacjenta (*Jabłońska 2016*).

Z zachorowaniem na PChN związane jest również znaczne obciążenie chorobowością. Zgodnie z wynikami *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study* w 2017 r. na całym świecie PChN przyczyniła się do obciążenia na poziomie 7,3 milionów lat przeżytych w niesprawności (YLD, z ang. *years lived with disability*) (95% UI: 5,4; 9,2), 28,5 milionów utraconych lat życia (YLL, z ang. *years of life lost*) (95% UI: 27,6; 29,3) i 35,8 milionów utraconych lat życia skorygowanych niesprawnością (DALY, z ang. *disability-adjusted life-years*) (95% UI: 33,7; 38,0) (*GBD 2020*). W przeliczeniu na warunki polskie w 2020

r. obciążenie PChN wyniosło 72 795 YLL (38 911 YLL wśród mężczyzn i 33 884 YLL wśród kobiet) (*Paciej-Gołębiowska 2022*).

Zachorowanie na PChN i współchorobowość związane są z istotnym obciążeniem dla systemu opieki zdrowotnej, gdyż chorzy wymagają specjalistycznej opieki na każdym z etapów choroby. Szczególny wpływ na koszt leczenia ma zwiększające się wraz z postępem choroby ryzyko hospitalizacji. Dla niemieckiej populacji chorych na PChN wykazano, że podstawową przyczyną wzrostu kosztów leczenia pacjentów z PChN w stadium 3-4 były koszty hospitalizacji, stanowiące ponad 50% wydatków (*Gandjour 2020*). Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez polskie społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. Zgodnie z danymi raportowanymi w systemie Jednorodnych Grup Pacjentów w Polsce w 2020 r. odnotowano łącznie 12 151 hospitalizacji z powodu PChN (w ramach grupy L83 – przewlekła niewydolność nerek), których łączny koszt wyniósł 30 979 947 zł. W latach poprzedzających roczne koszty hospitalizacji sięgały nawet ponad 40 mln zł. Szczegółowe dane w podziale na poszczególne kody ICD-10 w latach 2017-2020 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Koszty hospitalizacji pacjentów z PChN w Polsce (*NFZ 2023*).

Rok	Rozpoznanie wg ICD-10 klasyfikowane jako PChN	Liczba hospitalizacji z powodu rozpoznania ICD- 10	Średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	Wartość hospitalizacji z powodu rozpoznania ICD- 10
2020	N18.0	4 167	2 549,58	10 624 099,86
	N18.8	2 599		6 626 358,42
	N18.9	5 056		12 890 676,48
	N19	328		836 262,24
	<b>ogółem</b>	<b>12 151</b>		<b>30 979 946,58</b>
2019	N18.0	5 068	2 374,26	12 032 749,68
	N18.8	4 040		9 592 010,40
	N18.9	7 333		17 410 448,58
	N19	448		1 063 668,48
	<b>ogółem</b>	<b>16 889</b>		<b>40 098 877,14</b>
2018	N18.0	5 307	2 383,84	12 651 038,88
	N18.8	4 162		9 921 542,08
	N18.9	7 463		17 790 597,92
	N19	503		1 199 071,52
	<b>ogółem</b>	<b>17 435</b>		<b>41 562 250,40</b>
2017	N18.0	5 735	1 675,72	9 610 254,20

Rok	Rozpoznanie wg ICD-10 klasyfikowane jako PChN	Liczba hospitalizacji z powodu rozpoznania ICD- 10	Średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	Wartość hospitalizacji z powodu rozpoznania ICD- 10
	N18.8	4 997		8 373 572,84
	N18.9	8 268		13 854 852,96
	N19	557		933 376,04
	<b>ogółem</b>	<b>19 557</b>		<b>32 772 056,04</b>

W polskim badaniu *Koc 2019* na podstawie danych raportowanych do Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) za 2016 r. oszacowano, że zachorowanie na PChN w Polsce przyczynia się do opuszczenia rocznie 139,363 dni pracy/250 dni roboczych i jest związane z kosztem utraty produktywności na poziomie 67 423 151,15 zł. Ponadto szacuje się, że zmniejszenie wydajności pracy własnej (prezenteizm) w związku z zachorowaniem na PChN wynosi od 7,4% w stadiach 1-3 do 19,8% w stadiach 4-5, co przekłada się na średnio 86 godzin roboczych/rok (10,75 dni). Przyjmując powyższe dla populacji polskiej prezenteizm związany z zachorowaniem na PChN wynosi 24 166 000 dni/rok, a ich koszt wynosi 904 380 866,64 zł (*Koc 2019*).

## 2.8 Leczenie PChN

Leczenie PChN obejmuje leczenie przyczynowe i hamowanie postępu PChN, zapobieganie powikłaniom PChN i ich leczenie, leczenie chorób współistniejących, zapobieganie chorobom układu krążenia, przygotowanie do leczenia nerkozastępczego i leczenie nerkozastępcze (*Myśliwiec 2022*).

Postępowanie mające na celu hamowanie progresji PChN i zapobieganie powikłaniom powinno obejmować: normalizację ciśnienia tętniczego, zmniejszenie białkomoczu, wyrównanie metaboliczne cukrzycy, zaprzestanie palenia tytoniu, regularny wysiłek fizyczny, leczenie hiperlipidemii, stosowanie leków o potwierdzonym działaniu nefroprotekcynym, unikanie leków nefrotoksycznych, leczenie niedokrwistości, zapewnienie drożności dróg moczowych, zapobieganie zaburzeniom gospodarki wapniowo-fosforanowej i ich leczenie, postępowanie dietetyczne (ograniczenie ilości białka i fosforanów w diecie, zapobieganie niedożywieniu białkowo-kalorycznemu), zapobieganie zakażeniom poprzez szczepienia (*Myśliwiec 2022*).

**Dla wszystkich pacjentów z PChN rekomenduje się zmniejszenie białkomoczu do wartości <1 g/d (lub optymalnie <0,3 g/d). W tym celu w każdym przypadku, gdy nie występują przeciwwskazania, należy zastosować ACEi lub ARB, które obniżając ciśnienie w naczyniach kłębuszka powodują zmniejszenie białkomoczu. Działanie zmniejszające białkomocz wykazują również inhibitory SGLT-2, dodatkowo obniżają**

ciśnienie wewnątrzkrębuszkowe. Ponadto leki z tej grupy hamują procesy włóknienia i bliznowacenia mięszu nerek spowalniając utratę GFR (*Myśliwiec 2022*).

**W celu leczenia hiperlipidemii u pacjentów z PChN powszechnie stosuje się statyny** – wg wytycznych KDIGO postępowanie to jest zalecane u: 1) wszystkich dorosłych  $\geq 50$  lat z PChN i eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (monoterapia) oraz chorych z  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bez leczenia nerkozastępczego (w skojarzeniu z ezetymibem), u których zidentyfikowano wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe, bez względu na rodzaj i nasilenie zaburzeń lipidowych; 2) u chorych w wieku 18-49 z PChN i bez leczenia nerkozastępczego z rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca (przebyty zawał serca, rewaskularyzacja wieńcowa), z przebyłym niedokrwiennym udar mózgu, chorujących na cukrzycę lub u których oszacowane ryzyko poważnego incydentu sercowo-naczyniowego w ciągu kolejnych 10 lat przekracza 10%; 3) u wszystkich dorosłych z przeszczepioną nerką (*Myśliwiec 2022*).

### 2.8.1 Wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania (leczenia farmakologicznego, przyczynowego) u chorych na PChN przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych klinicznych. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat, a wytyczne z lat wcześniejszych zaprezentowano jedynie w przypadku, gdy w okresie ostatnich 5 lat opublikowano ich aktualizacje lub dodatkowe dokumenty. Włączano dokumenty opublikowane w języku angielskim przez towarzystwa organizacje europejskie lub północnoamerykańskie. Odnaleziono dokumenty opublikowane przez:

- *American Diabetics Association* w 2023 r. dotyczące leczenia osób dorosłych z cukrzycą i PChN (*ADA 2023*);
- *UK Kidney Association* w 2021 r. i dotyczący stosowania inhibitorów SGLT-2 u osób dorosłych z chorobą nerek (*UKKA 2021*);
- *National Institute for Health and Care Excellence* w 2021 r. i dotyczące leczenia pacjentów z PChN (*NICE 2021*);
- *Kidney Disease Improving Global Outcomes* opublikowane w 2012 r. i skupiające się na leczeniu pacjentów z PChN, które następnie uzupełniono w 2020 r. i 2022 r. o informacje dotyczące terapii u pacjentów z PChN i cukrzycą (*KDIGO 2012, KDIGO 2020, KDIGO 2022*);

- *Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee* w 2018 r. i częściowo zaktualizowane w 2020 r. dotyczące leczenia chorych z cukrzycą typu 2 i PChN (*McFarlane2018, Lipscombe 2020*);
- *American Heart Association* opublikowane w 2020 r. i prezentujące stanowisko tej organizacji w sprawie kardio- i nefroprotekcji z zastosowaniem nowych leków przeciwcukrzycowych u pacjentów z cukrzycą i PChN (*AHA 2020*);
- opublikowany w 2019 r. konsensus grup roboczych *European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (EURECA-m i DIABESITY)* dotyczący stosowania inhibitorów SGLT-2 i analogów GLP-1 w celu nefroprotekcji i kardioprotekcji u pacjentów z cukrzycą i PChN (*ERA/EDTA 2019*);
- opinię członków Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobach Nerek z 2020 r. dotyczącą rozpoznawania i leczenia cukrzycy typu 2 u chorych z PChN i eGFR < 60 ml/min (*Stompór 2020*),
- stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego dotyczące farmakologicznego leczenia nefroprotekcijnego u pacjentów z niecukrzycową przewlekłą chorobą nerek z 2023 r. (*Stompór 2023*).

Data ostatniego wyszukiwania: 21 lipca 2023 r.

### 2.8.1.1 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

Na wstępie należy podkreślić, że większość wytycznych była opublikowana przed publikacją wyników badania EMPA-KIDNEY i rejestracją EMPA w CKD, przez co mogą one nie odzwierciedlać aktualnej sytuacji rejestracyjnej, dostępnych obecnie dowodów klinicznych i rozszerzających się możliwości terapeutycznych.

**Na postępowanie farmakologiczne stosowane powszechnie u pacjentów z PChN składa się konieczność obniżenia ciśnienia tętniczego i/lub wyrównania hiperlipidemii z zastosowaniem leków z grup ACEi/ARB (*ADA 2023, UKKA 2021, NICE 2021, KDIGO 2012, KDIGO 2022*) i statyn (*NICE 2021, KDIGO 2012*) lub agonistów GLP-1 (*ADA 2023, AHA 2020*) lub niesteroidowych antagonistów receptora mineralokortykosteroidowego (*ADA 2023*).**

**U chorych stosujących ACEi/ARB rekomenduje się również dodanie do terapii leków z grupy inhibitorów SGLT-2. Odnalezione rekomendacje odnoszą się do zastosowania inhibitorów SGLT-2 ogółem wśród chorych na PChN (*UKKA 2021*) oraz wśród pacjentów ze współistniejącą cukrzycą i PChN (*ADA 2023*,**



*NICE 2021, KDIGO 2020, KDIGO 2022, UKKA 2021, AHA 2020, ERA/EDTA 2019, Stompór 2020, McFarlane 2018, Lipscombe 2020*). Wytyczne *UKKA 2021* wskazały na możliwość stosowania inhibitorów SGLT-2 w populacji pacjentów z chorobą nerek ( $eGFR \geq 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), zarówno z, jak i bez towarzyszącej cukrzycy typu 2. Leki z tej grupy rekomendowane są u pacjentów z  $ACR \geq 25$  mg/mmol, przy czym powinny być stosowane w skojarzeniu z pojedynczym lekiem blokującym układ RAA, jeśli nie ma do nich przeciwwskazań. Leczenie inhibitorami SGLT-2 powinno być kontynuowane do momentu rozpoczęcia dializoterapii lub przeszczepu nerki. W odniesieniu do pacjentów z PChN i cukrzycą odnalezione dokumenty nie prezentują spójnych zaleceń dotyczących kryteriów rozpoczęcia terapii inhibitorami SGLT-2:

- $eGFR \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i albuminurią  $\geq 200$  mg/g (*ADA 2023*) lub  $eGFR \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i albuminurią w zakresach prawidłowych do 200 mg/g (*ADA 2023*);
- $eGFR \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i  $ACR 3 - 30$  mg/mmol (*NICE 2021* – jako terapia dodana do inhibitorów ARB lub ACE, na podstawie interpretacji zapisu o konieczności spełnienia kryterium dopuszczenia do obrotu) lub  $eGFR \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i  $ACR > 30$  mg/mmol (*NICE 2021* – na podstawie interpretacji zapisu o konieczności spełnienia kryterium dopuszczenia do obrotu);
- $eGFR \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (*KDIGO 2020, AHA 2020, McFarlane 2018, Lipscombe 2020*) oraz  $eGFR \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (*KDIGO 2022*).

Prawdopodobnie jest to wynik różnej dostępności wyników badań klinicznych i/lub rejestracji leków z grupy inhibitorów SGLT-2, różniących się kryteriami umożliwiającymi rozpoczęcie leczenia –  $eGFR \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dla empagliflozyny i  $\geq 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dla dapagliflozyny. Ponadto większość wytycznych była opublikowana przed publikacją wyników badania EMPA-KIDNEY i rejestracją EMPA w CKD.

W stanowisku ekspertów Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego dotyczącym farmakologicznego leczenia nefroprotekcijnego u pacjentów z PChN bez rozpoznanej cukrzycy opublikowanym w 2023 r. zalecano stosowanie leków blokujących układ renina-angiotensyna-aldosteron w maksymalnych tolerowanych dawkach oraz inhibitorów SGLT2 jako leczenie zapobiegające lub spowalniające progresję choroby nerek. Rekomendowano stosowanie inhibitorów SGLT2 jako leczenie dodane do ACEi/ARB, zaznaczono jednocześnie, że brak stosowania ACEi/ARB spowodowany nietolerancją lub obecnością przeciwwskazań nie wyklucza rozpoczęcia terapii inhibitorami SGLT2. Leczenie takie należy zastosować u wszystkich pacjentów z  $eGFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, u których jest to możliwe, a szczególnie u chorych ze zwiększonym wydalaniem albumin. Jako rekomendowane leki z grupy inhibitorów SGLT2 o udowodnionej skuteczności u pacjentów z niecukrzycową przewlekłą chorobą nerek wskazano dapagliflozynę

---

oraz empagliflozynę, powołując się na wyniki badań klinicznych przeprowadzonych we wskazanej populacji, odpowiednio: DAPA-CKD oraz EMPA-KIDNEY (*Stompór 2023*).

Szczegółowy opis zaleceń przedstawionych w odnalezionych dokumentach przedstawiono w tabelach poniżej. W nawiasach kwadratowych wskazano poziom rekomendacji i/lub jakość dowodów naukowych służących za podstawę sformułowania rekomendacji. Systemy klasyfikacji rekomendacji i oceny jakości dowodów naukowych oraz informacje o konflikcie interesów autorów i źródłach finansowania tych dokumentów zamieszczono w załączniku 10.2.

Tabela 15. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia chorych na PChN.

Organizacja	Zalecane postępowanie
American Diabetic Association (ADA 2023)	<p><b>Rekomendacje dotyczące leczenia osób dorosłych z cukrzycą i PChN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem niebędących w ciąży z umiarkowaną albuminurią (wskaźnik ACR/uACR 30-299 mg/g) rekomenduje się zastosowanie inhibitorów ACE lub ARB [B]. Postępowanie takie jest silnie rekomendowane u pacjentów z ciężką albuminurią ACR/uACR <math>\geq 300</math> mg/g) i/lub z eGFR <math>&lt; 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [A];</li> <li>• Nie rekomenduje się pierwotnej profilaktyki PChN z zastosowaniem inhibitorów ACE lub ARB u pacjentów z cukrzycą i prawidłowym ciśnieniem krwi, prawidłową albuminurią (ACR/uACR <math>&lt; 30</math> mg/g) i prawidłowym eGFR [A];</li> <li>• U pacjentów z cukrzycą typu 2 i cukrzycową chorobą nerek z eGFR <math>\geq 20</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i albuminurią ACR/uACR <math>\geq 200</math> mg/g kreatyniny rekomenduje się zastosowanie <b>inhibitorów SGLT-2</b> w celu zmniejszenia progresji PChN i występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych [A]. <b>Inhibitory SGLT-2</b> rekomenduje się także u pacjentów z cukrzycą typu 2 i cukrzycową chorobą nerek z eGFR <math>\geq 20</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i albuminurią w zakresach ACR/uACR prawidłowych do 200 mg/g [B];</li> <li>• U pacjentów z cukrzycą typu 2 i cukrzycową chorobą nerek rekomenduje się rozważenie zastosowania <b>inhibitorów SGLT-2</b> (jeśli eGFR <math>\geq 20</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), agonistów receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) lub niesteroidowych antagonistów receptora mineralokortykosteroidów (jeśli eGFR <math>\geq 25</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego [A];</li> <li>• U pacjentów z PChN i albuminurią, którzy są zagrożeni zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych lub progresji PChN rekomenduje się w celu zmniejszenia ryzyka progresji PChN i wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych zastosowanie niesteroidowych antagonistów receptora mineralokortykosteroidów [A];</li> </ul>
	<p><b>Rekomendacje dotyczące stosowania inhibitorów SGLT-2 u osób dorosłych z chorobą nerek</b></p> <p><u>Inhibitory SGLT-2 w leczeniu chorych z eGFR <math>\geq 25</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup></u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z cukrzycą typu 2             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ rekomenduje się u pacjentów z uACR <math>\geq 25</math> mg/mmol z powodu nefropatii cukrzycowej/ z rozpoznaną chorobą wieńcową lub stabilną objawową niewydolnością serca (niezależnie od frakcji wyrzutowej) [1A];</li> <li>◦ rekomenduje się u pacjentów z uACR <math>\geq 25</math> mg/mmol z przyczyn innych niż cukrzycowe [1B];</li> <li>◦ sugerowane jest rozpoczęcie leczenia w celu modyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z eGFR 25-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i uACR <math>&lt; 25</math> mg/mmol, przy czym wpływ na kontrolę glikemii będzie ograniczony [2B];</li> </ul> </li> <li>• bez cukrzycy typu 2             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ rekomenduje się u pacjentów ze stabilną objawową niewydolnością serca (niezależnie od frakcji wyrzutowej) [1A];</li> <li>◦ rekomenduje się u pacjentów z uACR <math>\geq 25</math> mg/mmol, z wyjątkiem pacjentów z policystyczną chorobą nerek oraz leczonych immunoterapią [1B];</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Rekomendacje do zaimplementowania u chorych z lub bez cukrzycy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekomenduje się stosowanie <b>inhibitorów SGLT-2</b>, które mają udowodnioną skuteczność w leczeniu przewlekłej choroby nerek [1A];</li> <li>• Rekomenduje się stosowanie pojedynczego leku blokującego układ RAA w skojarzeniu z <b>inhibitorami SGLT-2</b>, w przypadku braku przeciwwskazań do stosowania lub braku tolerancji leków blokujących RAA [1A];</li> <li>• Leczenie <b>inhibitorami SGLT-2</b> powinno być kontynuowane do momentu rozpoczęcia dializoterapii lub przeszczepu nerki.</li> <li>• Rekomenduje się przerwanie leczenia z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2 w przypadku wystąpienia kwasicy ketonowej [1A];</li> </ul>

Organizacja	Zalecane postępowanie
	<p><u>Ostre uszkodzenie nerek, hipowolemia i poziom potasu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rekomenduje się, aby u pacjentów, u których rozpoczęto terapię z zastosowaniem <b>inhibitorów SGLT-2</b> nie przeprowadzać rutynowej oceny funkcji nerek świeżo po rozpoczęciu terapii [1C];</li> <li>W przypadku gdy ocena funkcji nerek u pacjenta została przeprowadzona w czasie pierwszych kilku tygodni stosowania <b>inhibitorów SGLT-2</b>, spadek poziomu eGFR należy interpretować z ostrożnością, biorąc pod uwagę spodziewany efekt działania leku, aby uniknąć nieuzasadnionego przerwania terapii [2B];</li> </ul> <p><u>Pacjenci z cukrzycą typu 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Inhibitory SGLT-2</b> można podawać chorym z cukrzycą typu 1 tylko pod ścisłą kontrolą lekarza diabetologa [1C];</li> <li>Sugeruje się rozważenie przez zespół specjalistyczny możliwości rozpoczęcia terapii <b>inhibitorami SGLT-2</b> u pacjentów z eGFR <math>\geq 25</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i uACR <math>\geq 25</math> mg/mmol spowodowanym nefropatią cukrzycową, pomimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek inhibitorów ACE/ARB [2D];</li> <li>U pacjentów z cukrzycą typu 1 rekomenduje się monitorowanie poziomu ciał ketonowych [1B];</li> </ul> <p><u>Pacjenci po przeszczepieniu nerki</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W chwili obecnej brak jest wystarczających dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa <b>inhibitorów SGLT-2</b> w populacji pacjentów z funkcjonującym przeszczepem, aby można było sformułować zalecenia;</li> <li>Jakiegolwiek wykorzystanie inhibitorów SGLT-2 w leczeniu cukrzycy u pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie nerki powinno być oceniane przez wielodyscyplinarny zespół [2D];</li> </ul>
<p><i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2021)</i></p>	<p><u>Zalecenia postępowania dotyczące leczenia przewlekłej choroby nerek</u></p> <p><u>Leczenie nadciśnienia tętniczego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z PChN, nadciśnieniem i ACR (wskaźnik albumina/kreatynina w moczu) na poziomie 30 mg/mmol lub mniej należy postępować zgodnie z rekomendacjami dot. leczenia nadciśnienia u osób dorosłych;</li> <li>Należy zaoferować ARB (antagoniści receptora angiotensyny) lub ACEi (inhibitory konwertazy angiotensyny) (w najwyższej tolerowanej dawce) dorosłym, dzieciom i młodzieży z PChN i nadciśnieniem oraz ACR <math>&gt; 30</math> mg/mmol (kategoria A3 dla ACR);</li> </ul> <p><u>Farmakoterapia pacjentów z przewlekłą chorobą nerek ze współistniejącą, oporną przetrwałą proteinurią (na podstawie wytycznych dotyczących leczenia pacjentów z cukrzycą)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dorosłym chorym z PChN i cukrzycą (typu 1 i 2), w przypadku gdy ACR wynosi <math>\geq 3</math> mg/mmol należy zaoferować ARB lub ACEi (najwyższe tolerowane dawki);</li> <li>U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 i PChN, którzy przyjmują ARB lub ACE (w najwyższej tolerowanej dawce) rozważ zastosowanie <b>inhibitorów SGLT-2</b> (inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2) (jako terapia dodana do inhibitorów ARB lub ACE), jeśli: <ul style="list-style-type: none"> <li>ACR znajduje się w przedziale 3 – 30 mg/mmol i</li> <li>spełnione są kryteria dopuszczenia do obrotu (w tym odpowiedni próg eGFR);</li> </ul> </li> <li>Dorosłym chorym z cukrzycą typu 2 i PChN, którzy przyjmują ARB lub ACE (w najwyższej tolerowanej dawce) zaproponuj inhibitory SGLT-2 (jako terapia dodana do inhibitorów ARB lub ACE), jeśli: <ul style="list-style-type: none"> <li>ACR przekracza 30 mg/mmol i</li> <li>spełnione są kryteria dopuszczenia do obrotu (w tym odpowiedni próg eGFR);</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja	Zalecane postępowanie
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dla dorosłych z PChN bez cukrzycy:               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ ocena nefrologiczna i propozycja zastosowania ARB lub ACEi (najwyższa tolerowana dawka), jeśli ACR <math>\geq 70</math> mg/mmol;</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Antagoniści układu renina-angiotensyna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie należy oferować leczenia skojarzonego antagonistami układu renina-angiotensyna chorym z PChN.</li> <li>• Należy poinformować chorych, którym przepisano antagonistę układu renina-angiotensyna, o znaczeniu:               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ osiągnięcia optymalnej tolerowanej dawki leku oraz</li> <li>◦ monitorowania eGFR i potasu w surowicy w celu osiągnięcia celów leczenia w bezpieczny sposób;</li> </ul> </li> <li>• U chorych z PChN należy oznaczyć stężenie potasu w surowicy i oszacować GFR przed rozpoczęciem stosowania antagonistów układu renina-angiotensyna. Należy także powtórzyć te pomiary od 1 do 2 tygodni po rozpoczęciu stosowania leków i po każdym zwiększeniu dawki;</li> <li>• Nie należy rutynowo podawać antagonisty układu renina-angiotensyna chorym z PChN, jeśli stężenie potasu w surowicy przed leczeniem przekracza 5,0 mmol/l;</li> <li>• Po wprowadzeniu lub zwiększeniu dawki antagonistów układu renina-angiotensyna nie należy modyfikować dawki, jeśli spadek GFR w stosunku do wartości wyjściowej przed leczeniem jest mniejszy niż 25% lub wzrost kreatyniny w surowicy w stosunku do wartości wyjściowej jest mniejszy niż 30%;</li> <li>• Jeśli po rozpoczęciu lub zwiększeniu dawki antagonistów układu renina-angiotensyna występuje zmniejszenie eGFR lub zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, ale jest ono mniejsze niż 25% (eGFR) lub 30% (kreatynina w surowicy) wartości wyjściowej, należy powtórzyć test za 1–2 tygodnie. Nie należy modyfikować dawki antagonisty układu renina-angiotensyna, jeśli zmiana eGFR jest mniejsza niż 25% lub zmiana stężenia kreatyniny w surowicy jest mniejsza niż 30%;</li> <li>• Jeśli zmiana eGFR wynosi 25% lub więcej lub zmiana kreatyniny w surowicy wynosi 30% lub więcej:               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ należy zbadać inne przyczyny pogorszenia czynności nerek, takie jak zmniejszenie objętości krwi lub jednoczesne stosowanie leków (na przykład niesteroidowych leków przeciwzapalnych);</li> <li>◦ jeśli nie zostanie znaleziona żadna inna przyczyna pogorszenia czynności nerek, należy odstawić antagonistę układu renina-angiotensyna lub zmniejszyć dawkę do wcześniej tolerowanej niższej dawki i w razie potrzeby dodać inny lek przeciwnadciśnieniowy;</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Statyny</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy przestrzegać osobnych zaleceń NICE (modyfikacja stężenia lipidów) dotyczących stosowania statyn w PChN, zgodnie z którymi chorym z PChN w celu pierwotnej i wtórnej prewencji wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej należy zaoferować atorwastatynę w dawce 20 mg, przy czym dozwolone jest zwiększenie dawki, jeśli nie osiągnięto &gt;40% redukcji poziomu cholesterolu nie-HDL i chorzy mają eGFR na poziomie <math>\geq 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; w przypadku chorych z eGFR &lt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, zwiększenie dawki jest dozwolone po konsultacji z nefrologiem;</li> </ul> <p><u>Doustne leki przeciwplatekcyjne i antykoagulanty</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy zaoferować leki przeciwplatekcyjne chorym z PChN we wtórnej profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych, przy świadomości zwiększonego ryzyka krwawienia;</li> </ul>

Kidney Disease **Rekomendacje dotyczące oceny i leczenia przewlekłej niewydolności nerek (KDIGO 2012)**

Improving *Global Outcomes* (KDIGO 2012, KDIGO) Poniżej zaprezentowano dane dotyczące interwencji farmakologicznych.

Zapobieganie progresji PChN

Nadciśnienie tętnicze i hamowanie układu RAA

Organizacja	Zalecane postępowanie
2020, KDIGO 2022)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Docelowy poziom ciśnienia tętniczego i leki ustalane są indywidualnie, przy uwzględnieniu wieku, współistniejących chorób sercowo-naczyniowych i innych chorób współistniejących, ryzyka progresji PChN, obecności retinopatii (u chorych na cukrzycę) oraz stopnia tolerancji stosowanego leczenia przeciwnadciśnieniowego;</li> <li>• Chorych na PChN przyjmujących leki hipotensyjne należy regularnie pytać o występowanie zawrotów głowy po wstaniu do pozycji pionowej oraz sprawdzać, czy nie występuje u nich hipotensja ortostatyczna;</li> <li>• Schematy leczenia hipotensyjnego u starszych pacjentów należy starannie dopasowywać, uwzględniając wiek, choroby współistniejące oraz inne przyjmowane leki. Dawki leków hipotensyjnych należy zwiększać stopniowo, zwracając uwagę na zdarzenia niepożądane związane z leczeniem hipotensyjnym, w tym zaburzenia elektrolitowe, ostre upośledzenie czynności nerek, hipotensję ortostatyczną oraz działania niepożądane leków.</li> <li>• U dorosłych chorych na PChN, z cukrzycą lub bez cukrzycy, z utratą albuminy z moczem &lt;30 mg/d (lub z równoważnym wynikiem innego testu), u których ciśnienie tętnicze skurczowe zmierzone w gabinecie lekarskim zawsze wynosi &gt;140 mm Hg lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe zawsze wynosi &gt;90 mm Hg, zaleca się stosowanie leków hipotensyjnych w celu utrzymywania ciśnienia skurczowego ≤140 mm Hg i rozkurczowego ≤90 mm Hg. [1B];</li> <li>• U dorosłych chorych na PChN, z cukrzycą lub bez cukrzycy, z utratą albuminy z moczem ≥30 mg/d (lub równoważnym wynikiem innego testu), u których ciśnienie tętnicze skurczowe zmierzone w gabinecie lekarskim zawsze wynosi &gt;130 mm Hg lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe zawsze wynosi &gt;80 mm Hg, sugeruje się stosowanie leków hipotensyjnych w celu utrzymywania ciśnienia skurczowego ≤130 mm Hg i rozkurczowego ≤80 mm Hg [2D];</li> <li>• Sugeruje się stosowanie ARB lub ACEi u dorosłych chorych na PChN z cukrzycą i utratą albuminy z moczem 30–300 mg/d (lub z równoważnym wynikiem innego testu). (2D)</li> <li>• U wszystkich dorosłych chorych na PChN, z cukrzycą lub bez cukrzycy, z dobową utratą albuminy z moczem &gt;300 mg/d (lub innym równoważnym wynikiem: dobową utratą białka z moczem, stosunek kreatyniny do albuminy, stosunek białka do kreatyniny), zaleca się stosowanie ARB lub ACEi [1B];</li> <li>• Nie ma dostatecznych danych, aby zalecać skojarzenie ACEi i ARB w celu zapobiegania progresji PChN;</li> </ul>
	<p><u>Kontrola glikemii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych na PChN i cukrzycę kontrola glikemii powinna być składową wielokierunkowej strategii leczenia, obejmującej kontrolę ciśnienia tętniczego i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz promowanie stosowania ACEi lub ARB, statyn i leków przeciwplatek, jeśli istnieją wskazania kliniczne.</li> </ul>
	<p><u>Leczenie przeciwhiperglykemiczne chorych z cukrzycą typu 2 i PChN (KDIGO 2020)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekomenduje się leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2, PChN i eGFR ≥30 ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup> <b>inhibitorami SGLT-2</b> [1A];</li> </ul>
	<p><u>Kompleksowa opieka nad chorymi na cukrzycę i PChN (KDIGO 2022)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chorzy z cukrzycą i PChN powinni być leczeni kompleksową strategią zmniejszania ryzyka progresji choroby nerek i chorób układu krążenia.</li> <li>• Zaleca się rozpoczęcie leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEi) lub blokerem receptora angiotensyny II (ARB) u pacjentów z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym i albuminurią oraz dostosowywanie tych leków do najwyższej zatwierdzonej dawki, która jest tolerowana [1B].</li> <li>• Zaleca się doradzanie chorym na cukrzycę i PChN, którzy używają tytoniu, aby zaprzestali stosowania wyrobów tytoniowych [1D];</li> </ul>
	<p><u>Terapie przeciwhiperglykemiczne u chorych na cukrzycę typu 2 (T2D) i PChN (KDIGO 2022)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zarządzanie glikemią u pacjentów z T2D i PChN powinno obejmować modyfikację stylu życia, leczenie pierwszego rzutu metforminą i <b>inhibitorem SGLT-2</b> oraz dodatkowe leczenie farmakologiczne w razie potrzeby w celu kontroli glikemii;</li> <li>• Zaleca się leczenie pacjentów z T2D, PChN i eGFR ≥30 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup> metforminą [1B];</li> <li>• Zaleca się leczenie pacjentów z T2D, PChN i eGFR ≥20 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup> za pomocą <b>inhibitorów SGLT-2</b> [1A];</li> </ul>

Organizacja	Zalecane postępowanie
<p><i>Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee (McFarlane 2018, Lipscombe 2020)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z T2D i PChN, którzy nie osiągnęli zindywidualizowanych wartości docelowych glikemii pomimo stosowania metforminy i <b>inhibitorów SGLT-2</b> lub którzy nie są w stanie stosować tych leków, zaleca się stosowanie długo działającego agonisty receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1 RA) [1B];</li> </ul>
<p><i>American Heart Association (AHA 2020)</i></p>	<p><b><u>Rekomendacje dotyczące leczenia chorych z cukrzycą typu 2 i PChN</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów dorosłych z cukrzycą typu 2 i PChN oraz eGFR &gt;30 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup> rekomenduje się inhibitory SGLT-2 stosowane w celu zmniejszenia ryzyka progresji nefropatii [empagliflozyna, dapagliflozyna – A, 1; kanagliflozyna – A, 1A]</li> </ul> <p><b><u>Stanowisko AHA dotyczące kardio- i nefroprotekcji z zastosowaniem nowych leków przeciwcukrzycowych u pacjentów z cukrzycą i PChN</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z PChN można odnieść korzyści ze stosowania zarówno <b>inhibitorów SGLT-2</b>, jak i agonistów GLP-1 w porównaniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi. Niemniej badania prowadzone w populacjach pacjentów z PChN nadal trwają. Korzyści ze stosowania inhibitorów SGLT-2 w populacji pacjentów z chorobą nerek występują u pacjentów leczonych już wcześniej inhibitorami układu RAA. Biorąc pod uwagę spójne efekty uzyskiwane podczas leczenia inhibitorami SGLT-2 i agonistami GLP-1 wybór konkretnego leku powinien być podyktowany przystępnością cenową i cechami danej substancji czynnej.</li> <li>Biorąc pod uwagę zauważalną dominację inhibitorów SGLT-2 w zakresie redukcji ryzyka niewydolności serca i agonistów GLP-1 w przypadku miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, leczenie powinno być dobierane indywidualnie do pacjenta, biorąc pod uwagę fenotyp.</li> <li>Ze względu na większe doświadczenie w stosowaniu agonistów GLP-1 u pacjentów w stadium 4-5 PChN (nieodializowanych), zaleca się rozważenie zastosowania w pierwszej kolejności <b>inhibitorów SGLT-2</b> na wcześniejszych stadiach PChN, a następnie zmianę na agonistę GLP-1 w miarę postępu choroby (eGFR &lt; 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>).</li> <li>W wytycznych zaznaczono, iż zaproponowane sugestie oparte są na dostępnych danych i mogą ulec zmianie wraz z dostępem do nowych wyników trwających RCT.</li> </ul>
<p><i>European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA/EDTA 2019)</i></p>	<p><b><u>Konsensus grup roboczych EURECA-m i DIABESITY dotyczący stosowania inhibitorów SGLT-2 i analogów GLP-1 w celu nefroprotekcji i kardioprotekcji u pacjentów z cukrzycą i PChN</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z cukrzycą typu 2 i PChN (eGFR &lt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub eGFR &gt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i mikroalbuminurią lub makroalbuminurią): <ul style="list-style-type: none"> <li>z HbA1c &gt;7% leczeni metforminą (lub z przeciwwskazaniami/nietolerancją) – w pierwszej kolejności należy zastosować <b>inhibitor SGLT-2</b> z udowodnionym działaniem kardio- i nefroprotekcijnym;</li> <li>z HbA1c &lt;7%- w pierwszej kolejności należy rozważyć zmianę ≥1 leków (z wyjątkiem metforminy) na <b>inhibitor SGLT-2</b> z udowodnionym działaniem kardio- i nefroprotekcijnym.</li> </ul> </li> </ul>
<p>Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa</p>	<p><b><u>Rozpoznawanie i leczenie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek i eGFR &lt; 60 ml/min</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wartość przesączania kłębuszkowego (GFR) ma kluczowe znaczenie dla wyboru leku hipoglikemizującego. Wraz ze zmniejszaniem się wartości GFR dochodzi do zwiększenia ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem poszczególnych preparatów. W leczeniu cukrzycy typu 2 z towarzyszącą PChN należy</li> </ul>

Organizacja	Zalecane postępowanie
Nefrologicznego ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobach Nerek ( <i>Stompór 2020</i> )	preferować stosowanie leków o udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie (metformina, <b>inhibitor SGLT-2</b> lub agonista receptora GLP-1), pamiętając o ograniczeniach w ich stosowaniu przy zmniejszonym GFR.
Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ( <i>Stompór 2023</i> )	<p><b>Farmakologiczne leczenie nefroprotektoryjne u pacjentów z niecukrzycową przewlekłą chorobą nerek:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zalecano stosowanie inhibitorów SGLT2 jako leczenie dodane do ACEI/ARB u wszystkich pacjentów z eGFR &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, u których jest to możliwe, a szczególnie u chorych ze zwiększonym wydalaniem albumin. Rekomendowane stosowanie inhibitorów SGLT2 o udowodnionej skuteczności u pacjentów z niecukrzycową przewlekłą chorobą nerek – dapagliflozyny oraz empagliflozyny, powołując się na wyniki badań klinicznych przeprowadzonych we wskazanej populacji, odpowiednio: DAPA-CKD oraz EMPA-KIDNEY.</li> </ul>

**PChN** – przewlekła choroba nerek, **ACR/uACR** – wskaźnik albumina/kreatynina w moczu; **SGLT-2** – inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2; ARB – antagoniści receptora angiotensyny (z ang. *angiotensin receptor blocker*), **ACE/ACEI** – inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*), GFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (z ang. *glomerular filtration rate*), eGFR – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (z ang. *estimated glomerular filtration rate*), GLP-1 – peptyd glukagonopodobny 1, HbA1c – hemoglobina glikowana, RAA – układ renina-angiotensyna-aldosteron



## 2.8.2 Leczenie finansowane w warunkach polskich

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia w analizowanym wskazaniu refundacją objęte są produkty stosowane w PChN, jako terapie obejmujące leczenie przyczyn jej rozwoju i spowalniające jej progresję. Wśród nich należy wymienić leki przeciwcukrzycowe, leki stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego i hipercholesterolemii. W spowalnianiu progresji PChN są stosowane głównie ARB, inhibitory ACE, inhibitory SGLT-2, agoniści GLP-1 oraz statyny/leki moczopędne (jeśli istnieją wskazania kliniczne). Dodatkowo, z uwagi na konieczność wyrównania gospodarki mineralnej u chorych wdrażane jest również leczenie witaminą D i/lub antagonistami wapnia.

Ze względu na mnogość terapii, które mogą być stosowane u pacjentów z PChN poniżej zaprezentowano informacje dotyczące finansowania leków z grupy SGLT-2 oraz dane dotyczące leków, w skojarzeniu z którymi lek Jardiance może być stosowany w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o jego refundacji tj. (ARB/ACEi) oraz innych leków (np. statyn/leków moczopędnych, witaminy D). Wyżej wspomniane leki refundowane są w ramach grup limitowych:

- 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny – dapagliflozyna – poziom odpłatności 30%;
- 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone – benazepryl, cilazapryl, enalapryl, lizynopryl, lizynopryl + amlodypina, lizynopryl + hydrochlorotiazyd, perynodopryl, perynodopryl + amlodypina, perynodopryl + indapamid, kwinaapryl, ramipryl, ramipryl + felodypina, ramipryl + hydrochlorotiazyd, perynodopryl z tert-butyloaminą, perynodopryl z tert-butyloaminą + amlodypina, perynodopryl z tert-butyloaminą + indapamid – poziom odpłatności – ryczałt;
- 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone – amlodypina + walsartan, amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd, kandesartan, kandesartan + amlodypina, kandesartan + hydrochlorotiazyd, losartan, losartan + hydrochlorotiazyd, losartan + amlodypina, telmisartan, telmisartan + amlodypina, telmisartan + hydrochlorotiazyd, walsartan, walsartan + hydrochlorotiazyd – poziom odpłatności 30%;
- 46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA – atorwastatyna, lowastatyna, rozuwastatyna, simwastatyna – poziom odpłatności 30%;
- 41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny – amlodypina, felodypina, lacydypina, nitrendypina, ramipryl + amlodypina – poziom odpłatności 30%;

- 42.0, Antagoniści wapnia - pochodne fenyloalkiloaminy – werapamil – poziom odpłatności – ryczałt;
- 43.0, Antagoniści wapnia - pochodne benzotiazepiny – diltiazem – poziom odpłatności – ryczałt;
- 37.0, Leki moczopędne – pętlowe – furosemid – poziom odpłatności – ryczałt (*MZ 20/06/2023*).

Należy zauważyć, że jedynym inhibitorem SGLT-2 finansowany w Polsce dla chorych na PChN jest dapagliflozyna objęta refundacją w populacji dorosłych pacjentów z PChN z eGFR <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, albuminurią ≥200 mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii (*MZ 20/06/2023*). Zasadność refundacji tego leku była również oceniana przez AOTMiT w populacji dorosłych chorych z PChN z eGFR <60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, z albuminurią lub białkomoczem, leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii, uzyskując pozytywną opinię Rady Przejrzystości AOTMiT i rekomendację Prezesa AOTMiT, *AOTMiT SRP 51/2023*).

### 3 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. *unmet medical needs*) i wybór populacji docelowej

Układy krążenia, nerkowy i metaboliczny są wzajemnie powiązane i można wskazać wiele czynników ryzyka oraz mechanizmów powstawania nieprawidłowości, które dotyczą wszystkich tych układów. Zaburzenia czynności jednego układu mogą przyspieszyć wystąpienie objawów ze strony innych układów, co wpływa na rozwój wzajemnie powiązanych chorób, np. cukrzycy typu 2, chorób układu krążenia, niewydolności serca i choroby nerek, a to z kolei zwiększa ryzyko zgonu z przyczyn sercowo naczyniowych. Analogicznie poprawa stanu zdrowia w zakresie jednego układu może prowadzić do pozytywnych wyników w zakresie wszystkich pozostałych.

Przewlekła choroba nerek, będąca jedną ze składowych chorób sercowo-nerkowo-metabolicznych to znaczący problem dla zdrowia publicznego, będący przyczyną poważnego obciążenia klinicznego i ekonomicznego. Prognozy wskazują, że zapadalność na PChN systematycznie rośnie, do czego mogą przyczyniać się zwiększone rozpowszechnienie chorób podstawowych leżących u jej podłoża (np. cukrzycy) czy starzenie się społeczeństwa. W dłuższej perspektywie, wraz z postępem choroby pacjenci obciążeni są coraz wyższym ryzykiem hospitalizacji, konieczności dializoterapii i przeszczepienia nerki oraz zgonu. Choroba ta wpływa też istotnie na ich jakość życia, a objawy stopniowo upośledzają funkcjonowanie pacjentów.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w spowalnianiu progresji PChN są stosowane głównie ARB, inhibitory ACE, inhibitory SGLT-2, agoniści GLP-1 oraz statyny (jeśli istnieją wskazania kliniczne). Należy przy tym zauważyć, że wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że leczenie inhibitorami SGLT-2 należy rozpoczynać już na wczesnym etapie choroby, u pacjentów z ACR  $\geq 25$  mg/mmol (*UKKA 2021*), a więc przed wystąpieniem znaczącego zwiększenia wartości albuminurii. Przeciwnie do tych zaleceń, jedyny finansowany dla polskich chorych na PChN inhibitor SGLT-2 – dapagliflozyna, objęty jest refundacją w populacji dorosłych pacjentów z eGFR  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, albuminurią  $\geq 200$  mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii. Jak wskazują eksperci kliniczni wymóg refundacyjny albuminurii  $\geq 200$  mg/g dla dapagliflozyny jest „*pułapem umownym i sztucznym*” (*Naumik 2023*). Zgodnie z wynikami badań 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 i ACR  $\geq 30$  mg/g, co jest równoznaczne z zapisem „albuminuria lub białkomocz” (*Krajewska 2023*). Celem potwierdzenia albuminurii/białkomoczu wytyczne *KDIGO 2012* zalecają przeprowadzenie oceny ilościowej albo półilościowej

z wykorzystaniem testu paskowego, jednak jak zauważają eksperci kliniczni w chwili obecnej brak jest możliwości wykonywania rutynowo w POZ badania albuminurii i innych badań oceniających ilościowo białkomocz i albuminurię (Dębska-Ślizień 2023, Krajewska 2023), co utrudnia identyfikację chorych z białkomoczem/albuminurią (w pomiarze ilościowym) i poważnie ogranicza możliwości zgodnego z zakresem wskazania refundacyjnego rozpoczęcia leczenia refundowaną flozyną (Krajewska 2023), a w konsekwencji doprowadza do odroczenia lub zaniechania rozpoczęcia efektywnego leczenia nefroprotekcijnego (Adamczak 2023). Sytuacja ta powoduje, że bez dostępu do leczenia inhibitorem SGLT-2 pozostaje wciąż wielu chorych.

Zgodnie z zakresem rejestracyjnym produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek. Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczęcia leczenia empagliflozyną u pacjentów z eGFR  $<20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. U pacjentów z cukrzycą typu 2 empagliflozyna wykazuje zmniejszone działanie hipoglikemizujące u pacjentów z eGFR  $<45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i prawdopodobnie takie działanie nie występuje u pacjentów z eGFR  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ChPL Jardiance 2023). **Proponowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Jardiance** stanowi uszczegółowienie wskazania rejestracyjnego i jest zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej i opiniami ekspertów, odpowiadając z jednej strony na niezaspokojone potrzeby zdrowotne (dostęp do skutecznego leczenia, wpływającego na zmniejszenie ryzyka istotnych zdarzeń klinicznych, jak zdarzenia nerkowe, sercowo-naczyniowe oraz zgony, bez odraczania w czasie możliwości wdrożenia tych terapii do momentu wystąpienia znacznej albuminurii/białkomoczu oraz znaczącego spadku filtracji kłębuszkowej), a jednocześnie sygnalizowane przez polskich praktyków klinicznych problemy z ilościowym oznaczaniem albuminurii/białkomoczu. Proponowane wskazanie obejmuje zatem dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek oraz:

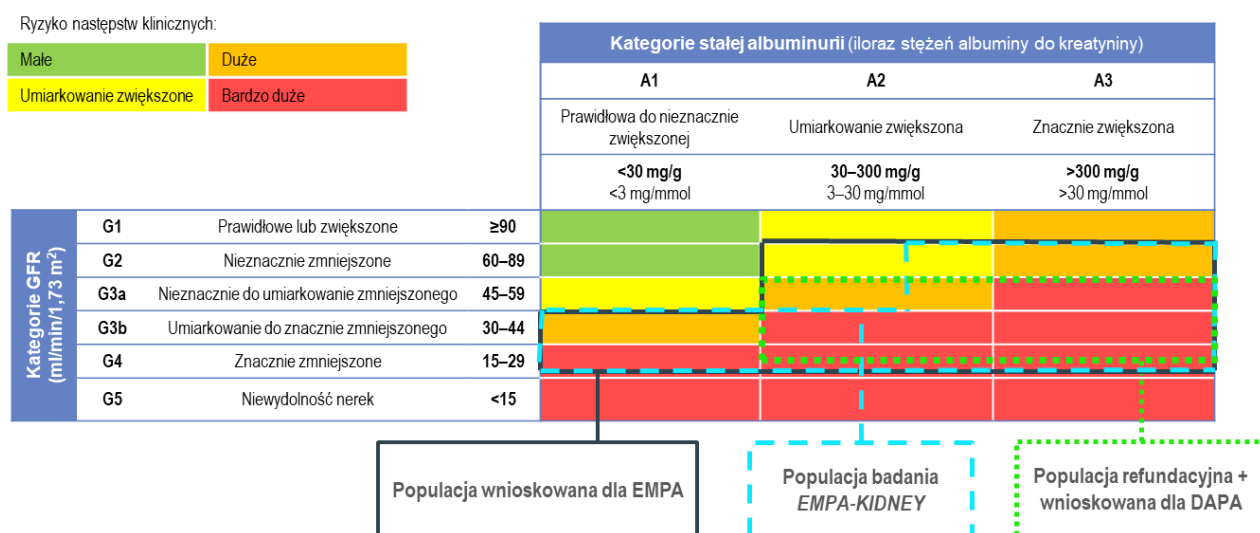
- eGFR w zakresie od  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $<45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub
- eGFR w zakresie  $\geq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $<90$  ml/min/1,73 m<sup>2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

W celu określenia populacji refundacyjnej dla empagliflozyny planowane jest zastosowanie, rekomendowanego przez ekspertów kryterium „albuminuria lub białkomocz”. W ślad za opiniami ekspertów za spełnienie kryterium „albuminuria” przyjmuje się potwierdzenie ACR  $\geq 30$  mg/g w badaniu ilościowym. Ponadto, jak wskazują opublikowane opinie polskich ekspertów klinicznych, warunkiem rzeczywistego

udostępnienia inhibitorów SGLT2 u pacjentów z PChN jest dopuszczenie możliwości stosowania tych leków na podstawie dodatniego wyniku jakościowego/półilościowego oznaczenia białkomoczu testem paskowym, zgodnie z zaleceniami KDIGO (Adamczak 2023, Hryszko 2023, Krajewska 2023, Naumnik 2023).

Należy przy tym zauważyć, że wnioskowana populacja dla empagliflozyny różni się nieznacznie od populacji uwzględnianej w badaniu rejestracyjnym *EMPA-KIDNEY*, do którego włączano pacjentów z eGFR w zakresie od  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub eGFR w zakresie  $\geq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> po potwierdzeniu zwiększonej albuminurii, wyrażonej stosunkiem albuminy do kreatyniny w moczu (uACR)  $\geq 200$  mg/g (lub, w przypadku niedostępności oznaczenia uACR – białkomoczu, wyrażonego stosunkiem białka do kreatyniny [uPCR]  $\geq 300$  mg/g). Opisane powyżej, nieznaczne poszerzenie wnioskowanej populacji poza populację badania wynika z opisanych już wyżej ograniczeń możliwości ilościowego oznaczania albuminurii w rzeczywistej praktyce klinicznej, w warunkach polskiego systemu opieki zdrowotnej. Populacja wnioskowana dla leku Jardiance stanowi również poszerzenie możliwości leczenia inhibitorami SGLT-2 poza populację refundacyjną dla dapagliflozyny oraz wnioskowane jej rozszerzenie (eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, z albuminurią lub białkomoczem), co przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 2. Przybliżony zakres populacji badania *EMPA-KIDNEY* oraz populacji refundacyjnych empagliflozyny i dapagliflozyny na siatce kategorii ryzyka progresji PChN wg KDIGO.



Jednocześnie rozszerzenie to umożliwi objęcie efektywnym leczeniem nefroprotektynym pacjentów z PChN już na wczesnym etapie choroby, przed wystąpieniem umiarkowanego lub znacznego zwiększenia albuminurii, co jest uzasadnione zarówno ze względów klinicznych – pozwoli to na spowolnienie

ubytku eGFR i progresji albuminurii, a w dalszej perspektywie – obniżenie ryzyka zdarzeń nerkowych i sercowo-naczyniowych, jak i ekonomicznych – przyczyni się do spadku liczby hospitalizacji oraz opóźnienia momentu rozpoczęcia wysoce kosztownego leczenia nerkozastępczego czy konieczności opieki nad pacjentem po przeszczepieniu. Jak wykazano w badaniu rejestracyjnym dla empagliflozyny lek ten znamiennie zmniejsza ryzyko progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, HR = 0,72 (95% CI: 0,64; 0,82),  $p < 0,001$ . Refundacja empagliflozyny będzie odpowiadać zatem na niezaspokojone potrzeby medyczne tej grupy pacjentów, wpływając na podstawowe cele leczenia PChN. Pomoże ona także pozytywnie wpłynąć na system ochrony zdrowia poprzez istotne zmniejszenie kosztów związanych z zachorowaniem na PChN.

### 4 Liczebność populacji docelowej

[Redacted text block]

Tabela 16. [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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 17. [Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





## 5 Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna)

Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2). Empagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek obwodowych i jest 5 000 razy bardziej selektywna wobec SGLT-2 niż wobec SGLT-1, głównego transportera odpowiedzialnego za wchłanianie glukozy z jelita. SGLT-2 ulega dużej ekspresji w nerkach, natomiast jego ekspresja w innych tkankach jest mała lub zerowa. Odpowiedzialny jest, jako najważniejszy transporter, za resorpcję glukozy z przesączu kłębuszkowego z powrotem do krwiobiegu (*ChPL Jardiance 2023*).

Empagliflozyna poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez zmniejszanie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach. Ilość glukozy usuniętej przez nerki przez taki mechanizm wydalania z moczem zależy od stężenia glukozy we krwi oraz wartości GFR. Hamowanie SGLT-2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią powoduje wydalanie nadmiaru glukozy z moczem. Ponadto rozpoczęcie leczenia empagliflozyną powoduje zwiększone wydalanie sodu, co prowadzi do diurezy osmotycznej i zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej (*ChPL Jardiance 2023*).

Empagliflozyna zmniejsza również wchłanianie zwrotne sodu i zwiększa dostarczanie sodu do kanalika dalszego. Może to wpływać na kilka czynności fizjologicznych, w tym między innymi na: zwiększenie sprężenia zwrotnego kanalikowo-kłębuszkowego i zmniejszenie ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego, zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego serca, hamowanie aktywności układu współczulnego oraz zmniejszenie napięcia ściany lewej komory serca, o czym świadczą niższe wartości NT-proBNP i korzystny wpływ na przebudowę serca, ciśnienie napełniania i funkcję rozkurczową, jak również zachowanie struktury i czynności nerek. Inne działania, takie jak zwiększenie hematokrytu, zmniejszenie masy ciała i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, mogą dodatkowo przyczynić się do korzystnego wpływu na serce i nerki (*ChPL Jardiance 2023*).

22 czerwca 2023 r. komitet *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) wydał pozytywną decyzję o rozszerzeniu zakresu wskazań rejestracyjnych do stosowania produktu leczniczego Jardiance u dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek (*EMA 2023*). W Stanach Zjednoczonych aktualnie trwa ocena leku Jardiance do leczenia u chorych na PChN w ramach procedury przyspieszonej (*Fast Track*), stosowanej w celu ułatwienia opracowywania leków i przyspieszenia dostępu do leczenia poważnych schorzeń tak by zaspokoić niezaspokojoną potrzebę medyczną (*FDA 2023*).

## 5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Jardiance z dnia 24 lipca 2023 r. (*ChPL Jardiance 2023*).

Tabela 18. Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna).

Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna)			
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein Niemcy	
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu		<u>Jardiance 10 mg tabletki powlekane</u>	<u>Jardiance 25 mg tabletki powlekane</u>
		EU/1/14/930/010	EU/1/14/930/001
		EU/1/14/930/011	EU/1/14/930/002
		EU/1/14/930/012	EU/1/14/930/003
		EU/1/14/930/013	EU/1/14/930/004
		EU/1/14/930/014	EU/1/14/930/005
		EU/1/14/930/015	EU/1/14/930/006
		EU/1/14/930/016	EU/1/14/930/007
		EU/1/14/930/017	EU/1/14/930/008
		EU/1/14/930/018	EU/1/14/930/009
Daty	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 maja 2014 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 lutego 2019 Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 24 lipca 2023 r.		
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki stosowane w cukrzycy, inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2)		
Kod ATC	A10BK03		
Dostępne preparaty	Jardiance 10 mg tabletki powlekane		

Jardiance (empagliflozyna)

u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek

## Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna)

Jardiance 25 mg tabletki powlekane

**Właściwości farmakodynamiczne**Mechanizm działania

Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym (IC50 wynosi 1,3 nmol) i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kotransporteru sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2). Empagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek obwodowych i jest 5 000 razy bardziej selektywna wobec SGLT-2 niż wobec SGLT-1, głównego transportera odpowiedzialnego za wchłanianie glukozy z jelita. SGLT-2 ulega dużej ekspresji w nerkach, natomiast jego ekspresja w innych tkankach jest mała lub zerowa. Odpowiedzialny jest, jako najważniejszy transporter, za resorpcję glukozy z przesączu kłębuszkowego z powrotem do krwiobiegu. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią większa ilość glukozy ulega filtracji i resorpcji.

Empagliflozyna poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez zmniejszanie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach. Ilość glukozy usuniętej przez nerki przez taki mechanizm wydalania z moczem zależy od stężenia glukozy we krwi oraz wartości GFR. Hamowanie SGLT-2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią powoduje wydalanie nadmiaru glukozy z moczem. Ponadto rozpoczęcie leczenia empagliflozyną powoduje zwiększone wydalanie sodu, co prowadzi do diurezy osmotycznej i zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej.

U pacjentów z cukrzycą typu 2 wydalanie glukozy z moczem zwiększa się natychmiast po podaniu pierwszej dawki empagliflozyny i utrzymuje się przez 24-godzinny okres pomiędzy kolejnymi dawkami. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem utrzymywało się na koniec 4-tygodniowego okresu leczenia, osiągając przeciętnie około 78 g/dobę. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem powodowało natychmiastowe zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu pacjentów z cukrzycą typu 2.

Empagliflozyna poprawia stężenie glukozy w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłku. Mechanizm działania empagliflozyny jest niezależny od czynności komórek beta i działania insuliny, w związku z czym wiąże się z małym ryzykiem hipoglikemii. Zaobserwowano poprawę zastępczych wskaźników oceny czynności komórek beta, w tym modelu oceny homeostazy (HOMA- $\beta$ , ang. *Homeostasis Model Assessment- $\beta$* ). Ponadto wydalanie glukozy z moczem wywoływało utratę kalorii, co wiązało się z ubytkiem tkanki tłuszczowej i zmniejszeniem masy ciała. Glukozuria obserwowana podczas leczenia empagliflozyną wiąże się z diurezą, co może przyczynić się do trwałego i umiarkowanego zmniejszenia ciśnienia krwi.

E Empagliflozyna zmniejsza również wchłanianie zwrotne sodu i zwiększa dostarczanie sodu do kanalika dalszego. Może to wpływać na kilka czynności fizjologicznych, w tym między innymi na: zwiększenie sprężenia zwrotnego kanalikowo-kłębuszkowego i zmniejszenie ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego, zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego serca, hamowanie aktywności układu współczulnego oraz zmniejszenie napięcia ściany lewej komory serca, o czym świadczą niższe wartości NT-proBNP, co może mieć korzystny wpływ na przebudowę serca, ciśnienie napełniania i funkcję rozkurczową, jak również zachowanie struktury i czynności nerek. Inne działania, takie jak zwiększenie hematokrytu, zmniejszenie masy ciała i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, mogą dodatkowo przyczynić się do korzystnego wpływu na serce i nerki.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Jardiance w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w cukrzycy typu 2.

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

**Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna)**

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Jardiance we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w niewydolności serca.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Jardiance we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przewlekłej chorobie nerek.

**Właściwości farmakokinetyczne**Wchłanianie

Farmakokinetyka empagliflozyny została szeroko scharakteryzowana u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2. Po podaniu doustnym empagliflozyna była szybko wchłaniana, maksymalne stężenie w osoczu występowało przy medianie czasu  $t_{max}$  1,5 godziny po podaniu dawki. Następnie stężenie w osoczu malało w sposób dwufazowy, z szybką fazą dystrybucji i względnie wolną fazą końcową. Średnie AUC stężenia w osoczu i  $C_{max}$  w stanie stacjonarnym wynosiły 1 870 nmol\*h/l i 259 nmol/l dla 10 mg empagliflozyny raz na dobę oraz 4 740 nmol\*h/l i 687 nmol/l dla 25 mg empagliflozyny raz na dobę. Ekspozycja ogólnoustrojowa na empagliflozynę wzrastała w sposób zależny od dawki. Parametry farmakokinetyczne empagliflozyny po podaniu jednorazowym i w stanie stacjonarnym były podobne, co sugeruje liniowość farmakokinetyki względem czasu. Nie było znaczących klinicznie różnic w farmakokinetyce empagliflozyny u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Podawanie 25 mg empagliflozyny po spożyciu wysokotłuszczowego i wysokokalorycznego posiłku spowodowało nieznaczne zmniejszenie ekspozycji; AUC zmniejszyło się o około 16%, a  $C_{max}$  o około 37% w porównaniu z przyjęciem leku na czczo. Zaobserwowany wpływ posiłku na farmakokinetykę empagliflozyny nie został uznany za znaczący klinicznie i empagliflozyna może być przyjmowana jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Dystrybucja

Szacowana pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 73,8 l w oparciu o analizę farmakokinetyki populacyjnej. Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom roztworu empagliflozyny [ $^{14}C$ ] przenikanie do erytrocytów wynosiło około 37%, a wiązanie z białkami osocza wynosiło około 86%.

Metabolizm

W ludzkim osoczu nie wykryto głównych metabolitów empagliflozyny, a najpowszechniej występującymi metabolitami były trzy koniugaty kwasu glukuronowego (2-, 3- i 6-O-glukuronid). Ekspozycja ustrojowa na każdy z metabolitów była mniejsza niż 10% łącznej ilości materiału związanego z lekiem. Badania *in vitro* sugerują, że głównym szlakiem metabolizmu empagliflozyny u ludzi jest sprzęganie z kwasem glukuronowym przez urydino-5'-difosfo-glukuronylotransferazy UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 i UGT1A9.

Eliminacja

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wskazuje, że szacowany pozorny końcowy okres półtrwania empagliflozyny w fazie eliminacji wynosi 12,4 godziny, a pozorny klirens po podaniu doustnym wynosi 10,6 l/godz. Międzyosobnicza i resztkowa zmienność klirensu empagliflozyny po podaniu doustnym wyniosła, odpowiednio, 39,1% i 35,8%. Przy podawaniu raz na dobę stężenie empagliflozyny w osoczu w stanie stacjonarnym osiągnęte było po piątej dawce. W stanie stacjonarnym obserwuje się akumulację, sięgającą maksymalnie 22%, w odniesieniu do AUC w osoczu i zgodną z okresem półtrwania. Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom roztworu empagliflozyny [ $^{14}C$ ]

### Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna)

około 96% podanej radioaktywnej dawki leku zostało wydalone z kałem (41%) lub moczem (54%). Większość dawki radioaktywnej odzyskanej z kału stanowił niezmienny lek macierzysty, a około połowę dawki radioaktywnej odzyskanej z moczu stanowił niezmienny lek macierzysty.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci z upośledzeniem czynności nerek*

U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim upośledzeniem czynności nerek (eGFR < 30- < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oraz u pacjentów z niewydolnością nerek/schyłkową niewydolnością nerek (SNN), AUC empagliflozyny było zwiększone, odpowiednio, o około 18%, 20%, 66% i 48%, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Maksymalne stężenie empagliflozyny w osoczu było podobne u pacjentów z umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek i niewydolnością nerek/SNN i porównywalne z obserwowanym u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Maksymalne stężenie empagliflozyny w osoczu było o ok. 20% większe u pacjentów z łagodnym i ciężkim upośledzeniem czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Populacyjna analiza farmakokinetyki wykazała, że pozorny klirens empagliflozyny po podaniu doustnym maleje wraz ze zmniejszaniem się wartości eGFR, co prowadzi do zwiększenia ekspozycji na lek.

##### *Pacjenci z upośledzeniem czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim upośledzeniem czynności wątroby wg klasyfikacji Childa-Pugha, AUC empagliflozyny było zwiększone, odpowiednio, o około 23%, 47% i 75%, a C<sub>max</sub>, odpowiednio, o 4%, 23% i 48% porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby.

##### *Wskaźnik masy ciała*

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że wskaźnik masy ciała (BMI) nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę empagliflozyny. W analizie tej oszacowano, że AUC było o 5,82%, 10,4% i 17,3% mniejsze u pacjentów z BMI wynoszącym, odpowiednio, 30, 35, i 45 kg/m<sup>2</sup>, w porównaniu z pacjentami o BMI 25 kg/m<sup>2</sup>.

##### *Płeć*

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że płeć nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę empagliflozyny.

##### *Rasa*

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej oszacowano, że AUC jest o 13,5% większe u pacjentów rasy azjatyckiej z BMI wynoszącym 25 kg/m<sup>2</sup> niż u pacjentów innych ras z BMI 25 kg/m<sup>2</sup>.

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że wiek nie wywiera znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę empagliflozyny.

##### *Dzieci i młodzież*

W pediatrycznym badaniu fazy 1 badano farmakokinetykę i farmakodynamikę empagliflozyny (5 mg, 10 mg i 25 mg) u dzieci i młodzieży w wieku od ≥ 10 do < 18 lat z cukrzycą typu 2. Zaobserwowane właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne były takie same jak u dorosłych uczestników.

#### Wskazanie

Cukrzyca typu 2

### Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna)

Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z dietą i aktywnością fizyczną:

- w monoterapii, kiedy nie można stosować metforminy z powodu jej nietolerancji,
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.

#### Niewydolność serca

Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca.

#### Przewlekła choroba nerek

**Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.**

#### **Dawkowanie**

##### Cukrzyca typu 2

Zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg empagliflozyny raz na dobę w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy. U pacjentów tolerujących dawkę 10 mg empagliflozyny raz na dobę z wartością  $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  i wymagających ściślejszej kontroli glikemii, dawkę można zwiększyć do 25 mg raz na dobę. Maksymalna dawka dobową wynosi 25 mg

##### Niewydolność serca

Zalecana dawka to 10 mg empagliflozyny raz na dobę.

##### Przewlekła choroba nerek

Zalecana dawka to 10 mg empagliflozyny raz na dobę.

#### **Dawkowanie i sposób podawania**

##### Wszystkie wskazania

Podczas stosowania empagliflozyny w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub z insuliną, konieczne może być zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii.

W razie pominięcia dawki pacjent powinien ją zażyć niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym; nie należy jednak przyjmować podwójnej dawki tego samego dnia.

##### Szczególne grupy pacjentów

##### Upośledzenie czynności nerek

Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia empagliflozyną u pacjentów z  $eGFR < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .

U pacjentów z  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  dawka dobową empagliflozyny to 10 mg.

U pacjentów z cukrzycą typu 2 empagliflozyna wykazuje zmniejszone działanie hipoglikemizujące u pacjentów z  $eGFR < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  i prawdopodobnie takie działanie nie występuje u pacjentów z  $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Dlatego, w przypadku spadku  $eGFR$  poniżej  $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , należy w razie potrzeby rozważyć zastosowanie dodatkowego leczenia hipoglikemizującego (patrz punkty 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2 ChPL).

## Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna)

	<p><i>Upośledzenie czynności wątroby</i> Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby. U pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby ekspozycja na empagliflozynę jest zwiększona. Doświadczenie w leczeniu pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby jest ograniczone, w związku z czym nie zaleca się stosowania empagliflozyny w tej populacji pacjentów (patrz punkt 5.2 ChPL).</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i> Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od wieku pacjenta. U pacjentów w wieku 75 lat i starszych należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko zmniejszenia objętości płynów (patrz punkty 4.4 i 4.8 ChPL).</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i> Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności empagliflozyny u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.</p> <p><b>Sposób podawania</b> Tabletki mogą być przyjmowane jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego. Tabletki należy połykać w całości popijając wodą.</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.</p> <p><u>Kwasica ketonowa</u> U pacjentów z cukrzycą leczonych inhibitorami SGLT-2, w tym empagliflozyną, zgłaszano rzadkie przypadki kwasicy ketonowej, w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie wiadomo, czy zastosowanie większych dawek empagliflozyny zwiększa ryzyko kwasicy ketonowej. Mimo że prawdopodobieństwo wystąpienia kwasicy ketonowej jest mniejsze u pacjentów bez cukrzycy, zgłaszano takie przypadki również u tych pacjentów.</p>
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>	<p>Należy uwzględnić ryzyko kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficzných objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, niezwykle zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać pacjentów, czy nie występuje u nich kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi.</p> <p>Należy natychmiast przerwać leczenie empagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem kwasicy ketonowej.</p> <p>Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu dużych zabiegów chirurgicznych lub ostrych ciężkich chorób. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych. Preferowane jest oznaczanie stężenia ciał ketonowych we krwi, niż w moczu. Leczenie empagliflozyną można wznowić, gdy stężenie ciał ketonowych będzie prawidłowe, a stan pacjenta ustabilizuje się.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia empagliflozyną należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do kwasicy ketonowej.</p> <p>Do pacjentów ze zwiększonym ryzykiem kwasicy ketonowej zalicza się osoby z małą rezerwą czynnościową komórek beta (np. pacjenci z cukrzycą typu 2 i małym stężeniem peptydu C lub późno ujawniającą się cukrzycą autoimmunologiczną dorosłych - ang. <i>latent autoimmune diabetes in adults</i> - LADA lub pacjenci z zapaleniem trzustki</p>



### Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna)

w wywiadzie), pacjentów ze stanami prowadzącymi do ograniczenia przyjmowania pożywienia lub z ciężkim odwodnieniem pacjentów, którym zmniejszono dawkę insuliny oraz pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, zabiegu chirurgicznego lub nadużywania alkoholu. U tych pacjentów należy ostrożnie stosować inhibitory SGLT-2.

Nie zaleca się wznowiania leczenia inhibitorem SGLT-2 u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła kwasica ketonowa podczas stosowania inhibitora SGLT-2, chyba że zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę.

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

#### Niewydolność nerek

Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczęcia leczenia empagliflozyną u pacjentów z eGFR <20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

U pacjentów z eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dawka dobową empagliflozyny to 10 mg (patrz punkt 4.2 ChPL).

Działanie hipoglikemizujące empagliflozyny jest zależne od czynności nerek i jest zmniejszone u pacjentów z eGFR <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i prawdopodobnie takie działanie nie występuje u pacjentów z eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (patrz punkty 4.2, 5.1 i 5.2 ChPL).

#### Monitorowanie czynności nerek

Zaleca się ocenę czynności nerek w następujący sposób:

- Przed rozpoczęciem leczenia empagliflozyną i okresowo podczas leczenia, tzn. co najmniej raz na rok (patrz punkty 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2 ChPL).
- Przed rozpoczęciem leczenia jakimkolwiek innym jednocześnie stosowanym produktem leczniczym, który może mieć niekorzystny wpływ na czynność nerek.

#### Ryzyko zmniejszenia objętości płynów

Z uwagi na mechanizm działania inhibitorów SGLT-2, diureza osmotyczna towarzysząca glukozurii może spowodować nieznacznie zmniejszenie ciśnienia krwi. W związku z tym należy zachować ostrożność u pacjentów, dla których taki spadek ciśnienia krwi spowodowany przez empagliflozynę mógłby stanowić zagrożenie, takich jak pacjenci z rozpoznaną chorobą układu krążenia, pacjenci stosujący leczenie przeciwnadciśnieniowe z epizodami niedociśnienia w wywiadzie lub pacjenci w wieku 75 i więcej lat.

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

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Wpływ empagliflozyny na wydalanie glukozy z moczem związany jest z diurezą osmotyczną, co może mieć wpływ na stan nawodnienia. Pacjenci w wieku 75 i więcej lat mogą być w większym stopniu zagrożeni wystąpieniem zmniejszenia objętości płynów. Większa liczba takich pacjentów leczonych empagliflozyną miała działania niepożądane związane ze zmniejszeniem objętości płynów w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. W związku z tym należy zwracać szczególną uwagę na

### Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna)

przyjmowaną objętość płynów w razie jednoczesnego podawania z produktami leczniczymi mogącymi prowadzić do zmniejszenia objętości płynów (np. leki moczopędne, inhibitory ACE).

#### Powikłane zakażenia dróg moczowych

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

#### Martwicze zapalenie powięzi kroczka (zgorzel Fourniera)

Zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi kroczka (znanego także jako zgorzel Fourniera) u pacjentów płci żeńskiej i męskiej z cukrzycą przyjmujących inhibitory SGLT-2. Jest to rzadkie, ale ciężkie i mogące zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii.

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

#### Amputacje w obrębie kończyn dolnych

W długoterminowych badaniach klinicznych innego inhibitora SGLT-2 zaobserwowano zwiększoną częstość przypadków amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha). Nie wiadomo, czy jest to „efekt klasy leków”. Podobnie jak w przypadku wszystkich chorych na cukrzycę, ważna jest edukacja pacjentów dotycząca profilaktycznej pielęgnacji stóp.

#### Uszkodzenie wątroby

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

#### Zwiększenie wartości hematokrytu

Obserwowano zwiększenie wartości hematokrytu podczas leczenia empagliflozyną.

#### Przewlekła choroba nerek

Istnieje doświadczenie dotyczące stosowania empagliflozyny w leczeniu cukrzycy u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (eGFR  $\geq$  30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) z albuminurią i bez albuminurii. Leczenie empagliflozyną może być bardziej skuteczne u pacjentów z albuminurią.

#### Choroba naciekowa lub kardiomiopatia takotsubo

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

#### Laboratoryjna analiza moczu

### Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna)

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

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

Nie zaleca się monitorowania kontroli glikemii za pośrednictwem badania stężenia 1,5-AG, ponieważ oznaczenie stężenia 1,5-AG nie jest miarodajne w ocenie kontroli glikemii u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT-2. Zaleca się stosowanie innych metod monitorowania kontroli glikemii.

#### Laktoza

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

#### Sód

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

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Nie określono.

## 5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Jardiance jest finansowany ze środków publicznych we wskazaniach: <1> Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c  $\geq$  7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek  $\geq$  55 lat dla mężczyzn,  $\geq$ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość; <2> Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $\leq$ 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (MZ 20/06/2023).

Tabela 19. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Empaglifloz- inum	Jardiance, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe-flozyny	146,99	154,34	170,38	166,26	<1>Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1)potwierdzone choroby sercowo-naczyniowa, lub 2)uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3)obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:-wiek $\geq 55$ lat dla mężczyzn, $\geq 60$ lat dla kobiet,-dyslipidemia,-nadciśnienie tętnicze,-palenie tytoniu,-otyłość; <2>Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $\leq 40\%$ ) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów		30%	54,00

## 6 Rekomendacji agencji HTA

### 6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Jardiance nie był dotychczas oceniany przez AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu. Ocenie w leczeniu PChN poddana była inna flozyna, dapagliflozyna – stanowiska/rekomendacje dla produktu leczniczego Forxiga przedstawiono w załączniku 10.3.

### 6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Jardiance w leczeniu przewlekłej niewydolności nerek przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*;
- *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)*.

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania produktu leczniczego Jardiance odnaleziono na stronach: NICE (*NICE 2023*), AWMSG (*AWMSG 2023*). Na stronie NICE poinformowano o rozpoczęciu procesu oceny leku Jardiance w ramach wskazania rejestracyjnego tj. w leczeniu dorosłych chorych z PChN. Planowana data zakończenia oceny została wyznaczona na 7 lutego 2024 r. Walijska agencja HTA AWMSG odstąpiła od przeprowadzenia własnej oceny leku Jardiance we wskazaniu do leczenia PChN z uwagi na trwającą ocenę przed NICE. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Data ostatniego wyszukiwania: 1 sierpnia 2023 r.

Tabela 20. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Jardiance w leczeniu PChN.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>	-	ocena w toku	Wskazanie: ocena prowadzona zgodnie z zakresem wskazania rejestracyjnego. Spodziewana data wydania rekomendacji: 7 lutego 2024 r.
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	-	ocena wstrzymana	Wskazanie: ocena prowadzona zgodnie z zakresem wskazania rejestracyjnego. Ocena wstrzymana z uwagi na ocenę prowadzoną przez NICE.
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	-	-	-
Irlandia	<i>National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)</i>	-	-	-
Francja	<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	-	-	-
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	-	-	-
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	-	-	-
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	-	-	-
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>	-	-	-
Europa	<i>European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)</i>	-	-	-

## 7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 08/01/2021*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (*AOTMiT 2016*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej (szczegółowe informacje zawarto z rozdziału 2.8.1) w spowalnianiu progresji PChN obecnie stosuje się leki takie jak: blokery receptora angiotensynowego (ARB) i inhibitory ACE (inhibitory konwertazy angiotensyny) i statyny (jeśli istnieją wskazania kliniczne). Zgodnie z najnowszymi wytycznymi rekomendowane jest również stosowanie inhibitorów SGLT 2 i agonistów GLP 1. Spośród wymienionych finansowaniem dla pacjentów polskich z PChN objęte są leki z grup ARB, inhibitorów ACE i statyny. Finansowaniem ze środków publicznych objęte są również dodawane do nich fozyny (dapagliflozyna), natomiast brak jest finansowania agonistów GLP-1 (szczegółowe informacje zawarto w rozdziale 2.8.2).

Wnioskowana populacja docelowa dla empagliflozyny obejmuje dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek oraz:

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

W części wnioskowanej populacji tj. u pacjentów z PChN z eGFR  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, albuminurią  $\geq 200$  mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACEi/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii objęty refundacją jest inny inhibitor SGLT-2 – dapagliflozyna (*MZ 20/06/2023*). Spodziewane jest również dalsze rozszerzenie refundacji tego leku o populację dorosłych chorych z PChN z eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (jednak zgodnie z ChPL  $\geq 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), z albuminurią lub białkomoczem, leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii. W

trakcie kolejnego procesu oceny lek Forxiga uzyskał we wspomnianym wskazaniu pozytywną opinię Rady Przejrzystości AOTMiT i rekomendację Prezesa AOTMiT (AOTMiT SRP 51/2023, AOTMiT SRP 52/2023).

Wykres 3. Przybliżony zakres populacji refundacyjnych empagliflozyny i dapagliflozyny na siatce kategorii ryzyka progresji PChN wg KDIGO.

Ryzyko następstw klinicznych:

Małe	Duże
Umiarkowanie zwiększone	Bardzo duże

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

Populacja wnioskowana dla EMPA

Populacja refundacyjna + wnioskowana dla DAPA

Analizując zakres wnioskowanego wskazania refundacyjnego dla empagliflozyny w porównaniu do stanu obecnego i wnioskowanego dla refundacji dapagliflozyny widocznym jest, że wciąż duża grupa pacjentów pozostaje bez dostępu do leczenia inhibitorami SGLT-2. Jak wskazują opublikowane opinie polskich ekspertów klinicznych w chwili obecnej brak jest możliwości wykonywania rutynowo w POZ badania albuminurii i innych badań oceniających ilościowo białkomocz i albuminurię (Dębska-Ślizień 2023, Krajewska 2023), co utrudnia identyfikację chorych z białkomoczem/albuminurią w pomiarze ilościowym i poważnie ogranicza możliwości zgodnego z zakresem wskazania refundacyjnego (ACR ≥200 mg/g) rozpoczęcia leczenia refundowaną flozyną. Jednocześnie, jak wskazują eksperci kliniczni (Adamczak 2023, Krajewska 2023) oraz wytyczne praktyki klinicznej (UKKA 2021) celowe jest rozpoczęcie leczenia inhibitorami SGLT-2 już na wczesnym etapie PChN, pacjentów z ACR ≥30 mg/mmol, co pozwala na spowolnienie progresji choroby i zmniejsza koszty leczenia. Praktyka kliniczna wśród pacjentów z brakiem dostępu do leczenia flozynami obejmuje podawanie leków rekomendowanych wytycznymi klinicznymi i finansowanych ze środków publicznych tj. ACEi/ARB ± innych leków np. statyn stosowanych wg wskazań klinicznych. **Należy jednak zauważyć, że w praktyce klinicznej empagliflozyna będzie stosowana jako terapia dodana i nie zastąpi dotychczas stosowanej terapii standardowej (ACEi, ARB ani statyn/innych**



dotychczasowych leków, w zależności od chorób współistniejących). **Z uwagi na wnioskowane wskazanie refundacyjne empagliflozyny jako terapii dodanej do dotychczas stosowanego leczenia uznano, że odpowiednim, podstawowym komparatorem dla empagliflozyny we wskazanej grupie pacjentów jest kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej (+/- placebo celem zaślepienia empagliflozyny w badaniach kontrolowanych).** Podobnie w badaniu rejestracyjnym *EMPA-KIDNEY* od pacjentów wymagano ustabilizowanego, standardowego leczenia lekiem hamującym układ renina-angiotensyna (RAS), tj. monoterapii ACEi lub ARB, które było kontynuowane w jego trakcie. Do badania włączani byli także pacjenci nietolerujący leczenia ACEi/ARB lub u których wspomniane leczenie nie było wskazane (np. z uwagi na inne jednocześnie stosowane leki lub choroby współistniejące), pod warunkiem udokumentowania przyczyny niestosowania takiego leczenia. Dodatkowo wszyscy pacjenci w okresie trwania badania mieli dostęp do właściwej, zindywidualizowanej opieki, prowadzonej zgodnie z uznawanymi w danym regionie – miejscowymi, krajowymi lub międzynarodowymi wytycznymi. Opieka ta miała obejmować postępowanie mające na celu zmniejszanie ryzyka progresji choroby nerek, choroby sercowo-naczyniowej oraz innych schorzeń częstych u pacjentów z PChN (takich jak zespół zaburzeń mineralnych i kostnych, niedokrwistość nerkopochodna i kwasica metaboliczna), poprzez modyfikację czynników ryzyka poddających się leczeniu, w tym kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą, kontrolę ciśnienia tętniczego krwi i leczenie dyslipidemii. W badaniu najczęściej stosowano leczenie hipolipemizujące (66,2%) i leki moczopędne (42,6%), beta-blokery (41,8%) oraz leki przeciwplatekcyjne lub antykoagulanty (38,7%). Na zbliżony rozkład udziałów poszczególnych terapii w leczeniu polskich pacjentów z PChN wskazywali również ankietowani eksperci kliniczni – ACEi/ARB stosowane są u 79% chorych, statyny u 59% a leki moczopędne u 46%.

Odnosząc się do częściowej zbieżności populacji refundacyjnych dla chorych na PChN dla empagliflozyny i dapagliflozyny należy wskazać, że **dapagliflozyna (dodana do SoC) stanowi właściwy, dodatkowy komparator w części wnioskowanej populacji docelowej.**

Jako potencjalny komparator dla empagliflozyny należy również rozpatrzyć inną grupę leków tj. agonistów GLP-1. Grupa ta wskazywana przez wytyczne kliniczne jako leczenie możliwe do zastosowania w populacji chorych z PChN i cukrzycą typu 2 (*ADA 2023, AHA 2020*), jednak ze względu na większe doświadczenie w stosowaniu agonistów GLP-1 u pacjentów w stadium 4-5 PChN (niedializowanych), zaleca się rozważenie zastosowania w pierwszej kolejności inhibitorów SGLT-2 na wcześniejszych stadiach PChN, a następnie zmianę na agonistę GLP-1 w miarę postępu choroby (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (*AHA 2020*). Warto zauważyć, że w chwili obecnej żaden z leków z grupy agonistów GLP-1 nie posiada rejestracji w populacji chorych na PChN, co podsumowano w tabeli poniżej. Z uwagi na powyższe,

biorąc pod uwagę brak wskazań rejestracyjnych do stosowania w populacji chorych na PChN, wytyczne kliniczne pozycjonujące leki z tej grupy jako możliwe do zastosowania w innej populacji docelowej niż wnioskowana dla empagliflozyny –na dalszych etapach choroby po leczeniu inhibitorami SGLT-2 oraz przy braku finansowania w populacji polskiej **agoniści GLP-1 nie stanowią komparatora dla empagliflozyny w niniejszej analizie.**

Tabela 21. Wskazania rejestracyjne leków z grupy agonistów GLP-1.

Lek (substancja czynna)	Wskazanie rejestracyjne (wg odpowiednich ChPL)
Byetta [eksenatyd]	<p>Produkt leczniczy Byetta przeznaczony jest do leczenia cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metforminą</li> <li>• pochodnymi sulfonilomocznika</li> <li>• tiazolidynodionami</li> <li>• metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika</li> <li>• metforminą i tiazolidynodionami</li> </ul> <p>u dorosłych osób, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii w przypadku stosowania maksymalnych tolerowanych dawek doustnych leków przeciwcukrzycowych. Produkt leczniczy Byetta jest również wskazany jako leczenie wspomagające terapię insuliną bazową (ang. <i>basal</i>) w skojarzeniu z metforminą lub bez metforminy i (lub) z pioglitazonem u dorosłych osób, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii w przypadku stosowania tych produktów leczniczych.</p>
Bydureon [eksenatyd]	<p>Produkt Bydureon przeznaczony jest do stosowania u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i starszych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną bazową, kiedy aktualne leczenie wraz z dietą i ćwiczeniami nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.</p>
Victoza [liraglutyd]	<p>Produkt leczniczy Victoza jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i powyżej z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie odpowiedniej diety i wysiłku fizycznego</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w monoterapii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewskazane ze względu na nietolerancję lub istniejące przeciwwskazania,</li> <li>• jako leczenie dodane do terapii cukrzycy innymi produktami leczniczymi.</li> </ul>
Trulicity [dulaglutyd]	<p>Produkt leczniczy Trulicity jest wskazany w leczeniu pacjentów w wieku 10 lat i powyżej z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i ćwiczeń</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w monoterapii, gdy stosowanie metforminy uważa się za niewłaściwe z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań,</li> <li>• w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.</li> </ul>
Ozempic [semaglutyd]	<p>Produkt leczniczy Ozempic jest wskazany do stosowania u dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z odpowiednią dietą i wysiłkiem fizycznym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w monoterapii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewskazane ze względu na nietolerancję lub istniejące przeciwwskazania,</li> <li>• w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy</li> </ul>

Podsumowując jako właściwe komparatory dla empagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu wybrano:

- kontynuację dotychczasowej terapii standardowej (SoC) (+/- placebo celem zaślepienia oceniającej interwencji). W ramach podstawowej SoC zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym wskazać należy leczenie lekiem hamującym układ renina-angiotensyna (RAS), tj. monoterapia

inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistą receptora angiotensyny (ARB) przez co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazania do stosowania takiej terapii (oraz dodatkowo inne leczenie w zależności od chorób współistniejących i etiologii PChN).

- **dapagliflozynę (dodaną do SoC).**

## 8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016).

Jak wskazują wytyczne EMA podstawowym celem leczenia PChN jest zapobieganie lub spowolnienie postępu niewydolności nerek, zachowanie czynności nerek lub jej poprawa oraz zmniejszenie śmiertelności (EMA 2016). Zgodnie z opiniami ekspertów ankietowanych przez AOTMiT podczas prac nad AWA dla leku Forxiga ocenianego w zbliżonym do wnioskowanego wskazaniu oraz dla leku Ketosteril ocenianego we wskazaniu „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoaminokwasami (ICD-10 N18)” jako istotne kliniczne punkty końcowe wskazano zmniejszenie śmiertelności i wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek GFR <15 ml/min tj. wystąpienia konieczności rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego, a także zmniejszenie śmiertelności, w tym śmiertelności sercowo-naczyniowej oraz spowolnienie progresji PChN (spowolnienie spadku eGFR np. 50% spadek eGFR) i redukcję białkomoczu (AWA Forxiga 2021, AWA Ketostiril 2019).

Z tego względu w analizie konieczne jest uwzględnienie oceny, rekomendowanego wytycznymi AOTMiT i EMA, **przeżycia całkowitego** (OS, z ang. *overall survival*), ocenianego bezpośrednio poprzez **ogólną liczbę zgonów** bez względu na przyczynę i **liczbę zgonów ze wskazaniem przyczyny** (w tym zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgon z powodu niewydolności serca i zgon przyczyn nerkowych) (AOTMiT 2016, EMA 2016). Ocena może być również prowadzona z zastosowaniem **złożonego punktu końcowego** obejmującego progresję choroby nerek – zdefiniowaną jako schyłkowa niewydolność nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki), trwały spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, trwały spadek eGFR o ≥40% lub zgon z przyczyn nerkowych – lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Wraz z progresją choroby dochodzi do rozwoju szeregu powikłań. Główną przyczyną zgonów w przewlekłej chorobie nerek są powikłania sercowo-naczyniowe i z tego względu za znaczący klinicznie punkt końcowy w ocenie skuteczności terapii w przewlekłej chorobie nerek można uznać **zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych** oraz **poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe** (MACE; ang. *Major Cardiovascular Event*) analizowane jako złożony punkt końcowy 4P-MACE zdefiniowany jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca. W ocenie progresji należy uwzględnić także **wystąpienie innych powikłań**, tj. **nowych rozpoznań cukrzycy i zmian stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) mogących świadczyć o jej rozwoju** oraz **przypadków dny moczanowej**.

Zgodnie z wytycznymi EMA analizie należy poddać parametry odnoszące się do zapobiegania lub spowolnienia postępu niewydolności nerek tj. klinicznie znaczącą i stabilną redukcję GFR (EMA 2016). W literaturze wskazuje się, że ocenie poddany może być  $\geq 50\%$  spadek GFR (np. spadek GFR o  $\geq 57\%$ , co w przybliżeniu odpowiada podwojeniu stężenia kreatyniny), który uważany jest za zastępczy punkt końcowy dla niewydolności nerek (Levey 2014, Levin 2020). Należy jednak zauważyć, że taki próg spadku GFR odnosi się do populacji pacjentów z bardziej zaawansowaną PChN, w związku z czym zaczęto poszukiwać zastępczych punktów końcowych obrazujących pogorszenie funkcji nerek we wcześniejszych stadiach choroby. W 2012 r. w wyniku warsztatów zorganizowanych przez *National Kidney Foundation* we współpracy z FDA uznano, że 40%, a nawet 30% spadek eGFR obserwowany w ciągu 2 lub 3 lat może być stosowany jako zastępczy punkt końcowy dla schyłkowej niewydolności nerek (Levey 2014). W badaniach obserwacyjnych oszacowano, że 40% spadek eGFR w ciągu 2 lat powoduje 10-krotne zwiększenie ryzyka niewydolności nerek u chorych z eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w porównaniu do chorych ze stabilnym poziomem eGFR (Levin 2020). Ostatecznie, w wyniku warsztatów przeprowadzonych przez *National Kidney Foundation* we współpracy z FDA w 2018 roku uznano, że roczna zmiana eGFR w postaci krzywej w okresie obserwacji (z ang. *total slope* i *chronic slope*) oraz 30% redukcja uACR mogą być stosowane jako surogaty (punkty zastępcze) dla progresji PChN. Na podstawie badań obserwacyjnych, jak i badań klinicznych, oszacowano, że związek pomiędzy zmianą uACR lub eGFR (ang. *eGFR slope*) oraz progresją przewlekłej choroby nerek jest silny i zgodny. Ponadto uznano, że zmiany albuminurii i eGFR spełniają kryteria surogatowego punktu końcowego dla progresji przewlekłej choroby nerek, z mocniejszym wsparciem dla zmiany eGFR, niż zmiany albuminurii (Levey 2020). Wykazano, że zmiana eGFR na poziomie 0,5-1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> rocznie od wartości wyjściowych lub po trzech miesiącach obserwacji silnie koreluje z korzyściami klinicznymi dla innych punktów końcowych tj. podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy, eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub schyłkowej niewydolności nerek. Różnica pomiędzy grupami na poziomie  $\geq 0,75$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> uzyskana w ciągu 3 lat od wartości wyjściowych (*total slope*) lub w analizie krzywej bez uwzględniania pierwszych 3 miesięcy obserwacji (*chronic slope*) wskazuje na korzyść kliniczną w odniesieniu do progresji PChN z 96% prawdopodobieństwem. U chorych z wyjściową albuminurią  $\geq 30$  mg/g, 30% redukcja wskaźnika ACR powoduje istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek (Inker 2019). Z tego względu ocenie należy poddać także te parametry laboratoryjne stosowane w ocenie stanu i rokowania pacjentów z PChN – **zmianę wartości eGFR i nasilenia albuminurii (uACR)**.

Ocenie należy poddać więc poszczególne **zdarzenia przypisywane progresji choroby**, analizowane jako odrębny punkt końcowy **schyłkowa niewydolność nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii [ $\geq 90$**

dni] lub przeszczep nerki), schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon, progresja choroby nerek, progresja choroby nerek lub zgon lub w ramach złożonych punktów końcowych (progresja zdefiniowana jako schyłkowa niewydolność nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki), trwałe spadki eGFR do  $<10$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, trwałe spadki eGFR o  $\geq 40\%$  lub zgon z przyczyn nerkowych – lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych).

Miarą obciążenia chorobą przewlekłą, do których należy PChN w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej jest liczba hospitalizacji, dlatego należy poddać ocenie **ogólną liczbę hospitalizacji** bez względu na przyczynę oraz złożony punkt końcowy obejmujący **hospitalizacje lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych**.

Istotne jest również uwzględnienie w ocenie parametrów odnoszących się do dobrostanu chorego, tj. punktów końcowych typu PROs. Należy do nich m.in. ocena jakości życia, którą należy przeprowadzić z użyciem powszechnie akceptowanych kwestionariuszy i skal np. EQ-5D-5L, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.

Istotne jest również przeprowadzenie oceny bezpieczeństwa terapii tj. ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ogółem oraz poszczególnych, w podziale na ich nasilenie i ciężkość, odsetka pacjentów przerywających leczenie (ogółem i wg przyczyny) oraz oceny kluczowych dla pacjentów z PChN parametrów fizykalnych (masa ciała, ciśnienie tętnicze krwi) i laboratoryjnych (np. podwyższona aktywność transaminaz, wskazująca na uszkodzenie wątroby).

Uwzględniając powyższe zalecenia, opinie ekspertów oraz charakter i specyfikę kliniczną jednostki chorobowej, w analizie klinicznej do kluczowych punktów końcowych zostaną zaliczone punkty końcowe wymienione w tabeli poniżej, wraz z określeniem ich istotności dla procesu decyzyjnego wg systemu GRADE (Atkins 2004).

Tabela 22. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMiT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOT-MiT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie/Uwagi
Przeżycie/śmiertelność – zgony (bez względu na przyczynę, z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgon z powodu niewydolności serca i zgon z przyczyn nerkowych)	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do śmiertelności.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jednostka chorobowa obciążona wysoką śmiertelnością, zarówno z uwagi na chorobę podstawową, jak i jej powikłania</li> <li>• wskazywany jako cel leczenia w wytycznych</li> </ul>

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOT-MIT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie/Uwagi
Hospitalizacje	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	
Zdarzenia sercowo-naczyniowe	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• punkt istotny klinicznie w opinii ekspertów klinicznych</li> <li>• bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia wskazywany w wytycznych</li> <li>• związek ze śmiertelnością</li> <li>• związek z jakością życia</li> </ul>
Progresja choroby (schyłkowa niewydolność nerek – rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki; trwały spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ; trwały spadek eGFR o ≥40%, zmiana wartości eGFR, rozwój powikłań); Złożone punkty końcowe obejmujące ≥1 z w/w wyników; Składowe złożonych punktów końcowych	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	
Bezpieczeństwo	Punkt końcowy istotny klinicznie.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• istotna jest ocena toksyczności i tolerancji wnioskowanej terapii</li> </ul>
Jakość życia	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do jakości życia.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpośredni związek z jednym z celów leczenia wskazywany w wytycznych</li> <li>• punkt końcowy typu PROs</li> </ul>

## 9 Zakres analiz

### 9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Jardiance w leczeniu PChN w ramach refundacji aptecznej. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 08/01/2021) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3 (Higgins 2022).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych tj. badań pierwotnych zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 23. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b> (P. z ang. <i>Population</i> )	<p>Dorośli z przewlekłą chorobą nerek (PChN) oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>eGFR w zakresie od <math>\geq 20</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do <math>&lt; 45</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub</li> <li>eGFR w zakresie <math>\geq 45</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do <math>&lt; 90</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz albuminurią lub białkomoczem<sup>†</sup>, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii.</li> </ul> <p>W przypadku nieodnalezienia wysokiej jakości badań klinicznych przeprowadzonych w populacji spełniającej w/w kryteria, do przeglądu włączano badania przeprowadzone w populacji dorosłych chorych z PChN.<sup>^</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>&lt; 18</math> r.ż.</li> <li>brak wymogu rozpoznania PChN w kryteriach włączenia do badania</li> <li>obecność przeciwwskazań określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Jardiance</li> <li>pacjenci, u których już rozpoczęto leczenie nerkozastępcze z powodu schyłkowej niewydolności nerek (przewlekłe dializowani lub po przeszczepie nerki)</li> </ul>
<b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i> )	<p>Empagliflozyna, stosowana doustnie w dawce 10 mg raz na dobę, jako terapia dodana do leczenia standardowego, opartego na ACEi/ARB, o ile leki z tych grup mogły zostać zastosowane<sup>‡</sup> (EMPA)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>empagliflozyna w innej dawce niż 10 mg dziennie</li> <li>brak kontynuacji SoC, istotna zmiana w zakresie SoC inna niż dodanie empagliflozyny</li> <li>stosowanie leków/terapii eksperymentalnych</li> </ul>



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p><b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontynuacja stosowanego dotychczas leczenia standardowego, opartego na ACEi/ARB, o ile leki z tych grup mogły zostać zastosowane (SoC, ang. <i>Standard of Care</i>) +/- placebo</li> <li>• Dapagliflozyna, stosowana doustnie w dawce 10 mg raz na dobę, jako terapia dodana do leczenia standardowego, opartego na ACEi/ARB, o ile leki z tych grup mogły zostać zastosowane (DAPA)</li> </ul> <p>W związku z nieodnalezieniem wysokiej jakości badań klinicznych porównujących ocenianą interwencję bezpośrednio z dapagliflozyną do przeglądu włączano także badania z randomizacją porównujące DAPA vs SoC, w celu przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak kontynuacji SoC/istotna zmiana w zakresie SoC</li> <li>• DAPA stosowana bez kontynuacji SoC/ z istotną zmianą w zakresie SoC</li> <li>• lek z grupy inhibitorów SGLT2 lub SGLT1/2 w ramach SoC inny niż dapagliflozyna w dawce 10 mg dziennie</li> <li>• inny aktywny komparator niż dapagliflozyna w dawce 10 mg dziennie</li> <li>• stosowanie leków/terapii eksperymentalnych</li> </ul>
<p><b>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych</b> (O. z ang. <i>Outcomes</i>)</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia nerkowe: progresja choroby nerek, schyłkowa niewydolność nerek, rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki, spadek eGFR względem wartości wyjściowej o <math>\geq 40\%</math>, <math>\geq 50\%</math>, <math>\geq 57\%</math> (podwojenie stężenia kreatyniny), spadek eGFR do wartości odpowiadających schyłkowej niewydolności nerek (<math>&lt; 10</math>, <math>&lt; 15</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), zgon z przyczyn nerkowych</li> <li>• zdarzenia sercowo-naczyniowe: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (4P-MACE, 3P-MACE), hospitalizacja z powodu niewydolności serca</li> <li>• hospitalizacje, bez względu na przyczynę</li> <li>• zgony, bez względu na przyczynę</li> <li>• złożone punkty końcowe obejmujące w/w zdarzenia nerkowe, sercowo-naczyniowe, hospitalizacje lub zgony</li> <li>• zastępcze punkty końcowe związane z czynnością nerek: wartości końcowe lub zmiany wartości eGFR, wartości końcowe lub zmiany nasilenia albuminurii (uACR) lub progresja albuminurii do wyższej kategorii wg KDIGO, wartości końcowe lub zmiany nasilenia białkomoczu (uPCR), wartości końcowe lub zmiany stężenia kreatyniny w surowicy</li> <li>• dna moczanowa</li> <li>• nowe rozpoznanie cukrzycy</li> <li>• wartości końcowe lub zmiany stężenia HbA1c lub glukozy</li> <li>• konieczność zastosowania leczenia ratunkowego (u chorych z cukrzycą)</li> <li>• jakość życia</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie)</li> <li>• przerwanie leczenia</li> <li>• hospitalizacje związane ze zdarzeniami niepożądanymi</li> <li>• wartości końcowe lub zmiany w zakresie ocenianych w praktyce klinicznej parametrów klinicznych lub laboratoryjnych: masa ciała, ciśnienie tętnicze krwi, aktywność transaminaz wątrobowych, potas, sód, wapń, magnez,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• farmakokinetyka lub farmakodynamika leku</li> <li>• parametry laboratoryjne oceniane w celach eksploracyjnych (nieoznaczone w praktyce klinicznej)</li> <li>• jakość życia (QoL), oceniana narzędziami przeznaczonymi do oceny wpływu określonych chorób/stanów klinicznych na QoL, innych niż choroby nerek (np. kardiomiopatii, cukrzycy, nowotworów)</li> </ul>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	fosforany, hematokryt, hemoglobina, kwas moczowy, lipidogram, inne raportowane	
Rodzaj włączonych badań (S. z ang <i>Study design</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania pierwotne, których wyniki opublikowano w formie pełnotekstowych artykułów, w języku angielskim lub polskim:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (w tym pragmatyczne)</li> <li>o badania obserwacyjne (pro- lub retrospektywne, w tym badania oparte na rejestrach pacjentów) z obecnością grupy kontrolnej (w której stosowano SoC lub DAPA+SoC); oraz bez grupy kontrolnej (oceniające co najmniej 20 pacjentów)</li> </ul> </li> <li>• Materiały niepublikowane udostępnione przez Wnioskodawcę, prezentujące dodatkowe, tj. nieuwzględnione w publikacjach, wyniki badań pierwotnych, które spełniły wszystkie pozostałe kryteria włączenia do analizy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• opracowania wtórne</li> <li>• badania przedkliniczne (w tym badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>), opisy lub serie przypadków; badania prowadzone w celach innych niż ocena skuteczności lub bezpieczeństwa leczenia; wyniki ankiet, badania przekrojowe</li> <li>• badania kliniczne z niewłaściwą grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej</li> <li>• analizy ekonomiczne, wyniki modelowania matematycznego przebiegu choroby i/lub wyników leczenia</li> <li>• doniesienia konferencyjne</li> </ul>

† albuminuria wyrażona stosunkiem albuminy do kreatyniny w moczu (uACR)  $\geq 30$  mg/g lub równoważny białkomocz (patrz: *APD Jardiance 2023*);

^ podejście zgodne z uwagami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) do analiz klinicznych złożonych do wniosków o refundację i poszerzenie refundacji produktu leczniczego Forxiga w PChN oraz z podejściem przyjętym w analizach weryfikacyjnych dla tych wniosków, w których przedstawiono wszystkie badania z randomizacją przeprowadzone w populacjach z PChN przyjmujących leczenie standardowe, bez względu na kryteria włączenia do badań dotyczące eGFR i albuminurii (*AOTMiT ZLC 181/2021*, *AOTMiT ZLC 19/2023*);

‡ w przypadku pacjentów, u których leki z grup ACEi/ARB nie mogły być zastosowane (były niewskazane lub nietolerowane) postępowanie standardowe stanowiło leczenie bez ACEi/ARB i leków z grupy SGLT2i;

**ACEi** – inhibitor konwertazy angiotensyny (z ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*); **ARB** – antagoniści receptora angiotensyny (z ang. *angiotensin receptor blockers*); **eGFR** – współczynnik przesączania kłębuszkowego (z ang. *estimated glomerular filtration rate*); **PChN** – przewlekła choroba nerek.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Page 2021*).

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie planuje się zastosowania słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, obejmie ona również opracowania wtórne. Do analizy zostaną włączane przeglądy systematyczne (PS) i raporty HTA oparte na PS dotyczące oceny skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa empagliflozyny, stosowanej w dawce 10 mg dziennie u chorych z rozpoznaniem PChN, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy. Dopuszcza się również włączenie opracowań, w których analizowana populacja stanowiła zawężenie populacji docelowej np. pacjenci z cukrzycową chorobą nerek lub chorzy z PChN oraz z rozpoznąną niewydolnością serca, pod warunkiem spełnienia kryteriów opisanych powyżej.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

## 9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Jardiance w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (*AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021*).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Jardiance w ramach refundacji aptecznej, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (*MZ 08/01/2021*). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia 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 leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (*MZ 08/01/2021*) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (*AOTMiT 2016*).

### 9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Jardiance w ramach wnioskowanego wskazania w refundacji aptecznej powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Jardiance jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciadlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Jardiance w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach refundacji aptecznej w populacji chorych na PChN.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Jardiance. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia PChN. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależeć będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia

refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

## 10 Załączniki

### 10.1 Leki refundowane w Polsce w leczeniu PChN

Ze względu na liczbę produktów leczniczych refundowanych w leczeniu PChN w tabeli poniżej przedstawiono wyłącznie informacje dotyczące leków stanowiących podstawę limitu w grupach limitowych obejmujących substancje czynne stosowane w leczeniu PChN.

Tabela 24. Leki refundowane w Polsce w leczeniu PChN (MZ 20/06/2023).

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu	Limit	Cena detaliczna	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dapagliflozinum	Forxiga, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny	153,90	178,14	178,14	<1>Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq$ 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek $\geq$ 55 lat dla mężczyzn, $\geq$ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość; <2>Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $\leq$ 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów; <3> Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR <60 ml/min/1.73m <sup>2</sup> , albuminurią $\geq$ 200 mg/g oraz leczonych terapią		30%	53,44

Jardiance (empagliflozyna)

u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu	Limit	Cena detaliczna	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
							opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii			
Furosemidum	Furosemid Medreg, tabl., 40 mg	30 szt.	37.0, Leki moczopędne - pętlowe	4,37	7,02	7,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objawowe przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym - profilaktyka i leczenie wspomagające	ryczałt	3,20
Amlodipinum	Agen 5, tabl., 5 mg	30 szt.	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	4,90 zł	7,20 zł	7,20 zł	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twarzą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,16
Verapamilum	Staveran 120, tabl. powł., 120 mg	20 szt.	42.0, Antagoniści wapnia - pochodne fenylloalkilaminy - werapamil	5,62 zł	8,17 zł	8,17 zł	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,20
Diltiazemi hydrochloridum	Oxycardil 60, tabl. powł., 60 mg	60 szt.	43.0, Antagoniści wapnia - pochodne benzotiazepiny - diltiazem	7,44 zł	10,65 zł	10,65 zł	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,20
Ramiprilum	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	7,78 zł	11,11 zł	11,11 zł	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renowacyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	6,40
Amlodipinum + Valsartanum	Avasart Plus, tabl. powł., 5+160 mg	28 szt.	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	13,11 zł	18,02 zł	18,02 zł	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	5,41

Jardiance (empagliflozyna)

u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu	Limit	Cena detaliczna	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Rosuvastatinum	Zahron, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	5,70 zł	8,29 zł	8,29 zł	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	2,49

Jardiance (empagliflozyna)

u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek



## 10.2 Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN

Poniższe opisy opracowano na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych dla preparatów wyznaczających podstawę limit w grupach limitowych obejmujących substancje czynne stosowane w leczeniu PChN.

Tabela 25. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – dapagliflozyna (*ChPL Forxiga 2023*).

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – dapagliflozyna															
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja													
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Forxiga 5 mg tabletki powlekane</th> <th>Forxiga 10 mg tabletki powlekane</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EU/1/12/795/001 14 tabletek powlekanych</td> <td>EU/1/12/795/006 14 tabletek powlekanych</td> </tr> <tr> <td>EU/1/12/795/002 28 tabletek powlekanych</td> <td>EU/1/12/795/007 28 tabletek powlekanych</td> </tr> <tr> <td>EU/1/12/795/003 98 tabletek powlekanych</td> <td>EU/1/12/795/008 98 tabletek powlekanych</td> </tr> <tr> <td>EU/1/12/795/004 30 x 1 (dawka) tabletek powlekanych</td> <td>EU/1/12/795/009 30 x 1 (dawka) tabletek powlekanych</td> </tr> <tr> <td>EU/1/12/795/005 90 x 1 (dawka) tabletek powlekanych</td> <td>EU/1/12/795/010 90 x 1 (dawka) tabletek powlekanych</td> </tr> <tr> <td></td> <td>EU/1/12/795/011 10 x 1 (dawka) tabletek powlekanych</td> </tr> </tbody> </table>	Forxiga 5 mg tabletki powlekane	Forxiga 10 mg tabletki powlekane	EU/1/12/795/001 14 tabletek powlekanych	EU/1/12/795/006 14 tabletek powlekanych	EU/1/12/795/002 28 tabletek powlekanych	EU/1/12/795/007 28 tabletek powlekanych	EU/1/12/795/003 98 tabletek powlekanych	EU/1/12/795/008 98 tabletek powlekanych	EU/1/12/795/004 30 x 1 (dawka) tabletek powlekanych	EU/1/12/795/009 30 x 1 (dawka) tabletek powlekanych	EU/1/12/795/005 90 x 1 (dawka) tabletek powlekanych	EU/1/12/795/010 90 x 1 (dawka) tabletek powlekanych	
Forxiga 5 mg tabletki powlekane	Forxiga 10 mg tabletki powlekane														
EU/1/12/795/001 14 tabletek powlekanych	EU/1/12/795/006 14 tabletek powlekanych														
EU/1/12/795/002 28 tabletek powlekanych	EU/1/12/795/007 28 tabletek powlekanych														
EU/1/12/795/003 98 tabletek powlekanych	EU/1/12/795/008 98 tabletek powlekanych														
EU/1/12/795/004 30 x 1 (dawka) tabletek powlekanych	EU/1/12/795/009 30 x 1 (dawka) tabletek powlekanych														
EU/1/12/795/005 90 x 1 (dawka) tabletek powlekanych	EU/1/12/795/010 90 x 1 (dawka) tabletek powlekanych														
	EU/1/12/795/011 10 x 1 (dawka) tabletek powlekanych														
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu														
	Daty	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 listopad 2012 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 sierpień 2017 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 30 maja 2023 r.													
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki stosowane w cukrzycy, inhibitory kotransportera sodowoglukozowego 2 (SGLT2)													
	Kod ATC	A10BK01													
	Dostępne preparaty	Forxiga 5 mg tabletki powlekane Forxiga 10 mg tabletki powlekane													

### Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – dapagliflozyna

<b>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</b>	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Dapagliflozyna jest bardzo silnym (Ki: 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem SGLT2. Zahamowanie SGLT2 przez dapagliflozynę zmniejsza wchłanianie zwrotne glukozy z filtracji kłębuszkowej w proksymalnym kanalikule nerkowym z jednoczesnym zmniejszeniem reabsorpcji sodu, prowadząc do wydalania glukozy z moczem i osmozy diuretycznej. Z tego względu, dapagliflozyna zwiększa dostarczenie sodu do kanalikula dystalnego, co zwiększa cewkowo-kłębuszkowe sprzężenie zwrotne i zmniejsza ciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe. Ten mechanizm w połączeniu z osmozą diuretyczną prowadzi do zmniejszenia hiperwolemii, obniżenia ciśnienia krwi oraz zmniejszenia obciążenia wstępnego i obciążenia następczego, co może korzystnie wpływać na przebudowę serca i czynność rozkurczową oraz na zachowanie czynności nerek. Korzystny wpływ dapagliflozyny na serce nie zależy wyłącznie od jej działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi i nie ogranicza się do pacjentów z cukrzycą, co wykazano w badaniach DAPA-HF, DELIVER i DAPA-CKD. Inne działania obejmują zwiększenie wartości hematokrytu oraz zmniejszenie masy ciała. Dapagliflozyna poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo jak i po posiłku przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, prowadząc do wydalania glukozy z moczem. Wydalanie glukozy obserwowane jest po zastosowaniu pierwszej dawki i trwa w ciągu 24-godzinnej przerwy między kolejnymi dawkami i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Ilość glukozy usuwanej przez nerki dzięki mechanizmowi ich działania zależy od stężenia glukozy we krwi i stopnia filtracji kłębuszkowej (GFR). Dlatego u osób z prawidłowym stężeniem glukozy we krwi dapagliflozyna ma mniejszą skłonność do powodowania hipoglikemii. Dapagliflozyna nie zaburza prawidłowego endogennego wytwarzania glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny. W badaniach klinicznych dotyczących dapagliflozyny obserwowano poprawę wskaźnika HOMA beta-cell (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta). SGLT2 ulega selektywnej ekspresji w nerkach. Dapagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek peryferyjnych i jest &gt; 1400 razy bardziej selektywna dla SGLT2 niż dla SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za absorpcję glukozy w jelitach.</p>
	<p><u>Rezultat działania farmakodynamicznego</u></p> <p>U zdrowych ochotników, jak i u osób z cukrzycą typu 2 obserwowano zwiększenie ilości glukozy wydalanej z moczem po zastosowaniu dapagliflozyny. Około 70 gramów glukozy na dobę (co odpowiada 280 kcal/dobę) było wydalane z moczem po stosowaniu dapagliflozyny w dawce 10 mg na dobę u ochotników z cukrzycą typu 2 przez okres 12 tygodni. Długotrwałe wydalanie glukozy z moczem obserwowano u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg/dobę przez okres do 2 lat. 16 Wydalanie glukozy z moczem po zastosowaniu dapagliflozyny skutkowało również osmozą diuretyczną i zwiększeniem objętości moczu u ochotników z cukrzycą typu 2. Zwiększenie objętości moczu u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg utrzymywało się do 12 tygodni, a objętość wynosiła w przybliżeniu 375 ml na dobę. Zwiększenie objętości moczu związane było z małym i przemijającym zwiększeniem wydalania sodu z moczem, które natomiast nie było związane ze zmianą stężenia jonów sodu w surowicy. Również wydalanie kwasu moczowego z moczem uległo przemijającemu zwiększeniu (3-7 dni) i było związane z przedłużonym obniżeniem stężenia kwasu moczowego w surowicy. W 24 tygodniu zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy wynosiło od -48,3 do -18,3 mikromola na litr (-0,87 do -0,33 mg/dl).</p>
	<p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p><u>Wchłanianie</u></p> <p>Dapagliflozyna jest szybko wchłaniana po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie (C<sub>max</sub>) dapagliflozyny osiągnięte jest zwykle w ciągu 2 godzin po podaniu na czczo. Geometryczne średnie wartości C<sub>max</sub> i AUC<sub>t</sub> dapagliflozyny w stanie stacjonarnym po zastosowaniu dawek 10 mg raz na dobę wynosiły odpowiednio 158 ng/ml i 628 ng h/ml. Całkowita biodostępność po doustnym zastosowaniu dapagliflozyny w dawce 10 mg wynosi 78%. Zastosowanie dapagliflozyny wraz z wysokotłuszczowym posiłkiem powoduje zmniejszenie wartości C<sub>max</sub> o 50% i wydłużenie T<sub>max</sub> o około 1 godzinę, ale nie zmienia wartości AUC w porównaniu z wynikami otrzymanymi po zastosowaniu leku na czczo. Zmiany te nie są rozważane jako klinicznie znaczące. Dlatego też, produkt leczniczy Forxiga może być stosowany zarówno w trakcie jak i między posiłkami.</p>
	<p><u>Dystrybucja</u></p> <p>Dapagliflozyna w około 91% wiąże się z białkami osocza. Wiązanie się dapagliflozyny z białkiem nie jest zaburzone przez różne współistniejące schorzenia (np. niewydolność nerek lub wątroby). Średnia objętość dystrybucji dapagliflozyny w stanie stacjonarnym wynosi 118 litrów.</p>
	<p><u>Metabolizm</u></p>

### Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – dapagliflozyna

Dapagliflozyna jest intensywnie metabolizowana, głównie do uzyskania dapagliflozyny 3-O-glukuronidu, który jest nieaktywnym metabolitem. Dapagliflozyny 3-O-glukuronid lub inne metabolity nie biorą udziału w obniżaniu stężenia glukozy. Formowanie dapagliflozyny 3-O-glukuronidu odbywa się za pomocą UGT1A9, enzymu obecnego w wątrobie i nerkach, a metabolizm za pośrednictwem CYP u ludzi ma mniejsze znaczenie dla drogi wydalania.

#### Eliminacja

Średni końcowy okres półtrwania w osoczu ( $t_{1/2}$ ) dla dapagliflozyny wynosił 12,9 godziny po pojedynczym podaniu dawki 10 mg zdrowym ochotnikom. Średni całkowity klirens układuły dapagliflozyny po podaniu dożylnym wynosił 207 ml/min. Dapagliflozyna i powiązane metabolity są głównie wydalane z moczem z mniej niż 2% dapagliflozyny w postaci niezmienionej. Po podaniu 50 mg dapagliflozyny znakowanej radioaktywnym węglem  $^{14}C$ , odzyskano 96%, 75% w moczu a 21% w kale. W kale, około 15% dawki zostało wydalone w postaci substancji niezmienionej.

#### Liniowość

Ekspozycja dapagliflozyny rośnie proporcjonalnie do zwiększania jej dawki w zakresie od 0,1 do 500 mg, a jej farmakokinetyka pozostaje bez zmian po powtórnych zastosowaniu dobowych dawek do 24 tygodni.

#### Specjalne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Średnia ekspozycja układowa dapagliflozyny w stanie stacjonarnym (20 mg raz na dobę przez 7 dni) u ochotników z cukrzycą typu 2 i łagodną, umiarkowaną lub ostrą niewydolnością nerek była o 32%, 60% i 87% większa niż w przypadku osób z cukrzycą typu 2 i prawidłową czynnością nerek. W stanie stacjonarnym, dobowe wydalanie glukozy z moczem było wysoce zależne od czynności nerek, a wydalanie glukozy z moczem u pacjentów z cukrzycą typu 2 kształtowało się następująco: 85 g/dobę u ochotników z prawidłową czynnością nerek, 52 g/dobę w przypadku łagodnej niewydolności nerek, 18 g/dobę u ochotników z umiarkowaną niewydolnością nerek i 11 g/dobę w przypadku ciężkiej niewydolności nerek. Nie jest znany wpływ hemodializy na ekspozycję dapagliflozyny. Wpływ zmniejszonej czynności nerek na ekspozycję układową był oceniany w modelu farmakokinetyki populacyjnej. Zgodnie z wcześniejszymi wynikami model przewidywał, że AUC będzie większe u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek i że nie będzie ono znacząco różne u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i cukrzycą typu 2 oraz bez cukrzycy.

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

U osób z łagodnymi lub umiarkowanymi (klasa A i B w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby średnie wartości  $C_{max}$  i AUC były odpowiednio o 12% i 36% większe niż u ochotników z grupy kontrolnej. Różnice te nie są rozważane jako klinicznie znaczące. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C w skali Child-Pugh) średnie wartości  $C_{max}$  i AUC były większe o 40% i 67% od wartości obserwowanych w grupie kontrolnej.

##### *Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)*

Nie stwierdzano klinicznie znaczącego zwiększenia ekspozycji biorąc pod uwagę tylko wiek u ochotników do 70 lat. Jednakże, należy oczekiwać zwiększonej ekspozycji ze względu na pogorszoną czynność nerek związaną z wiekiem. Brak jest wystarczających danych, aby określić stopień ekspozycji na działanie leku u pacjentów powyżej 70 lat.

##### *Dzieci*

Farmakokinetyka i farmakodynamika (glukozeria) u dzieci w wieku 10-17 lat z cukrzycą typu 2 były podobne do tych obserwowanych u osób dorosłych z cukrzycą typu 2.

##### *Płeć*

Średnia wartość AUCs dapagliflozyny u kobiet jest o około 22% większa niż u mężczyzn.

##### *Rasa*

### Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – dapagliflozyna

Brak jest klinicznie znaczących różnic w ekspozycji układowej pomiędzy rasą białą, czarną lub azjatycką.

#### *Masa ciała*

Ekspozycja dapagliflozyny zmniejsza się podczas zwiększania masy ciała. W konsekwencji, u pacjentów z mniejszą masą ciała występuje zwiększona ekspozycja, a u pacjentów o większej masie ciała ta ekspozycja jest mniejsza. Jednakże, wspomniane różnice w ekspozycji nie są rozważane jako klinicznie znaczące.

#### Cukrzyca typu 2

Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne –

- w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji.
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2. Wyniki badań dotyczące terapii skojarzonych, wpływu na kontrolę glikemii, zdarzeń w obrębie układu sercowo-naczyniowego i nerek oraz analizowanych populacji, patrz punkt 4.4, 4.5 i 5.1 ChPL.

#### Wskazanie

#### Niewydolność serca

Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca.

#### Przewlekła choroba nerek

**Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.**

#### Dawkowanie

**Przewlekła choroba nerek** Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę.

#### Specjalne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności zmiany dawki w związku z zaburzeniami czynności nerek. Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR < 25 ml/min. U pacjentów z cukrzycą typu 2 działanie dapagliflozyny polegające na zmniejszeniu stężenia glukozy jest słabsze, gdy szybkość przesączania kłębuszkowego (ang. glomerular filtration rate (GFR) < 45 ml/min. Działanie to jest znikome u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Dlatego, jeśli wartość GFR zmniejszy się do poziomu poniżej 45 ml/min, należy rozważyć dodatkowe leczenie zmniejszające stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą typu 2, jeśli konieczna jest dalsza kontrola glikemii (patrz punkt 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2 ChPL).

#### Dawkowanie i sposób podawania

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby zalecana dawka początkowa to 5 mg. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę można zwiększyć do 10 mg (patrz punkt 4.4 i 5.2 ChPL).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)*

Nie zaleca się dostosowywania dawki leku na podstawie wieku pacjenta.

#### *Dzieci*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki w leczeniu cukrzycy typu 2 u dzieci w wieku 10 lat i starszych (patrz punkt 5.1 i 5.2 ChPL). Brak dostępnych danych dla dzieci poniżej 10 lat. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dapagliflozyny u dzieci poniżej 18 lat w leczeniu niewydolności serca lub przewlekłej choroby nerek. Brak dostępnych danych.

### Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – dapagliflozyna

<b>Przeciwwskazania</b>	<p><b>Sposób podawania</b> Produkt Forxiga może być przyjmowany raz na dobę, o każdej porze dnia, w trakcie lub między posiłkami. Tabletki należy połykać w całości.</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.</p>
	<p><b>Uwagi ogólne</b> Dapagliflozyny nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1 (patrz „Cukrzycowa kwasica ketonowa” w punkcie 4.4 ChPL).</p> <p><b>Zaburzenia czynności nerek</b> Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczęcia leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR &lt; 25 ml/min. Skuteczność dapagliflozyny w odniesieniu do zmniejszania stężenia glukozy zależy od czynności nerek, dlatego u pacjentów z GFR &lt; 45 ml/min jest ona zmniejszona, a u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek skuteczność leku jest znikoma (patrz punkty 4.2, 5.1 i 5.2 ChPL). W jednym badaniu u pacjentów z cukrzycą typu 2 i umiarkowaną niewydolnością nerek GFR &lt; 60 ml/min) u większej liczby pacjentów leczonych dapagliflozyną stwierdzono wystąpienie działań niepożądanych jak zwiększenie stężenia kreatyniny, fosforu, parathormonu (PTH) i hipotensję w porównaniu z placebo.</p> <p><b>Zaburzenia czynności wątroby</b> Istnieje ograniczone doświadczenie w stosowaniu dapagliflozyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby podczas badań klinicznych. Ekspozycja na działanie dapagliflozyny jest zwiększona u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2 i 5.2 ChPL).</p>
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>	<p><b>Pacjenci, u których występuje ryzyko niedoboru płynów i (lub) hipotensji</b> W związku z mechanizmem działania dapagliflozyna zwiększa diurezę, co może skutkować nieznacznym zmniejszeniem ciśnienia tętniczego obserwowanym w badaniach klinicznych (patrz punkt 5.1). Wyraźniej obserwuje się to u pacjentów z bardzo dużym stężeniem glukozy w osoczu. Należy zachować ostrożność u pacjentów u których obniżenie ciśnienia indukowane dapagliflozyną mogłoby stanowić ryzyko, takich jak pacjentów leczonych na nadciśnienie, pacjentów z hipotensją w wywiadzie oraz pacjentów w podeszłym wieku. W przypadku wystąpienia współistniejących schorzeń mogących prowadzić do niedoboru płynów (takich jak choroby przewodu pokarmowego), zaleca się dokładne kontrolowanie poziomu płynów (np. badanie fizykalne, pomiar ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne z uwzględnieniem wskaźnika hematokrytowego i stężenia elektrolitów). U pacjentów, u których wystąpi niedobór płynów, należy przerwać stosowanie dapagliflozyny do czasu przywrócenia właściwej zawartości płynów w organizmie (patrz punkt 4.8 ChPL).</p> <p><b>Cukrzycowa kwasica ketonowa</b> U pacjentów leczonych inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), w tym dapagliflozyną, zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. diabetes ketoacidosis, DKA), w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Należy uwzględnić ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficznych objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, niezwykle zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać pacjentów, czy nie występuje u nich cukrzycowa kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi. Należy natychmiast przerwać leczenie dapagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA. Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu dużych zabiegów chirurgicznych lub ostrych ciężkich chorób. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych. Lepiej jest oznaczać stężenie ciał ketonowych we krwi niż w moczu. Leczenie dapagliflozyną można wznowić, gdy stężenie ciał ketonowych będzie prawidłowe, a stan pacjenta ustabilizuje się. Przed rozpoczęciem leczenia dapagliflozyną należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do kwasicy ketonowej. Zwiększone ryzyko kwasicy ketonowej (DKA) może istnieć u pacjentów z niską rezerwą czynnościową komórek beta (np. u pacjentów z cukrzycą typu 2 z małym stężeniem peptydu C lub utajoną, autoimmunologiczną cukrzycą dorosłych (ang. latent autoimmune diabetes in adults, LADA) lub u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie), u pacjentów ze stanami, które prowadzą do ograniczenia spożycia pokarmów lub ciężkiego odwodnienia, u pacjentów, u których zredukowano dawki insuliny, i u pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, operacji chirurgicznej lub nadużywania alkoholu. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania inhibitorów SGLT2 u tych pacjentów. Nie zaleca się wznowiania leczenia inhibitorami SGLT2 u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła DKA podczas stosowania inhibitora SGLT2, chyba, że zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę. W badaniach dotyczących cukrzycy typu 1 z użyciem dapagliflozyny, DKA zgłaszano z częstotnością występowania „Często”. Dapagliflozyny nie należy stosować w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1.</p>

### Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – dapagliflozyna

#### **Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)**

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza (znanego także jako zgorzel Fourniera) u pacjentów płci żeńskiej i męskiej przyjmujących inhibitory SGLT2 (patrz punkt 4.8). Jest to rzadkie, ale ciężkie i mogące zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii. Pacjentom należy zalecić, aby zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpi u nich zespół objawów, takich jak ból, wrażliwość na dotyk, rumień lub obrzęk w okolicy zewnętrznych narządów płciowych lub krocza, z jednoczesną gorączką lub uczuciem rozbicia. Należy pamiętać o tym, że martwicze zapalenie powięzi może być poprzedzone zakażeniem narządów układu moczowo-płciowego lub ropniem krocza. Jeśli podejrzewa się wystąpienie zgorzeli Fourniera, należy przerwać stosowanie produktu Forxiga i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym antybiotykoterapię oraz chirurgiczne opracowanie zmian chorobowych).

#### **Zakażenia układu moczowego**

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

#### **Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)**

U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe ryzyko wystąpienia niedoboru płynów i może ono być większe u osób leczonych diuretykami. U pacjentów w podeszłym wieku jest bardziej prawdopodobne występowanie zaburzeń czynności nerek. Ta grupa pacjentów może też przyjmować leki takie jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) czy antagoniści receptora angiotensyny II (ARB), które mogą wpływać na funkcjonowanie nerek. Zalecenia dotyczące czynności nerek są takie same dla pacjentów w podeszłym wieku jak i dla pozostałych pacjentów (patrz punkt 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1 ChPL).

#### **Niewydolność serca**

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

#### **Kardiomiopatia w przebiegu chorób naciekowych**

Pacjenci z kardiomiopatią w przebiegu chorób naciekowych nie byli badani.

#### **Przewlekła choroba nerek**

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

#### **Amputacje w obrębie kończyn dolnych**

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

#### **Badanie moczu**

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

#### **Laktoza**

Tabletki zawierają laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

## Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – dapagliflozyna

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	Nie określono.
--	----------------

Tabela 26. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – inhibitory konwertazy angiotensyny – ramipryl (ChPL Vivace 2023).

## Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – inhibitory konwertazy angiotensyny – ramipryl

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Actavis Group PTC ehf. Reykjavíkurvegi 76-78 220 Hafnarfjörður Islandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	2,5 mg: 12253 5 mg: 12252 10 mg: 12251
	Daty	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.06.2006 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.08.2009 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 16.05.2023 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	inhibitory konwertazy angiotensyny, preparaty proste,	
Kod ATC	C09A A05	
Dostępne preparaty	Vivace 2,5 mg, 2,5 mg, tabletki Vivace 5 mg, 5 mg, tabletki Vivace 10 mg, 10 mg, tabletki	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<b>Właściwości farmakodynamiczne</b> <u>Mechanizm działania</u>	

Jardiance (empagliflozyna)

u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek

### Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – inhibitory konwertazy angiotensyny – ramipryl

Ramiprylat, aktywny metabolit proleku ramiprylu, hamuje enzym karboksypeptydazę dipeptydylową I (synonimy: konwertaza angiotensyny, kininaza II). Enzym ten katalizuje w osoczu i tkankach konwersję angiotensyny I do aktywnej substancji naczyniokurczącej – angiotensyny II, jak również rozpad bradykininy działającej naczyniorozkurczowo. Zmniejszone tworzenie angiotensyny II i zahamowanie rozkładania bradykininy prowadzi do rozkurczu naczyń.

Angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, dlatego ramiprylat wywołuje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Średnia odpowiedź na monoterapię inhibitorami ACE jest mniejsza u osób rasy czarnej (pochodzenia afro-karaibskiego) z nadciśnieniem tętniczym (zwykle populacja z nadciśnieniem tętniczym i niską aktywnością reninową osocza) niż u pacjentów pozostałych ras.

#### Działanie farmakodynamiczne

#### Właściwości hipotensyjne

Podawanie ramiprylu prowadzi do znacznego obniżenia oporu w obwodowych naczyniach tętniczych.

Nie stwierdza się dużych zmian w przepływie osocza przez nerki ani w filtracji kłębuszkowej.

Podawanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej i stojącej bez kompensacyjnego wzrostu częstości pracy serca.

U większości pacjentów efekt hipotensyjny po podaniu pojedynczej dawki leku jest stwierdzany po 1 do 2 godzin od doustnego przyjęcia produktu. Efekt maksymalny po przyjęciu pojedynczej dawki występuje zwykle w ciągu 3 do 6 godzin od doustnego przyjęcia produktu. Hipotensyjne działanie pojedynczej dawki utrzymuje się zwykle przez 24 godziny.

Maksymalny efekt hipotensyjny w przypadku terapii ciągłej ramiprylem występuje zwykle w ciągu 3 do 4 tygodni. Wykazano, że w przypadku terapii długotrwałej, trwającej 2 lata, utrzymuje się działanie hipotensyjne.

Nagle zaprzestanie przyjmowania ramiprylu nie wywołuje nagłego wzrostu ciśnienia tętniczego z odbicia.

#### Niewydolność serca

Wykazano skuteczność ramiprylu stosowanego jako leczenie uzupełniające u pacjentów w czynnościowych klasach II–IV wg NYHA (New York Heart Association) leczonych diuretykami i opcjonalnie glikozydami nasercowymi. Stwierdzono korzystny wpływ leku na hemodynamikę w sercu (obniżone ciśnienie napełniania prawej i lewej komory, obniżony całkowity obwodowy opór naczyniowy, podwyższona pojemność minutowa oraz lepszy wskaźnik sercowy). Zmniejsza również aktywację neuroendokrynną.

#### **Właściwości farmakokinetyczne**

#### *Farmakokinetyka i metabolizm*

#### Wchłanianie

Po podaniu doustnym ramipryl jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego; stężenia maksymalne ramiprylu w osoczu osiągnęte są w ciągu jednej godziny. Poziom wchłaniania, określony na podstawie wchłaniania zwrotnego z moczem, wynosi przynajmniej 56% i obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym nie wpływa istotnie na jego wartość. Biodostępność aktywnego metabolitu ramiprylatu po doustnym podaniu 2,5 mg i 5 mg ramiprylu wynosi 45%.

Stężenia maksymalne ramiprylatu, jedynego aktywnego metabolitu ramiprylu są osiągnęte po 2–4 godzinach od przyjęcia ramiprylu. Stan stacjonarny w osoczu podczas stosowania zwykłych dawek ramiprylu raz na dobę jest osiągnęty około 4. dnia leczenia.

#### Dystrybucja

Wiązanie ramiprylu z białkami osocza wynosi 73%, a ramiprylatu około 56%.

#### Metabolizm

Ramipryl jest niemal całkowicie metabolizowany do ramiprylatu, a następnie do estru diketopiperazynowego, kwasu diketopiperazynowego i glukuronidów ramiprylu i ramiprylatu.



### Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – inhibitory konwertazy angiotensyny – ramipryl

#### Eliminacja

Metabolity są wydalane głównie przez nerki.

Stężenie ramiprylatu w osoczu zmniejsza się w sposób wielofazowy. Ramiprylat, ze względu na silne, wysyczone wiązanie z ACE oraz powolną dysocjację od enzymu, cechuje się przedłużoną fazą końcowej eliminacji przy bardzo niskich stężeniach w osoczu.

Po wielokrotnych dawkach ramiprylu przyjmowanych raz na dobę efektywny okres półtrwania ramiprylatu wynosi 13–17 godzin dla dawek 5–10 mg, jest dłuższy w przypadku mniejszych dawek 1,25–2,5 mg. Różnica jest związana ze zdolnością enzymu do wiązania ramiprylatu.

#### *Karmienie piersią*

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej ramiprylu nie wykrywa się ramiprylu i jego metabolitu w mleku kobiecym. Tym niemniej wpływ wielokrotnego podawania nie jest znany.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Nerkowe wydzielanie ramiprylatu jest zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a klirens nerkowy ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Prowadzi to do podwyższonych stężeń ramiprylatu w osoczu, obniżających się wolniej niż u osób z prawidłową czynnością nerek.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby metabolizm ramiprylu do ramiprylatu jest opóźniony, ze względu na obniżoną aktywność esteraz wątrobowych. Stężenie ramiprylu w osoczu w tej grupie pacjentów jest podwyższone. Stężenia maksymalne ramiprylatu w tej grupie pacjentów nie różnią się od stężeń stwierdzanych u osób z prawidłową czynnością wątroby.

#### *Dzieci i młodzież*

Farmakokinetykę ramiprylu badano u 30 dzieci z nadciśnieniem w wieku 2-16 lat, o masie ciała  $\geq 10$  kg. Po podaniu dawek od 0,05 mg do 0,2 mg/kg ramipryl był szybko metabolizowany do ramiprylatu. Maksymalne stężenia ramiprylatu w osoczu występowały w ciągu 2-3 godzin. Klirens ramiprylatu był ściśle związany z masą ciała ( $p < 0,01$ ) i dawką ( $p < 0,001$ ). Klirens i objętość dystrybucji zwiększał się wraz z wiekiem dzieci w każdej z grup otrzymujących poszczególne dawki.

Całkowity wpływ leku na organizm dzieci otrzymujących dawkę 0,05 mg/kg masy ciała i dorosłych leczonych ramiprylem w dawce 5 mg był porównywalny. Podanie dzieciom dawki 0,2 mg/kg powodowało większy całkowity wpływ leku na organizm niż u dorosłych otrzymujących największą zalecaną dawkę 10 mg na dobę.

#### Wskazanie

- Leczenie nadciśnienia tętniczego
- Profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowego: zmniejszenie zachorowalności i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z:
  - jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba niedokrwienności serca lub udar bądź choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
  - cukrzycą i przynajmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka
- Leczenie chorób nerek:
  - początkowe stadium cukrzycowej nefropatii kłębuszkowej stwierdzone na podstawie obecności mikroalbuminurii
  - jawną nefropatią cukrzycową stwierdzoną na podstawie białkomoczu u pacjentów z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego
  - jawną nefropatią kłębuszkową o etiologii innej niż cukrzycowa stwierdzoną na podstawie białkomoczu  $\geq 3$  g na dobę
- Leczenie objawowej niewydolności serca

Prewencja wtórna u pacjentów po ostrym zawału serca: zmniejszenie umieralności w ostrej fazie zawału u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca- produkt należy włączyć do leczenia w okresie  $>48$  godzin od wystąpienia ostrego zawału serca (od trzeciej doby po zawału).

## Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – inhibitory konwertazy angiotensyny – ramipryl

Dawkowanie i sposób podawania	<b>Dawkowanie</b>
	<b><u>Leczenie choroby nerek</u></b>
	<b><i>U pacjentów chorych na cukrzycę z mikroalbuminurią</i></b>
	<u>Dawka początkowa</u> : zalecana dawka początkowa ramiprylu wynosi 1,25 mg raz na dobę.
	<u>Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca</u> : dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta. Zalecane jest podwojenie dawki do 2,5 mg raz na dobę po dwóch tygodniach leczenia, a następnie do 5 mg po kolejnych dwóch tygodniach.
	<b><i>U pacjentów chorych na cukrzycę z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego</i></b>
	<u>Dawka początkowa</u> : zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Vivace wynosi 2,5 mg raz na dobę.
	<u>Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca</u> : dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta. Zalecane jest podwojenie dawki do 5 mg raz na dobę po jednym do dwóch tygodni leczenia, a następnie do 10 mg po kolejnych dwóch lub trzech tygodniach. Docelowa dawka dobową wynosi 10 mg.
	<b><i>U pacjentów z nefropatią o etiologii innej niż cukrzycowa, określonej na podstawie białkomoczu <math>\geq 3</math> g/dobę</i></b>
	<u>Dawka początkowa</u> : zalecana dawka początkowa ramiprylu wynosi 1,25 mg raz na dobę.
<u>Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca</u> : dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta. Zalecane jest podwojenie dawki do 2,5 mg raz na dobę po dwóch tygodniach leczenia, a następnie do 5 mg po kolejnych dwóch tygodniach.	
<b><u>Szczególne grupy pacjentów</u></b>	
<b><i>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</i></b>	
Dobowa dawka u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek powinna być ustalana na podstawie klirensu kreatyniny:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• jeżeli klirens kreatyniny wynosi <math>\geq 60</math> ml/min, nie trzeba zmieniać dawki początkowej (2,5 mg na dobę); maksymalna dawka dobową wynosi 10 mg;</li> <li>• jeżeli klirens kreatyniny wynosi 30–60 ml/min, nie trzeba zmieniać dawki początkowej (2,5 mg na dobę); maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg; jeżeli klirens kreatyniny wynosi 10–30 ml/min, dawka początkowa wynosi 1,25 mg na dobę, a maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg;</li> <li>• u hemodializowanych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym: ramipryl jest dializowany w niewielkim stopniu; dawka początkowa wynosi 1,25 mg na dobę, a maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg; lek powinien być podawany kilka godzin po zakończeniu hemodializy.</li> </ul>	
<b><i>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</i></b>	
U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie za pomocą produktu leczniczego Vivace należy rozpoczynać tylko pod ścisłą kontrolą lekarską, a maksymalna dawka dobową produktu leczniczego Vivace wynosi 2,5 mg.	
<b><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i></b>	
Dawki początkowe powinny być mniejsze, a zwiększanie dawek bardziej stopniowe ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza w grupie pacjentów bardzo podeszłym wieku i słabych. Należy rozważyć zastosowanie zredukowanej dawki początkowej wynoszącej 1,25 mg.	
<b><i>Dzieci i młodzież</i></b>	
Skuteczność i bezpieczeństwo ramiprylu u dzieci nie zostało ustalone. Nie można ustalić żadnych zaleceń dotyczących dawkowania.	
<b>Sposób podawania</b>	

### Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – inhibitory konwertazy angiotensyny – ramipryl

Przeciwwskazania	<p>Podanie doustne. Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Vivace codziennie o tej samej porze dnia. Produkt leczniczy Vivace może być przyjmowany przed, w trakcie lub po posiłku, gdyż przyjmowanie pokarmów nie wpływa na jego biodostępność. Produkt leczniczy Vivace powinien być połykany w całości i popijany płynem.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną, bądź inny inhibitor ACE (enzymu konwertującego angiotensynę).</li> <li>• Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub wywołany uprzednim stosowaniem inhibitorów ACE bądź antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA)).</li> <li>• Pozaustrojowe procedury lecznicze prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym</li> <li>• Istotne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy do jedynej czynnej nerki.</li> <li>• Drugi i trzeci trymestr ciąży.</li> <li>• Nie należy stosować ramiprylu u pacjentów z hipotonią i niestabilnych hemodynamicznie.</li> <li>• Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Vivace z lekami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR&lt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).</li> </ul> <p>Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia ramiprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem.</p>
	<p><b>Szczególne grupy pacjentów</b></p> <p><i>Ciąża</i></p> <p>Leki z grup inhibitorów ACE, takie jak ramipryl lub antagoniści receptora angiotensyny II (AIIIRA), nie powinny być włączane do leczenia w czasie ciąży. Jeżeli kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie jest uznawana za niezbędną, u pacjentek planujących zajście w ciążę zalecana jest zmiana sposobu leczenia przeciwnadciśnieniowego na taki, którego bezpieczeństwo stosowania w czasie ciąży zostało potwierdzone. W przypadku stwierdzenia ciąży stosowanie inhibitorów ACE/AIIIRA powinno zostać natychmiast przerwane, a w razie potrzeby należy włączyć alternatywne leczenie.</p> <p><i>Pacjenci o podwyższonym ryzyku hipotonii</i></p> <p>- Pacjenci ze wzmoczoną aktywnością układu renina–angiotensyna–aldosteron</p> <p>Pacjenci ze wzmoczoną aktywnością układu renina–angiotensyna–aldosteron mają zwiększone ryzyko wystąpienia znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego i upośledzenia czynności nerek w przebiegu zahamowania ACE, zwłaszcza, jeśli inhibitor ACE lub stosowany jednocześnie diuretyk jest podawany po raz pierwszy lub po pierwszym zwiększeniu dawki.</p> <p>Należy podejrzewać obecność istotnej aktywacji układu renina–angiotensyna–aldosteron i włączyć nadzór medyczny pacjenta z monitorowaniem ciśnienia tętniczego krwi w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• - pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym</li> <li>• - pacjentów ze zdekompenowaną zastoinową niewydolnością serca</li> <li>• - pacjentów z hemodynamicznie istotnym upośledzeniem napływu bądź odpływu z lewej komory (np. stenoza zastawki aortalnej lub mitralnej)</li> <li>• - pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej z drugą czynną nerką</li> <li>• - pacjentów, u których występuje lub może wystąpić odwodnienie lub niedobór sodu (w tym pacjentów leczonych diuretykami)</li> <li>• - pacjentów z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem</li> <li>• - pacjentów poddawanych dużym zabiegom operacyjnym lub znieczulanych środkami mogącymi wywoływać hipotonię.</li> </ul> <p>Ogólnie przed rozpoczęciem leczenia zalecane jest skorygowanie odwodnienia, hipowolemii lub niedoborów sodu (jakkolwiek u pacjentów z niewydolnością serca należy starannie rozważyć podjęcie powyższych działań, uwzględniając ryzyko przeciążenia objętościowego).</p> <p>- Przemijająca bądź stała niewydolność serca po zawale mięśnia sercowego</p> <p>- Pacjenci z podwyższonym ryzykiem niedokrwienia mięśnia sercowego bądź mózgu w przypadku ostrej hipotonii</p> <p>Początkowa faza leczenia wymaga specjalnego nadzoru medycznego.</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	

### Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – inhibitory konwertazy angiotensyny – ramipryl

#### *Zabiegi operacyjne*

W miarę możliwości zalecane jest odstawienie inhibitorów konwertazy angiotensyny, takich jak ramipryl, na dzień przed zabiegiem operacyjnym.

#### *Monitorowanie czynności nerek*

Czynność nerek powinna być oceniana przed i w trakcie leczenia, a dawkowanie powinno być dostosowywane zwłaszcza w początkowych tygodniach leczenia. Szczególnie dokładne monitorowanie jest wymagane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Istnieje ryzyko zaburzenia czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepie nerki.

#### *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)*

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin Receptor Blockers*, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkalemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu.

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

#### *Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy*

Obrzęk naczynioruchowy był stwierdzany u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem.

W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy zaprzestać leczenia produktem leczniczym Vivace.

Należy podjąć niezbędne działania ratunkowe. Pacjent powinien pozostawać pod obserwacją przez przynajmniej 12 do 24 godzin. Pacjent powinien być wypisany ze szpitala dopiero po całkowitym wycofaniu się objawów.

Obrzęk naczynioruchowy jelit był opisywany u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem leczniczym Vivace. Ta grupa pacjentów zgłaszała się do lekarza z bólami brzucha (z lub bez nudności lub wymiotów).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie rozpoczynać leczenia sakubitrylem z walsartanem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki ramiprylu. Nie rozpoczynać leczenia ramiprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racakadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjent już przyjmuje jakiś inhibitor ACE, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racakadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną.

#### *Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania*

Prawdopodobieństwo i nasilenie reakcji anafilaktycznych i anafilaktoidalnych na jad owadów i inne alergeny wzrasta pod wpływem zahamowania ACE. Należy rozważyć czasowe zaprzestanie stosowania produktu leczniczego Vivace przed odczulaniem.

#### *Stężenie potasu w surowicy*

Hiperkalemia była opisywana u niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, włączając produkt leczniczy Vivace. Do grupy pacjentów o podwyższonym ryzyku wystąpienia hiperkalemii należą pacjenci z niewydolnością nerek, pacjenci >70. roku życia, pacjenci ze źle kontrolowaną cukrzycą, a także osoby odwodnione, pacjenci z ostrą niewydolnością serca lub zaostrzeniem przewlekłej niewydolności serca, pacjenci z kwasicy metaboliczną.

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym substytuty soli), leki moczopędne oszczędzające potas lub inne substancje czynne

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – inhibitory konwertazy angiotensyny – ramipryl	
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	<p>podwyższające stężenie potasu w osoczu (np. heparyna, trimetoprym lub ko-trimoksazol znany także jako trimetoprim z sulfametoksazolem), a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub blokerami receptora angiotensyny, może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas i blokery receptora angiotensyny należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek.</p> <p>Jeżeli stosowanie wyżej wymienionych substancji jest wskazane, należy regularnie monitorować stężenie potasu w surowicy.</p> <p><i>Neutropenia/agranulocytoza</i></p> <p>Do zaburzeń rzadko stwierdzanych należą neutropenia/agranulocytoza oraz małopłytkowość i niedokrwistość. Opisywano również wystąpienie supresji szpiku. Należy monitorować liczbę leukocytów w celu wykrycia ewentualnej leukopenii. Częstsze kontrole zalecane są w początkowej fazie leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów ze współistniejącą kolagenozą (np. toczeniem rumieniowatym lub twardziną) oraz u wszystkich leczonych innymi produktami leczniczymi mogącymi wywoływać zmiany w morfologii krwi (patrz punkt 4.5 i 4.8 ChPL).</p> <p><i>Różnice etniczne</i></p> <p>Obrzęk naczynioruchowy wywołany inhibitorami ACE występuje częściej w grupie pacjentów rasy czarnej niż w pozostałych grupach etnicznych. Tak jak pozostałe inhibitory ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż w pozostałych grupach etnicznych, prawdopodobnie ze względu na większą częstość występowania nadciśnienia tętniczego z niską aktywnością reninową osocza w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.</p> <p><i>Kaszel</i></p> <p>Opisywano występowanie kaszlu w trakcie stosowania inhibitorów ACE. Charakterystyczne jest, że kaszel jest nieproduktywny, uporczywy i ustępuje po zaprzestaniu leczenia. Kaszel wywołany inhibitorami ACE powinien być brany pod uwagę w procesie diagnostyki różnicowej kaszlu.</p> <p><i>Substancje pomocnicze:</i></p> <p><i>Laktoza</i></p> <p>Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub brakiem laktazy nie powinni przyjmować tego produktu .</p> <p><i>Sód</i></p> <p>Ten produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.</p>
	<p>W grupie pacjentów z silną aktywnością układu renina–angiotensyna–aldosteron może dojść do nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. W tej grupie pacjentów zalecane jest rozpoczynanie od dawki 1,25 mg i rozpoczynanie leczenia pod nadzorem lekarskim.</p>

Tabela 27. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN –antagoniści angiotensyny – walsartan + amlodypina (*ChPL Avasart Plus 2017*).

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN –antagoniści angiotensyny – walsartan + amlodypina	
Zagadnienia rejestracyjne	<p>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p> <p>POLFARMEX S.A. ul. Józefów 9 99-300 Kutno Tel. 24 357-44-44</p>

## Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN –antagoniści angiotensyny – walsartan + amlodypina

<b>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</b>	Avasart Plus, 5 mg + 80 mg, tabletki powlekane Pozwolenie nr 24212 Avasart Plus, 5 mg + 160 mg, tabletki powlekane Pozwolenie nr 24213 Avasart Plus, 10 mg + 160 mg, tabletki powlekane Pozwolenie nr 24214
<b>Daty</b>	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 21.08.2017 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 23.11.2017 r.
<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	leki działające na układ renina-angiotensyna; preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II i antagonistów wapnia
<b>Kod ATC</b>	C09DB01
<b>Dostępne preparaty</b>	Avasart Plus, 5 mg + 80 mg, tabletki powlekane Avasart Plus, 5 mg + 160 mg, tabletki powlekane Avasart Plus, 10 mg + 160 mg, tabletki powlekane
<b>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</b>	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b> Produkt leczniczy Avasart Plus zawiera dwie substancje o działaniu przeciwnadciśnieniowym, o uzupełniających się mechanizmach kontrolowania ciśnienia tętniczego u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym: amlodypinę należącą do grupy antagonistów wapnia oraz walsartan należący do grupy antagonistów angiotensyny II. Skojarzenie tych substancji wykazuje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe, obniżając ciśnienie tętnicze w większym stopniu niż każdy ze składników osobno.</p> <p><u>Amlodypina+Walsartan</u> Skojarzenie amlodypiny i walsartanu powoduje zależne od dawki addytywne obniżenie ciśnienia tętniczego w całym zakresie dawek terapeutycznych. Przeciwnadciśnieniowe działanie pojedynczej dawki leku złożonego utrzymuje się przez 24 godziny.</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b> <u>Liniowość</u> Amlodypina i walsartan charakteryzują się liniową farmakokinetyką. Amlodypina + walsartan Po doustnym podaniu produktu złożonego, maksymalne stężenie walsartanu i amlodypiny w osoczu osiągnane jest po, odpowiednio, 3 i 6-8 godzinach. Szybkość i stopień wchłaniania produktu złożonego odpowiadają biodostępności walsartanu i amlodypiny podawanych w oddzielnych tabletkach.</p> <p><u>Amlodypina</u> <u>Wchłanianie</u> Po podaniu doustnym samej amlodypiny w dawkach terapeutycznych, maksymalne stężenie w osoczu osiągnane jest po 6-12 godzinach. Obliczono, że bezwzględna biodostępność wynosi od 64% do 80%. Spożycie pokarmu nie wpływa na biodostępność amlodypiny. <u>Dystrybucja</u> Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania in vitro z zastosowaniem amlodypiny wykazały, że około 97,5% leku we krwi związane jest z białkami osocza. <u>Metabolizm</u> Amlodypina jest w znacznym stopniu (około 90%) metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów. <u>Eliminacja</u> Eliminacja amlodypiny z osocza przebiega dwufazowo, z końcowym okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym około 30 do 50 godzin. Stężenie w osoczu w stanie równowagi dynamicznej jest osiągnane w przypadku stałego podawania po 7-8 dniach. 10% substancji macierzystej i 60% metabolitów jest wydalane z moczem.</p>

### Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN –antagoniści angiotensyny – walsartan + amlodypina

#### **Walsartan**

**Wchłanianie** Po podaniu doustnym samego walsartanu maksymalne stężenia w osoczu osiągane są po 2-4 godzinach. Średnia bezwzględna biodostępność wynosi 23%. Pokarm zmniejsza narażenie (mierzone jako AUC) na walsartan o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu (Cmax) o około 50%, chociaż od około 8 godzin po podaniu stężenie walsartanu w osoczu jest podobne u osób po posiłku i u pacjentów na czczo. Ze zmniejszeniem wartości AUC nie następuje jednak klinicznie istotne osłabienie działania terapeutycznego, dlatego walsartan można podawać zarówno z pokarmem, jak i bez.

**Dystrybucja** Objętość dystrybucji walsartanu w stanie stacjonarnym po podaniu doustnym wynosi około 17 litrów, co wskazuje, że nie podlega on znacznej dystrybucji do tkanek. Walsartan w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (94-97%), głównie z albuminami surowicy.

**Metabolizm** Walsartan nie podlega znacznemu metabolizmowi, gdyż w postaci metabolitów stwierdza się tylko około 20% dawki. W osoczu zidentyfikowano małe stężenia hydroksymetabolitu (mniej niż 10% AUC walsartanu). Metabolit ten jest nieaktywny farmakologicznie.

**Eliminacja** Walsartan charakteryzuje się wielowykładniczą kinetyką rozpadu ( $t_{1/2\alpha}$  <1 godziny i  $t_{1/2\beta}$  około 9 godzin). Walsartan wydalany jest przede wszystkim z kałem (około 83% dawki) i w moczu (około 13% dawki), głównie w postaci niezmienionej. Po podaniu doustnym klirens osoczowy walsartanu wynosi około 2 l/h, a klirens nerkowy 0,62 l/h (około 30% klirensu całkowitego). Okres półtrwania walsartanu wynosi 6 godzin.

#### **Szczególne grupy pacjentów**

**Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)** Brak danych farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży.

**Osoby w podeszłym wieku (w wieku 65 lat lub starsze)** Czas do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u pacjentów młodych, jak i u pacjentów w podeszłym wieku. U pacjentów w podeszłym wieku klirens amlodypiny ma tendencję do zmniejszania się, co powoduje zwiększenie pola pod krzywą (AUC) i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. Średnia wartość ogólnoustrojowego AUC dla walsartanu jest większa o 70% u osób w podeszłym wieku niż u młodych pacjentów, dlatego podczas zwiększania dawki należy zachować ostrożności.

**Zaburzenia czynności nerek** Zaburzenia czynności nerek nie wpływają znacząco na farmakokinetykę amlodypiny. Zgodnie z oczekiwaniami wobec substancji, której klirens nerkowy wynosi tylko 30% całkowitego klirensu osoczowego, nie odnotowano korelacji między czynnością nerek a całkowitym narażeniem na walsartan.

**Zaburzenia czynności wątroby** Dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, co powoduje zwiększenie wartości AUC o około 40-60%. U pacjentów z łagodną do umiarkowanej przewlekłą chorobą wątroby narażenie (mierzone jako AUC) na walsartan jest dwukrotnie większe niż u zdrowych ochotników (dobranych według wieku, płci i masy ciała). Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobą wątroby.

#### **Wskazanie**

- Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego. Produkt leczniczy Avasart Plus jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii amlodypiną lub walsartanem.

#### **Dawkowanie**

Zalecaną dawką produktu leczniczego Avasart Plus jest 1 tabletki na dobę. Produkt leczniczy Avasart Plus o mocy 5 mg + 80 mg można stosować u pacjentów, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii amlodypiną w dawce 5 mg lub walsartanem w dawce 80 mg. Produkt leczniczy Avasart Plus o mocy 5 mg + 160 mg można stosować u pacjentów, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii amlodypiną w dawce 5 mg lub walsartanem w dawce 160 mg. Produkt leczniczy Avasart Plus o mocy 10 mg + 160 mg można stosować u pacjentów, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii amlodypiną w dawce 10 mg lub walsartanem w dawce 160 mg albo podczas stosowania produktu Avasart Plus o mocy 5 mg + 160 mg. Produkt leczniczy Avasart Plus można podawać podczas posiłku lub niezależnie od posiłków. Przed zastosowaniem produktu złożonego, zaleca się oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych składników (tj. amlodypiny i walsartanu). Jeśli jest to uzasadnione klinicznie, można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na stosowanie produktu złożonego. Dla wygody pacjentów przyjmujących walsartan i amlodypinę w oddzielnych tabletkach lub kapsułkach, można zastosować u nich produkt leczniczy Avasart Plus zawierający te same dawki składników.

*Zaburzenia czynności nerek*

### Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN –antagoniści angiotensyny – walsartan + amlodypina

Brak danych klinicznych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek modyfikacja dawkowania nie jest konieczna. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek wskazane jest kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie produktu leczniczego Avasart Plus u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 ChPL). Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Avasart Plus u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub obturacyjnymi zaburzeniami dróg żółciowych (patrz punkt 4.4 ChPL). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez zastoju żółci maksymalna zalecana dawka walsartanu wynosi 80 mg. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.1 ChPL), u których rozważa się zmianę leczenia na amlodypinę lub produkt leczniczy Avasart Plus, należy zastosować najmniejszą dostępną dawkę amlodypiny w monoterapii lub jako składnika złożonego produktu leczniczego.

#### Osoby w podeszłym wieku (w wieku 65 lat lub starsze)

U osób w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki. U osób w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym (patrz punkt 4.1), u których rozważa się zmianę leczenia na amlodypinę lub produkt leczniczy Avasart Plus, należy zastosować najmniejszą dostępną dawkę amlodypiny w monoterapii lub jako składnika złożonego produktu leczniczego.

#### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Avasart Plus u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

#### Sposób podawania

Podanie doustne. Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Avasart Plus popijając odpowiednią ilością wody.

- Nadwrażliwość na substancje czynne, pochodne dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa wątroby lub zastój żółci.
- Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (GFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), patrz punkty 4.5 i 5.1 ChPL.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6 ChPL).
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze. Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny).
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. kardiomiopatia przerostowa zawężająca i zwężenie zastawki aorty dużego stopnia).
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po ostrym zawale mięśnia sercowego

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym

#### Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRA) podczas ciąży. Z wyjątkiem przypadków wymagających leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W razie stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie AIIRA i, jeśli jest to wskazane, rozpocząć alternatywne leczenie.

#### Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

W badaniach kontrolowanych placebo obserwowano znaczne niedociśnienie tętnicze u 0,4% pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem, leczonych produktem złożonym zawierającym amlodypinę i walsartan. U pacjentów z pobudzeniem układu renina-angiotensyna (takich jak pacjenci odwodnieni i (lub) z niedoborem sodu, otrzymujący duże dawki leków moczopędnych), którzy otrzymują AIIRA, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Zaleca się wyrównanie tych niedoborów przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Avasart Plus lub ścisły nadzór medyczny na początku leczenia. Jeśli podczas stosowania produktu leczniczego Avasart Plus wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach i, jeśli jest to konieczne, podać fizjologiczny roztwór soli we wlewie dożylnym. Leczenie można kontynuować po ustabilizowaniu ciśnienia krwi.

#### Przeciwwskazania

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania



### Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN –antagoniści angiotensyny – walsartan + amlodypina

#### Hiperkaliemia

Podczas jednoczesnego stosowania z suplementami potasu, lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas lub innymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie potasu (heparyny, itp.) należy zachować ostrożność i często kontrolować stężenie potasu.

#### Zwężenie tętnicy nerkowej

Produkt leczniczy Avasart Plus należy stosować ostrożnie w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej albo ze zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki ze względu na możliwość zwiększenia stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy.

#### Przeszczepienie nerki

Brak dotychczas doświadczenia dotyczącego bezpieczeństwa stosowania amlodypiny z walsartanem u pacjentów po niedawno przebyłym przeszczepieniu nerki.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Walsartan jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z żółcią. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony, a wartości AUC zwiększone. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. Należy zachować szczególną ostrożność podając produkt leczniczy Avasart Plus pacjentom z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby lub zaburzeniami drożności dróg żółciowych. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez zastoju żółci maksymalna zalecana dawka walsartanu wynosi 80 mg.

#### Zaburzenia czynności nerek

Modyfikacja dawkowania produktu leczniczego Avasart Plus u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (GFR >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nie jest konieczna. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny.

#### Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie powinni być leczeni antagonistą angiotensyny II, walsartanem, gdyż na czynność ich układu renina-angiotensyna ma wpływ choroba podstawowa.

#### Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych walsartanem opisywano obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni, powodujący niedrożność dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka. U niektórych z tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy wystąpił wcześniej po zastosowaniu innych produktów leczniczych, w tym inhibitorów ACE. Jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk naczynioruchowy, należy natychmiast odstawić produkt leczniczy Avasart Plus i nigdy nie stosować go ponownie.

#### Niewydolność serca/ stan po zawale mięśnia sercowego

Na skutek zahamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron, u osób podatnych mogą wystąpić zaburzenia czynności nerek. U pacjentów z ciężką niewydolnością serca, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, leczenie inhibitorami ACE i antagonistami receptora angiotensyny powodowało oligurię i (lub) postępującą azotemię, a w rzadkich przypadkach ostrą niewydolność nerek i (lub) zgon pacjenta. Podobne skutki obserwowano w odniesieniu do walsartanu. Ocena stanu pacjentów z niewydolnością serca lub po przebyłym zawale mięśnia sercowego powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek. W długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo (PRAISE-2), dotyczącym stosowania amlodypiny u pacjentów z niewydolnością serca klasy III i IV wg NYHA o etiologii innej niż niedokrwienna, w grupie otrzymującej amlodypinę częściej obserwowano obrzęk płuc, chociaż nie stwierdzono istotnych różnic w częstości zaostrzenia niewydolności serca w porównaniu do grupy placebo. U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca należy zachować ostrożność podczas stosowania antagonistów wapnia, w tym amlodypiny, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu.

#### Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej

### Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN –antagoniści angiotensyny – walsartan + amlodypina

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	<p>Tak jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, szczególna ostrożność jest wskazana u pacjentów ze zwężeniem zastawki dwudzielnej lub zastawki aorty (poza zwężeniem dużego stopnia, co stanowi przeciwwskazanie).</p> <p><b>Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)</b> Dowodzono, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii i pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). Dlatego nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu RAA przez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu. Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II. Nie badano stosowania produktu złożonego (amlodypina + walsartan) w żadnej innej grupie pacjentów, poza pacjentami z nadciśnieniem.</p>
--	---

Tabela 28. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN –antagoniści wapnia – pochodne dihydropirydyny – amlodypina (ChPL Agen 2022).

### Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – antagoniści wapnia- pochodne dihydropirydyny – amlodypina

Zagadnienia rejestracyjne	<p>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p> <p>Zentiva k.s., Dolní Mecholupy, U kabelovny 130, 102 37 Praga 10, Republika Czeska.</p>
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	<p>Pozwolenie nr 10989 (Agen 5), 10990 (Agen 10).</p>
Daty	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 kwietnia 2004 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 lutego 2014 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego: 2022.08.01</p>
Grupa farmakoterapeutyczna	<p>Antagoniści wapnia, wybiórczy antagoniści wapnia o dominującym działaniu naczyniowym</p>

Jardiance (empagliflozyna)

u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek

### Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – antagoniści wapnia- pochodne dihydropirydyny – amlodypina

Kod ATC	C08CA01
Dostępne preparaty	Agen 5, 5 mg, tabletki Agen 10, 10 mg, tabletki
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p>Amlodypina jest antagonistą napływu jonów wapnia, należącym do grupy dihydropirydyny (powolny inhibitor kanału wapniowego lub antagonistą jonów wapniowych) i hamuje przezłonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń. Mechanizm działania obniżającego ciśnienie amlodypiny wynika bezpośrednio z jej działania zmniejszającego napięcie mięśni gładkich ścian naczyń krwionośnych. Dokładny mechanizm łagodzenia objawów dławicy piersiowej podczas stosowania amlodypiny nie został do tej pory w pełni określony. Wiadomo jednak, że amlodypina zmniejsza niedotlenienie mięśnia sercowego poprzez dwa mechanizmy:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Amlodypina rozszerza tętniczki przedwłosowate i w ten sposób zmniejsza opór obwodowy (obciążenie następcze). Ponieważ częstość skurczów serca pozostaje niezmienną, działanie to zmniejsza zużycie energii przez mięsień sercowy i jego zapotrzebowanie na tlen.</li> <li>2. Mechanizm działania amlodypiny obejmuje także prawdopodobnie rozszerzenie dużych tętnic i tętniczek wieńcowych, zarówno w obszarach niezmiennych, jak i zmienionych wskutek niedokrwienia. Zwiększa to zaopatrzenie w tlen u pacjentów ze skurczem naczyń wieńcowych (dławica piersiowa Prinzmetal).</li> </ol> <p>U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym podawanie produktu leczniczego raz na dobę powoduje klinicznie znamienne obniżenie ciśnienia tętniczego zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej, przez cały 24-godzinny okres obserwacji. Z uwagi na powolny początek działania po podaniu amlodypiny nie obserwuje się gwałtownego obniżenia ciśnienia tętniczego. U pacjentów z dławicą piersiową podanie amlodypiny w jednej dawce dobowej wydłuża czas możliwego do wykonania wysiłku fizycznego, czas do wystąpienia bólu dławicowego oraz czas do obniżenia o 1 mm odcinka ST. Zmniejsza zarówno częstość występowania napadów dławicowych, jak i zapotrzebowanie na glicerolu triazotan. Nie stwierdzono, aby amlodypina powodowała jakiegokolwiek niekorzystne działania metaboliczne ani zmieniała profil lipidowy osocza. Amlodypinę można stosować u pacjentów z astmą, cukrzycą i dną moczanową.</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p><u>Wchłanianie, dystrybucja, wiązanie przez białka surowicy</u> Po podaniu doustnym dawek terapeutycznych amlodypina jest dobrze wchłaniana, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 6 do 12 godzin po podaniu. Całkowitą biodostępność amlodypiny ocenia się na 64- 80%. Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania in vitro wykazały, że w przybliżeniu 97,5% krążącej we krwi amlodypiny wiąże się z białkami osocza. Biodostępność amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu.</p> <p><u>Metabolizm i eliminacja</u> Okres półtrwania amlodypiny w końcowej fazie eliminacji wynosi 35 do 50 godzin, co umożliwia dawkowanie raz na dobę. Amlodypina jest metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów. Około 10% amlodypiny jest wydalane z moczem w postaci niezminionej, zaś 60% jest wydalane tą samą drogą w postaci metabolitów.</p> <p><u>Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby</u> Dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z niewydolnością wątroby mają zmniejszony klirens amlodypiny, czego wynikiem jest dłuższy okres półtrwania oraz zwiększenie AUC o około 40 – 60%.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u> Czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów młodszych. U pacjentów w podeszłym wieku wraz ze zmniejszaniem się klirensu kreatyniny, zwiększa się pole powierzchni pod krzywą stężenia leku w czasie i wydłuża się okres półtrwania w fazie eliminacji. U pacjentów z zastoiną niewydolnością serca pole powierzchni pod krzywą stężenia leku w czasie i okres półtrwania w fazie eliminacji zwiększały się odpowiednio do wieku.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p>

### Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – antagoniści wapnia- pochodne dihydropirydyny – amlodypina

Wskazanie	<p>Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne w populacji 74 dzieci w wieku od 12 miesięcy do 17 lat z nadciśnieniem tętniczym (w tym 34 pacjentów w wieku 6-12 lat i 28 pacjentów w wieku 13-17 lat) przyjmujących amlodypinę w dawce od 1,25 do 20 mg raz lub dwa razy na dobę. U dzieci w wieku 6- 12 lat i młodzieży w wieku 13-17 lat średni klirens całkowity (CL/F) wynosił odpowiednio 22,5 i 27,4 l/h u chłopców i odpowiednio 16,4 i 21,3 l/h u dziewcząt. Obserwowano dużą zmienność osobniczą badanych parametrów. Dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 6 lat są ograniczone.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadciśnienie tętnicze</li> <li>• Przewlekła, stabilna dławica piersiowa</li> <li>• Naczynioskurczowa dławica piersiowa (typu Prinzmetala)</li> </ul>
Dawkowanie i sposób podawania	<p><b>Dawkowanie</b></p> <p><b>Dorośli</b></p> <p>W leczeniu zarówno nadciśnienia tętniczego, jak i dławicy piersiowej, dawka początkowa wynosi zazwyczaj 5 mg amlodypiny raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do dawki maksymalnej 10 mg raz na dobę w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym produkt leczniczy Agen stosowano jednocześnie z tiazydowymi lekami moczopędnymi, lekami alfa-adrenolitycznymi, lekami beta-adrenolitycznymi oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny. U pacjentów z dławicą piersiową produkt leczniczy Agen może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwdławicowymi u pacjentów z dławicą oporną na azotany i (lub) odpowiednie dawki leków blokujących receptory beta-adrenergiczne. Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Agen w przypadku jednoczesnego leczenia tiazydowymi lekami moczopędnymi, lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne i inhibitorami konwertazy angiotensyny.</p> <p><b>Szczególne grupy pacjentów</b></p> <p><b>Pacjenci w podeszłym wieku</b></p> <p>Amlodypina stosowana w takich samych dawkach jest jednakowo dobrze tolerowana przez pacjentów w wieku podeszłym, jak i pacjentów młodszych. U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się zwykły schemat dawkowania, jednak należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL).</p> <p><b>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</b></p> <p>Nie ustalono zaleceń odnośnie dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Dostosowując dawkę amlodypiny należy zachować ostrożność, a leczenie należy rozpocząć od najmniejszej dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL). Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki amlodypiny w ciężkich zaburzeniach czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby podawanie amlodypiny należy rozpocząć od najmniejszej dawki, a następnie stopniowo ją zwiększać.</p> <p><b>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</b></p> <p>Zmiany stężenia amlodypiny w surowicy nie są skorelowane ze stopniem zaburzeń czynności nerek, dlatego nie ma konieczności modyfikacji dawki leku. Amlodypina nie jest eliminowana z organizmu podczas dializy.</p> <p><b>Dzieci i młodzież</b></p> <p><i>Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat z nadciśnieniem tętniczym</i></p> <p>Zalecana doustna dawka początkowa u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat wynosi 2,5 mg raz na dobę. Dawka może zostać zwiększona do 5 mg raz na dobę, jeśli po 4 tygodniach stosowania nie uzyskano pożądanego ciśnienia tętniczego. Dawki większe niż 5 mg nie były badane u dzieci i młodzieży (patrz punkty 5.1 i 5.2 ChPL).</p> <p><i>Dzieci w wieku poniżej 6 lat</i></p>

### Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – antagoniści wapnia- pochodne dihydropirydyny – amlodypina

Przeciwwskazania	<p>Brak dostępnych danych.</p> <p><b>Sposób podawania</b> Tabletki do podawania doustnego.</p> <p>Stosowanie amlodypiny jest przeciwwskazane u pacjentów z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nadwrażliwością na pochodne dihydropirydyny, amlodypinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL,</li> <li>• ciężkim niedociśnieniem,</li> <li>• wstrząsem (w tym wstrząsem kardiogenym),</li> <li>• zwężeniem drogi odpływu z lewej komory (np. znacznego stopnia zwężenie zastawki aorty),</li> <li>• hemodynamicznie niestabilną niewydolnością serca po przebyłym ostrym zawale mięśnia sercowego.</li> </ul> <p>Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><b>Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca</b> Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością serca. W długoterminowym badaniu, kontrolowanym placebo, z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (III i IV klasa według NYHA), w grupie pacjentów leczonych amlodypiną odnotowano większą częstość występowania obrzęku płuc w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących placebo (patrz punkt 5.1 ChPL). Leki z grupy antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy ostrożnie stosować u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.</p> <p><b>Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby</b> U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wartości AUC są zwiększone, a okres półtrwania amlodypiny wydłuża się. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. Stosowanie amlodypiny należy rozpocząć od możliwie najmniejszej dawki. Należy zachować ostrożność zarówno podczas rozpoczynania leczenia, jak również podczas zwiększania dawki amlodypiny. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy stopniowo zwiększać dawkę oraz zapewnić odpowiednią kontrolę.</p> <p><b>Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku</b> U pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki (patrz punkty 4.2 i 5.2 ChPL).</p> <p><b>Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek</b> U pacjentów z niewydolnością nerek amlodypina może być stosowana w standardowych dawkach. Stopień niewydolności nerek nie wpływa na zmianę stężenia amlodypiny w osoczu. Amlodypina nie jest usuwana z organizmu podczas dializy.</p> <p><b>Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych</b> Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkie, to znaczy, produkt uznaje się za „wolny od sodu”.</p>
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	-

Tabela 29. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN –antagoniści wapnia – pochodne fenyloalkiloaminy – werapamil (*ChPL Staveran 120 2021*).

Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – antagoniści wapnia- pochodne fenyloalkiloaminy – werapamil	
<b>Zagadnienia rejestracyjne</b>	<p><b>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b> Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. ul. Peplińska 19, 83-200 Starogard Gdański</p> <p><b>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</b> Staveran 40: Pozwolenie nr R/0452 Staveran 80: Pozwolenie nr R/0453 Staveran 120: Pozwolenie nr R/0454</p>
<b>Daty</b>	<p>Staveran 40: Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.05.1990 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.08.2013 r.</p> <p>Staveran 80: Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.04.1990 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.08.2013 r.</p> <p>Staveran 120: Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.07.1990 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.08.2013 r.</p> <p>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 2021-03-30</p>
<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	wybiórczy antagoniści wapnia o bezpośrednim działaniu nasercowym
<b>Kod ATC</b>	C08DA01
<b>Dostępne preparaty</b>	STAVERAN 40, 40 mg, tabletki powlekane STAVERAN 80, 80 mg, tabletki powlekane STAVERAN 120, 120 mg, tabletki powlekane
<b>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</b>	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p><b>Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne</b> Werapamil hamuje przechodzenie jonów wapnia (i być może jonów sodu) przez wolne kanały do wnętrza zdolnych do rozprowadzania impulsów elektrycznych i kurczliwych komórek mięśnia sercowego oraz komórek mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych. Jak się wydaje, przeciwarytmiczne działanie werapamilu wynika z jego działania na wolny kanał w komórkach układu</p>

### Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – antagoniści wapnia- pochodne fenyloalkiloaminy – werapamil

przewodzącego serca. Generowanie sygnałów elektrycznych przez węzły: zatokowo-przedsionkowy i przedsionkowokomorowy zależy, w istotnym stopniu, od napływu wapnia przez wolny kanał. Hamując ten napływ, werapamil zwalnia przewodzenie przedsionkowo-komorowe i wydłuża czas trwania efektywnego okresu refrakcji w węzle przedsionkowo-komorowym w sposób powiązany z częstością pracy serca. Powoduje to zmniejszenie częstości pracy (skurczów) komór u pacjentów z trzepotaniem przedsionków i (lub) migotaniem przedsionków. Przerywając pobudzenie nawrotne w węzle przedsionkowo-komorowym, werapamil może przywrócić prawidłowy rytm zatokowy u pacjentów z napadowymi częstoskurczami nadkomorowymi (ang. *paroxysmal supraventricular tachycardias*, PSVT). Werapamil nie wywiera działania na przewodzenie dodatkowymi drogami.

#### **Właściwości farmakokinetyczne**

Werapamilu chlorowodorek jest mieszaniną racemiczną składającą się z enancjomeru R i enancjomeru S. Werapamil jest w znacznym stopniu metabolizowany. Norwerapamil jest jednym z 12 metabolitów stwierdzonych w moczu, ma 10 do 20% działania farmakologicznego werapamilu i stanowi 6% ilości wydalanego produktu leczniczego. W stanie stacjonarnym stężenia norwerapamilu i werapamilu są podobne. Stan stacjonarny po wielokrotnym podaniu dawki raz na dobę osiągnany jest po trzech-czterech dniach.

#### **Wchłanianie**

Po podaniu doustnym więcej niż 90% werapamilu szybko wchłania się z jelita cienkiego. Średnia układowa biodostępność niezmienionego związku po podaniu pojedynczej dawki werapamilu o niemodyfikowanym uwalnianiu wynosi 22%, a werapamilu o przedłużonym uwalnianiu - około 33%, w wyniku znacznego stopnia efektu pierwszego przejścia przez wątrobę. Biodostępność jest około 2 razy większa podczas podawania dawek wielokrotnych. Maksymalne stężenie w osoczu obserwuje się po 1-2 godzinach po podaniu dawki produktu leczniczego o niemodyfikowanym uwalnianiu oraz po 4-5 godzinach po podaniu produktu o przedłużonym uwalnianiu. Maksymalne stężenie norwerapamilu w osoczu obserwuje się po 1 godzinie i po 5 godzinach po podaniu odpowiednio produktu o niemodyfikowanym uwalnianiu i produktu o przedłużonym uwalnianiu. Pokarm nie ma wpływu na biodostępność werapamilu.

#### **Dystrybucja**

Werapamil ulega szerokiej dystrybucji w tkankach organizmu, a objętość dystrybucji wynosi od 1,8 do 6,8 l/kg mc. u zdrowych osób. Werapamil wiąże się z białkami osocza w około 90%.

#### **Metabolizm**

Werapamil jest w znacznym stopniu metabolizowany. Badania metaboliczne in vitro wykazują, że werapamil jest metabolizowany przy udziale izoenzymów cytochromu P450: CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C18. U zdrowych ludzi, podany doustnie werapamilu chlorowodorek jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. Zidentyfikowano dwanaście metabolitów, większość w zaledwie śladowych ilościach. Główne metabolity zidentyfikowano w rozmaitych N- i O-dealkilowanych produktach werapamilu. Spośród tych metabolitów tylko norwerapamil ma znaczące działanie farmakologiczne (około 20% działania leku macierzystego), co stwierdzono w badaniach u psów.

#### **Eliminacja**

Po podaniu doustnym okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi trzy do siedmiu godzin. Około 50% podanej dawki wydalane jest przez nerki w ciągu 24 godzin, a 70%- w ciągu pięciu dni. Z kałem wydalane jest do 16% podanej dawki. Około 3 do 4% produktu leczniczego wydalane jest przez nerki w postaci niezmienionej. Całkowity klirens werapamilu ma nieomal tę samą wartość co objętość krwi przepływającej przez wątrobę, w przybliżeniu jeden l/h/kg mc. (zakres: 0,7-1,3 l/h/kg mc.).

#### **Specjalne populacje**

##### ***Dzieci i młodzież.***

Dostępne dane dotyczące farmakokinetyki u dzieci i młodzieży są ograniczone. Wydaje się, że stężenia w stanie stacjonarnym po podaniu doustnym u dzieci i młodzieży są nieco niższe w porównaniu do obserwowanych u dorosłych.

##### ***Osoby w podeszłym wieku.***

### Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – antagoniści wapnia- pochodne fenyloalkiloaminy – werapamil

Starzenie się organizmu może wpływać na farmakokinetykę werapamilu podawanego pacjentom z nadciśnieniem. Okres półtrwania w fazie eliminacji może być wydłużony u pacjentów w podeszłym wieku. Stwierdzono, że działanie hipotensyjne werapamilu nie jest zależne od wieku pacjenta.

#### **Niewydolność nerek.**

Zaburzenie czynności nerek nie ma wpływu na farmakokinetykę werapamilu, jak to wykazano w badaniach porównawczych u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i osób z prawidłową czynnością nerek. Werapamilu i norwerapamilu nie można w istotnym stopniu usunąć drogą hemodializy.

#### **Niewydolność wątroby.**

Okres półtrwania werapamilu jest wydłużony u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ze względu na mniejszy klirens po podaniu doustnym i większą objętość dystrybucji.

Staveran jest wskazany do stosowania u dorosłych, dzieci i młodzieży:

- w leczeniu nadciśnienia tętniczego,
- w profilaktyce i leczeniu choroby wieńcowej, w tym:
  - przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej,
  - niestabilnej dławicy piersiowej,
  - dławicy Prinzmetala,
  - dławicy po zawale mięśnia sercowego bez niewydolności serca, gdy nie jest wskazane stosowanie leków  $\beta$ -adrenolitycznych,
- w leczeniu zaburzeń rytmu serca, takich jak:
  - napadowy częstoskurcz nadkomorowy, migotanie lub trzepotanie przedsionków z szybkim przewodzeniem przedsionkowo-komorowym (z wyjątkiem zespołu Wolffa-Parkinsona-White'a [WPW] lub zespołu Lowna-Ganonga-Levine'a [LGL]).

#### **Dawkowanie**

Dawkę werapamilu chlorowodorku należy dostosować indywidualnie w zależności od nasilenia choroby. Długoletnie doświadczenia kliniczne potwierdzają, że we wszystkich wskazaniach dobową dawkę wynosi zazwyczaj od 240 mg do 360 mg. Podczas długookresowego stosowania dawka dobową nie powinna przekraczać 480 mg, natomiast w leczeniu krótkookresowym można stosować większą dawkę. Czas stosowania produktu leczniczego jest nieograniczony. Po długim stosowaniu nie wolno gwałtownie odstawiać werapamilu chlorowodorku. Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki. Staveran 40 należy stosować u pacjentów, którzy mogą wykazać zadowalającą reakcję na małe dawki (np. pacjenci z niewydolnością wątroby lub w podeszłym wieku). U pacjentów wymagających większych dawek (np. 240 mg do 480 mg werapamilu chlorowodorku na dobę) należy stosować produkt leczniczy Staveran 80 lub Staveran 120.

#### ***Dorośli i młodzież o masie ciała ponad 50 kg***

Nadciśnienie: 120 mg do 480 mg na dobę w trzech dawkach podzielonych.

Choroba wieńcowa, napadowy częstoskurcz nadkomorowy, migotanie przedsionków i trzepotanie przedsionków: 120 mg do 480 mg na dobę w trzech lub czterech dawkach podzielonych.

#### **Specjalne populacje**

#### ***Dzieci i młodzież (wyłącznie w zaburzeniach rytmu serca)***

Wiek do 6 lat: 80 mg do 120 mg werapamilu chlorowodorku na dobę w dwóch lub trzech dawkach podzielonych.

Wiek od 6 do 14 lat: 80 mg do 360 mg werapamilu chlorowodorku na dobę w dwóch, trzech lub czterech dawkach podzielonych.

#### ***Zaburzenia czynności wątroby***

Wskazanie

Dawkowanie i sposób podawania



### Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – antagoniści wapnia- pochodne fenyloalkiloaminy – werapamil

	<p>U pacjentów z niewydolnością wątroby, metabolizm produktu jest w różnym stopniu zaburzony w zależności od stopnia niewydolności wątroby, co sprawia, że werapamilu chlorowoderek działa silniej i dłużej. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas określania dawki u pacjentów z niewydolnością wątroby i w początkowym okresie leczenia podawać małe dawki.</p> <p><b>Zaburzenia czynności nerek</b> Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punkcie 4.4 ChPL. Podczas stosowania werapamilu chlorowodorku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność i dokładnie monitorować stan pacjenta.</p> <p><b>Sposób podawania</b> Podanie doustne. Tabletki należy przyjmować w trakcie lub bezpośrednio po posiłku, z niewielką ilością płynu. Nie należy spożywać soku grejfrutowego</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na werapamilu chlorowoderek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.</li> <li>• Wstrząs kardiogeny.</li> <li>• Blok przedsionkowo-komorowy II° lub III° (z wyjątkiem pacjentów ze sprawnym stymulatorem serca).</li> <li>• Zespół chorego węzła zatokowego (z wyjątkiem pacjentów ze sprawnym stymulatorem serca).</li> <li>• Niewydolność serca ze zmniejszeniem frakcji wyrzutowej poniżej 35% oraz (lub) ciśnieniem zaklinowania w tętnicy płucnej powyżej 20 mmHg (jeśli nie jest wtórne do częstoskurczu nadkomorowego ustępującego po leczeniu werapamilem).</li> <li>• Migotanie/trzepotanie przedsionków z obecnością dodatkowej drogi przewodzenia (np. zespół Wolffa-Parkinsona-White'a [WPW], zespół Lowna-Ganonga-Levine'a [LGL]). W przypadku podania werapamilu chlorowodorku u tych pacjentów istnieje ryzyko wystąpienia tachyarytmii komorowej, w tym migotania komór.</li> <li>• Jednoczesne dożylnie stosowanie leków blokujących receptory beta-adrenergiczne (patrz także punkt 4.5 ChPL).</li> <li>• Jednoczesne stosowanie iwabradyny (patrz punkt 4.5 ChPL).</li> </ul> <p><b>Ostry zawał mięśnia sercowego</b> Stosować z zachowaniem ostrożności w ostrym zawał mięśnia sercowego powikłanym rzadkoskurczem, znacznym niedociśnieniem tętniczym lub zaburzeniami czynności lewej komory.</p>
<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<p><b>Blok serca/blok przedsionkowo-komorowy I°/rzadkoskurcz/asystolia</b> Werapamilu chlorowoderek działa na węzeł przedsionkowo-komorowy oraz węzeł zatokowo-przedsionkowy i wydłuża czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Należy stosować z zachowaniem ostrożności, ponieważ w przypadku wystąpienia bloku przedsionkowo-komorowego II° lub III° (przeciwwskazanie) lub jednowiązkowego, dwuwiązkowego lub trójwiązkowego bloku pęczka Hisa należy zaprzestać stosowania i, w razie potrzeby, wdrożyć odpowiednie leczenie. Werapamilu chlorowoderek działa na węzeł przedsionkowo-komorowy i węzeł zatokowo-przedsionkowy i w rzadkich przypadkach może powodować blok przedsionkowo-komorowy II° lub III°, rzadkoskurcz, a w skrajnych przypadkach - asystolię. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego, który występuje częściej u pacjentów w podeszłym wieku. Asystolia u pacjentów, u których nie występuje zespół chorego węzła zatokowego, jest zazwyczaj krótkotrwała (kilka sekund lub krócej) z samoistnym powrotem rytmu węzłowego lub prawidłowego rytmu zatokowego. Jeśli nie nastąpi to natychmiast, należy niezwłocznie zastosować odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8 ChPL).</p> <p><b>Leki przeciwarytmiczne, leki β-adrenolityczne</b> Wzajemne nasilenie działania na układ krążenia (blok przedsionkowo-komorowy wyższego stopnia, wyraźniejsze zwolnienie czynności serca, wywołanie niewydolności serca i nasilenie niedociśnienia tętniczego). U pacjenta otrzymującego jednocześnie tymolol w kroplach do oczu i werapamilu chlorowoderek doustnie zaobserwowano bezobjawowy rzadkoskurcz (36 skurczów na minutę) z wędrowaniem rozrusznika.</p> <p><b>Digoksyna</b> W przypadku jednoczesnego podawania werapamilu z digoksyną, należy zmniejszyć dawkę digoksyny.</p>
<p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p>	

### Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – antagoniści wapnia- pochodne fenyloalkiloaminy – werapamil

#### Niewydolność serca

Niewydolność serca u pacjentów z frakcją wyrzutową powyżej 35% należy wyrównać przed rozpoczęciem stosowania werapamilu i następnie przez cały czas stosować odpowiednie leczenie.

#### Niedociśnienie tętnicze

Werapamilu chlorowoderek podawany drogą dożylną często powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego poniżej wartości wyjściowych. Zazwyczaj takie zmniejszenie jest krótkotrwałe i bezobjawowe, choć może powodować zawroty głowy. 4 Należy zachować ostrożność podczas stosowania werapamilu chlorowodorku u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym I°, bradykardią (poniżej 50 uderzeń/min) i tachykardią komorową (QRS  $\geq 0,12$  s) oraz niedociśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe poniżej 90 mmHg).

**Inhibitory reduktazy hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A (statyny)**- patrz punkt 4.5 ChPL.

#### Zaburzenia przewodzenia nerwowo-mięśniowego

Werapamilu chlorowoderek należy stosować z zachowaniem ostrożności w obecności chorób powodujących zaburzenia przewodzenia nerwowo-mięśniowego [miastenia (myasthenia gravis), zespół Lamberta i Eatona, późne stadia dystrofii mięśniowej Duchenne'a].

#### Inne Specjalne populacje pacjentów

##### Zaburzenia czynności nerek

Chociaż w dobrej jakości badaniach porównawczych wykazano, że zaburzenia czynności nerek nie mają wpływu na farmakokinetykę werapamilu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, to kilka opisów przypadków sugeruje, że stosując werapamil u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność i dokładnie kontrolować stan pacjenta. Werapamilu nie można usunąć z ustroju drogą hemodializy.

##### Zaburzenia czynności wątroby

Zachować ostrożność stosując u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (również patrz zaburzenia czynności wątroby w punkcie 4.2 ChPL).

#### Informacje o substancjach pomocniczych

Produkty lecznicze Staveran 40, Staveran 80, Staveran 120 zawierają laktozę jednowodną. Produkty nie powinny być stosowane u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Produkt leczniczy Staveran 40 zawiera lak z żółcią pomarańczową (E110), produkt Staveran 80 zawiera żółć pomarańczową (E110), produkt Staveran 120 zawiera żółć chinolinową (E104). Te substancje pomocnicze mogą powodować reakcje alergiczne.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Tabela 30. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN –antagoniści wapnia – pochodne benzotiazepiny - diltiazem (*ChPL Oxycardil 60 2023*).

### Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – antagoniści wapnia- pochodne benzotiazepiny- diltiazem

Za-gad	Podmiot odpowiedzialny,	VEDIM Sp. z o.o. ul. Kruczkowskiego 8
--------	-------------------------	--

Jardiance (empagliflozyna)

u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek

### Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – antagoniści wapnia- pochodne benzotiazepiny- diltiazem

posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	00-380 Warszawa
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	R/1211
Daty	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6 grudnia 1996 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 października 2013 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 30.04.2023 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	wybiórczy antagoniści wapnia o bezpośrednim działaniu na serce, pochodne benzotiazepiny
Kod ATC	C 08 DB 01
Dostępne preparaty	Oxycardil 60, 60 mg, tabletki powlekane
	<b>Właściwości farmakodynamiczne</b> Diltiazemu chlorowodorek jest antagonistą wapnia. Substancje z tej grupy hamują napływ wapnia przez błony komórkowe. Jako antagonistą wapnia, diltiazem działa na mięśnie gładkie, w szczególności na mięśnie gładkie naczyń. Diltiazemu chlorowodorek powoduje zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego jako rezultat rozszerzenia naczyń, co z kolei prowadzi do zmniejszenia obciążenia następczego. Ostatecznie dochodzi do zmniejszenia ciśnienia tętniczego. Diltiazemu chlorowodorek, jako antagonistą wapnia, ma silne działanie na mięsień sercowy. W dawkach terapeutycznych diltiazem ma bezpośrednie ujemne działanie chronotropowe, hamuje więc odruchowe zwiększenie częstości akcji serca. Diltiazemu chlorowodorek zmniejsza szybkość przewodzenia bodźców pomiędzy przedsionkiem a komorą. Może także wykazywać ujemne działania izotropowe.
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<b>Właściwości farmakokinetyczne</b> Diltiazemu chlorowodorek jest wchłaniany z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym w 80- 90%. Maksymalne stężenia diltiazemu chlorowodoru w osoczu krwi występują po 3 – 8 4 godzinach po podaniu doustnym. Objętość dystrybucji diltiazemu chlorowodoru wynosi około 5 l/kg masy ciała. Wiązanie leku z białkami osocza wynosi 70- 85%, z czego 35- 40% jest związane z albuminami. Diltiazemu chlorowodorek jest prawie całkowicie metabolizowany w wątrobie - w znacznym stopniu podlega metabolizmowi podczas "pierwszego przejścia" przez wątrobę (dlatego dostępność układowa leku wynosi jedynie około 40%). Biotransformacja zachodzi z udziałem izoenzymu CYP 3A4 cytochromu P-450. Wykazano obecność następujących szlaków biotransformacji tego leku:- dezacetylacja do głównych metabolitów (N-dezmetylodiltiazemu oraz dezacetylodiltiazemu),- oksydacyjna O i N-demetylacja,- sprzęganie do metabolitów fenolowych. W porównaniu do diltiazemu, jego główne metabolity, N-dezmetylodiltiazem oraz dezacetylodiltiazem wykazują słabsze działanie farmakologiczne. Siła ich działania stanowi odpowiednio około 20% lub około 25%- 50% siły działania diltiazemu chlorowodoru. Inne metabolity nie są czynne farmakologicznie. W przypadku zaburzeń czynności wątroby należy spodziewać się opóźnienia metabolizmu diltiazemu chlorowodoru. Diltiazemu chlorowodorek jest wydalany przez nerki w około 70% w postaci skoniugowanych metabolitów i w około 4% w postaci niezmienionej, pozostała ilość jest wydalana ze stolcem. Średni okres półtrwania diltiazemu chlorowodoru wynosi 6 godzin. Może on wahać się od 2 do 11 godzin. Okres półtrwania diltiazemu może być wydłużony, szczególnie u pacjentów w wieku podeszłym lub z zaburzeniami czynności wątroby. Diltiazemu chlorowodorek oraz jego metabolit, dezacetylodiltiazem, mogą w niewielkim stopniu podlegać kumulacji w osoczu krwi w przypadku wielokrotnego podawania leku

### Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – antagoniści wapnia- pochodne benzotiazepiny- diltiazem

<p><b>Wskazanie</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Choroba niedokrwienna serca pod postacią:             <ul style="list-style-type: none"> <li>dusznicę bolesnej stabilnej,</li> <li>dusznicę bolesnej niestabilnej,</li> <li>dusznicę bolesnej naczynioskurczowej (postać Prinzmetala)</li> </ul> </li> <li>Nadciśnienie tętnicze.</li> </ul>
<p><b>Dawkowanie i sposób podawania</b></p>	<p><b>Dawkowanie</b> Poniższy schemat dawkowania zalecany jest u osób dorosłych.</p> <p><b>Choroba niedokrwienna serca</b> Trzy razy na dobę 1 tabletkę produktu Oxycardil 60 (co odpowiada 180 mg diltiazemu chlorowodorku na dobę). Dawka leku może być stopniowo zwiększona do 360 mg diltiazemu chlorowodorku na dobę. W przypadku długotrwałego leczenia z zadowalającym efektem klinicznym, zaleca się sprawdzanie, co 2-3 miesiące, czy możliwe jest zmniejszenie dawki leku.</p> <p><b>Nadciśnienie tętnicze</b> Trzy razy na dobę 1 tabletkę produktu Oxycardil 60 (co odpowiada 180 mg diltiazemu chlorowodorku na dobę). W zależności od odpowiedzi pacjenta na lek, dawka leku może być stopniowo zwiększona do maksymalnej dawki 360 mg diltiazemu chlorowodorku na dobę. W przypadku wystąpienia zadowalającego efektu hipotensyjnego, wskazane jest rozważenie zmniejszenia dawki diltiazemu chlorowodorku.</p> <p><b>Dzieci i młodzież</b> Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu w tej grupie wiekowej nie zostały ocenione.</p> <p><b>Sposób podawania</b> Tabletki należy przyjmować bez rozgryzania, przed posiłkami, popijając wystarczającą ilością płynu (np. jedna szklanka wody).</p> <p><b>Czas trwania leczenia</b> Leczenie produktem Oxycardil 60 jest z reguły długotrwałe. Przerwanie leczenia lub zmiana w dawkowaniu produktu powinna odbywać się wyłącznie pod nadzorem lekarza. Produkt Oxycardil 60 należy odstawiać powoli, jest to szczególnie ważne u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.</p>
<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<p>Produktu Oxycardil 60 nie należy stosować u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z nadwrażliwością na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1 ChPL,</li> <li>z zespołem chorego węzła zatokowego u pacjentów bez wszczepionego czynnego stymulatora komorowego,</li> <li>z blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia u chorych bez wszczepionego czynnego stymulatora komorowego,</li> <li>z ciężką bradykardią (mniej niż 40 uderzeń serca na minutę),</li> <li>z niewydolnością lewej komory serca z zastojem płucnym,</li> <li>przyjmujących jednocześnie dantrolen we wlewie dożylnym (patrz punkt 4.5 ChPL),</li> <li>przyjmujących jednocześnie iwabradynę (patrz punkt 4.5 ChPL),</li> <li>przyjmujących jednocześnie lomitapid (patrz punkt 4.5 ChPL).</li> </ul>
<p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p>	<p>W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory serca, bradykardią (ryzyko zaostrzenia) lub blokiem przedsionkowo-komorowym I stopnia, stwierdzonym w zapisie EKG (ryzyko zaostrzenia i, w rzadkich przypadkach, ryzyko wystąpienia bloku całkowitego) konieczna jest ścisła obserwacja. Zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek wtórnej do zmniejszenia perfuzji nerek u pacjentów z występującą chorobą serca, zwłaszcza z osłabioną czynnością lewej komory serca, ciężką bradykardią lub ciężkim niedociśnieniem. Zaleca się uważne monitorowanie czynności nerek. Przed zastosowaniem znieczulenia ogólnego należy poinformować anestezjologa o przyjmowaniu diltiazemu. Leki z grupy antagonistów wapnia mogą</p>

### Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – antagoniści wapnia- pochodne benzotiazepiny- diltiazem

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	<p>nasilać zaburzenia kurczliwości, przewodzenia i automatyzmu mięśnia sercowego, a także działanie rozszerzające naczynia krwionośne środków stosowanych do znieczulenia. U osób w podeszłym wieku i pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby może wystąpić zwiększenie stężenia diltiazemu w osoczu. Wszelkie stany stanowiące przeciwwskazanie do stosowania produktu leczniczego oraz wskazujące na konieczność podjęcia środków ostrożności dotyczących stosowania, należy starannie obserwować i ściśle monitorować; dotyczy to szczególnie kontrolowania częstości akcji serca na początku leczenia. Stosowanie leków z grupy antagonistów wapnia, takich jak diltiazem, może wiązać się ze zmianami nastroju, w tym depresją. Podobnie jak inni antagoniści wapnia, diltiazem hamuje motorykę przewodu pokarmowego, dlatego należy zachować szczególną ostrożność w przypadku stosowania produktu u pacjentów, u których istnieje ryzyko niedrożności jelit.</p>
	<p>Sacharoza: Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.</p>
	<p>Laktoza: Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.</p>
	<p>Oxycardil 60 musi być ostrożnie stosowany u pacjentów z zaburzeniami czynnością wątroby i (lub) nerek oraz u osób w podeszłym wieku.</p>

Tabela 31. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – leki wpływające na gospodarkę lipidową – inhibitory reduktazy HMG-CoA – rozuwastatyna (*ChPL Zahron 2019*).

### Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – leki wpływające na gospodarkę lipidową – inhibitory reduktazy HMG-CoA – rozuwastatyna

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Adamed Pharma S.A. Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A 05-152 Czosnów
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr 17342
	Daty	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.09.2010r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego: 05.06.2019 r.

Jardiance (empagliflozyna)

u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek

### Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – leki wpływające na gospodarkę lipidową – inhibitory reduktazy HMG-CoA – rozuwastatyna

<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	inhibitory reduktazy HMG-CoA
<b>Kod ATC</b>	C10AA07
<b>Dostępne preparaty</b>	Zahron, 10 mg, tabletki powlekane
<b>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</b>	<b>Właściwości farmakodynamiczne</b>
	<u>Mechanizm działania:</u> Rozuwastatyna jest wybiórczym i kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu decydującego o szybkości procesu przekształcającego 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzym A do mewalonianu, prekursora cholesterolu. Rozuwastatyna działa przede wszystkim w wątrobie, narządzie docelowym dla leków zmniejszających stężenie cholesterolu. Rozuwastatyna zwiększa ilość receptorów dla LDL na powierzchni komórek wątroby, co ułatwia wychwytywanie i katabolizm LDL, hamuje wytwarzanie VLDL w wątrobie, co prowadzi do zmniejszenia całkowitej ilości LDL i VLDL.
	<u>Działanie farmakodynamiczne:</u> Rozuwastatyna obniża stężenie zwiększonej frakcji LDL-cholesterolu, cholesterolu całkowitego i triglicerydów oraz zwiększa stężenie frakcji HDL-cholesterolu. Obniża także ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG i zwiększa ApoA-I (patrz tabela 3 w ChPL). Rozuwastatyna zmniejsza również stosunek LDL-C/HDL-C, całkowity C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C oraz ApoB/ApoA-I. Działanie lecznicze jest osiągnięte w ciągu 1 tygodnia od rozpoczęcia leczenia, a 90% maksymalnej odpowiedzi występuje w ciągu 2 tygodni. Pełna odpowiedź na leczenie występuje zazwyczaj w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się po tym czasie.
	<b>Właściwości farmakokinetyczne</b>
	<u>Wchłanianie</u> Po podaniu doustnym rozuwastatyna osiąga maksymalne stężenie w osoczu mniej więcej po 5 godzinach. Bezwzględna biodostępność wynosi około 20%.
<u>Dystrybucja</u> Rozuwastatyna jest w znacznym stopniu wychwytywana przez wątrobę, główne miejsce tworzenia cholesterolu i usuwania LDL-C. Objętość dystrybucji rozuwastatyny wynosi około 134 l. Rozuwastatyna wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminami, w około 90%.	
<u>Metabolizm</u> Rozuwastatyna jest metabolizowana w niewielkim stopniu (10%). W badaniach metabolizmu wykonanych in vitro z użyciem ludzkich hepatocytów wykazano, że rozuwastatyna ma małe powinowactwo do enzymów układu cytochromu P450. Głównym izoenzymem biorącym udział w metabolizmie rozuwastatyny jest CYP 2C9, w mniejszym stopniu, izoenzymy 2C19, 3A4 i 2D6. Głównymi wykrytymi metabolitami są pochodne N-demetylowane i laktonowe; metabolity Ndemetylowane są około 50% mniej aktywne niż rozuwastatyna, a metabolity w postaci laktonów uważa się za nieaktywne klinicznie. Rozuwastatyna hamuje ponad 90% aktywności reduktazy HGM-CoA.	
<u>Eliminacja</u> Około 90% rozuwastatyny jest wydalane w postaci niezmienionej z kałem (zarówno dawka wchłonięta, jak i nie wchłonięta). Pozostała część jest wydalana z moczem. Około 5% jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 19 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie zwiększa się, gdy podaje się większe dawki. Średni klirens osoczowy wynosi około 50 l/h (współczynnik odchylenia 21,7%). Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, wychwytywanie rozuwastatyny przez komórki wątroby odbywa się przez OATP-C- związek transportowy w błonie komórek wątroby. Jest to ważny związek w procesie eliminacji rozuwastatyny w wątrobie.	
<u>Liniowość</u> Ekspozycja ustrojowa na rozuwastatynę zwiększa się proporcjonalnie do dawki. Parametry farmakokinetyczne nie zmieniają się po wielokrotnym podaniu w ciągu doby.	
<b>Specjalne grupy pacjentów</b>	

### Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – leki wpływające na gospodarkę lipidową – inhibitory reduktazy HMG-CoA – rozuwastatyna

Wiek i płeć Nie stwierdzono klinicznie istotnej zależności właściwości farmakokinetycznych rozuwastatyny od wieku i płci.

Rasa U pacjentów rasy azjatyckiej (pochodzących z Japonii, Chin, Wietnamu i Korei) stwierdzono około 2-krotne zwiększenie powierzchni pola pod krzywą (AUC) w porównaniu z rasą kaukaską. U Hindusów występuje 1,3 krotne zwiększenie powierzchni pola pod krzywą i Cmax. Nie stwierdzono, jaki jest związek tych obserwacji z czynnikami środowiskowymi lub genetycznymi. Badania farmakokinetyczne u populacji kaukaskiej i czarnej nie wykazały różnic istotnych klinicznie.

Niewydolność nerek W badaniach u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o różnym nasileniu stwierdzono, że łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie wpływają na stężenie rozuwastatyny lub N-demetylowanych metabolitów w osoczu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl < 30 ml/min) stwierdzono 3-krotne zwiększenie stężenia preparatu w osoczu i 9-krotne zwiększenie stężenia Ndemetylowanych metabolitów w porównaniu z wartościami u zdrowych ochotników. U pacjentów poddawanych dializie stężenie rozuwastatyny w stanie stacjonarnym było mniej więcej o 50% większe niż u zdrowych ochotników.

Niewydolność wątroby U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o różnym nasileniu nie stwierdzono zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę u pacjentów z grupy z 7 punktami lub mniejszą liczbą punktów w skali Child-Pugh. Jednakże u dwóch pacjentów z grupy 8 i 9 punktów w skali Child-Pugh stwierdzono co najmniej 2-krotne zwiększenie ekspozycji w porównaniu z pacjentami z grup mających mniejszą liczbę punktów w skali ChildPugh. Nie ma danych dotyczących pacjentów z grupy powyżej 9 punktów w skali Child-Pugh.

- **Leczenie hipercholesterolemii**

Pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb) jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające.

Rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. afereza LDL), lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe.

- **Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym**

Zapobieganie dużym zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia takiego zdarzenia po raz pierwszy, razem z działaniami mającymi na celu redukcję pozostałych czynników ryzyka.

Zahron może być przyjmowany o każdej porze dnia z pokarmem lub bez pokarmu.

Leczenie hipercholesterolemii Zalecana dawka początkowa to 5 lub 10 mg, doustnie, raz na dobę, zarówno u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni innymi lekami z grupy statyn, jak i u leczonych innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA. W trakcie ustalania dawki początkowej należy wziąć pod uwagę stężenie cholesterolu u danego pacjenta oraz ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego w przyszłości, jak również ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz poniżej). Jeśli jest to konieczne, po 4 tygodniach leczenia dawkę można zwiększyć (patrz punkt 5.1 ChPL). Z powodu zwiększonej częstości występowania działań niepożądanych po podaniu dawki 40 mg w porównaniu ze stosowaniem mniejszych dawek (patrz punkt 4.8 ChPL), zwiększenie dawki do dawki maksymalnej 40 mg można rozważyć jedynie u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią, należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego (szczególnie pacjenci z rodzinną hipercholesterolemią), u których nie uzyskano spodziewanego celu terapii po zastosowaniu dawki 20 mg. Pacjenci leczeni dawką 40 mg powinni pozostawać pod rutynową kontrolą (patrz punkt 4.4 ChPL). Zaleca się, aby leczenie dawką 40 mg było prowadzone pod kontrolą specjalisty.

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym W badaniach nad zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych stosowano dawkę 20 mg na dobę (patrz punkt 5.1 ChPL).

Dzieci i młodzież Stosowanie leku u dzieci powinno być prowadzone przez specjalistę.

Wskazanie

Dawkowanie i sposób podawania

### Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – leki wpływające na gospodarkę lipidową – inhibitory reduktazy HMG-CoA – rozuwastatyna

Dzieci poniżej 10 lat Doświadczenie dotyczące stosowania rozuwastatyny u dzieci poniżej 10 lat jest ograniczone do niewielkiej liczby dzieci (w wieku pomiędzy 8 a 10 lat) z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Dlatego też produkt leczniczy Zahron nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 10 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku Zalecana dawka początkowa u pacjentów starszych niż 70 lat wynosi 5 mg (patrz punkt 4.4 ChPL).

Pacjenci z niewydolnością nerek Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min) wynosi 5 mg. Stosowanie dawki 40 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie produktu Zahron jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3 i punkt 5.2 ChPL).

Pacjenci z niewydolnością wątroby Nie stwierdzono zwiększenia ekspozycji ustrojowej na rozuwastatynę u pacjentów z 7 punktami lub mniejszą liczbą punktów w skali Child-Pugh. Jednakże u pacjentów z 8 lub 9 punktami w skali Child-Pugh obserwowano zwiększenie ekspozycji ustrojowej na rozuwastatynę (patrz punkt 5.2). U tych pacjentów należy rozważyć ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.4 ChPL). Nie ma danych dotyczących stosowania produktu u pacjentów z grupy powyżej 9 punktów w skali Child-Pugh. Stosowanie produktu Zahron jest przeciwwskazane u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3 ChPL).

Pacjenci różnych ras U pacjentów pochodzenia azjatyckiego stwierdzano zwiększoną ekspozycję ustrojową na rozuwastatynę (patrz punkt 4.3, punkt 4.4 i punkt 5.2 ChPL). U pacjentów pochodzenia azjatyckiego zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg. Stosowanie dawki 40 mg jest u tych pacjentów przeciwwskazane.

Polimorfizm genetyczny Znane są konkretne typy polimorfizmu genetycznego, które mogą prowadzić do zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkt 5.2 ChPL). U pacjentów, u których występuje tego typu polimorfizm zalecane jest stosowanie mniejszej dawki dobowej rozuwastatyny.

Pacjenci predysponowani do miopatii U pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii leczenie należy rozpoczynać od dawki 5 mg (patrz punkt 4.4 ChPL). Stosowanie dawki 40 mg jest przeciwwskazane u niektórych pacjentów z tej grupy (patrz punkt 4.3 ChPL).

Terapia współistniejąca Rozuwastatyna jest substratem dla różnych białek transportujących (np. OATP1B1 oraz BCRP). Ryzyko miopatii (w tym rhabdomyolizy) jest zwiększone, gdy rozuwastatyna jest podawana równocześnie z pewnymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie rozuwastatyny w osoczu z powodu interakcji z tymi białkami transportującymi (np. z cyklosporyną oraz niektórymi inhibitorami proteaz, w tym kombinacjami rytonawiru z atazanawirem, lopinawirem i (lub) typranawirem; patrz punkty 4.4 i 4.5 ChPL). Gdy jest to możliwe, należy rozważyć zastosowanie leków alternatywnych, a jeżeli konieczne, rozważyć czasowe leczenie produktem leczniczym Zahron. W sytuacjach, gdy stosowanie tych produktów leczniczych równocześnie z produktem leczniczym zawierającym rozuwastatynę jest niemożliwe do uniknięcia, należy uważnie rozważyć korzyści i zagrożenia wynikające z dostosowania dawkowania produktu leczniczego Zahron i terapii równoległej (patrz punkt 4.5 ChPL).

Stosowanie produktu Zahron jest przeciwwskazane:

- u pacjentów z nadwrażliwością na rozuwastatynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL,
- u pacjentów z czynną chorobą wątroby, w tym z niewyjaśnioną, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferaz w surowicy i ponad 3-krotnym zwiększeniem powyżej górnej granicy normy (GGN) aktywności jednej z nich,
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min),
- u pacjentów z miopatią,
- u pacjentów jednocześnie leczonych cyklosporyną,
- u pacjentek w ciąży, w okresie karmienia piersią i u pacjentek w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznych metod antykoncepcji.

Stosowanie produktu w dawce 40 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z czynnikami predysponującymi do występowania miopatii lub rhabdomyolizy. Należą do nich:

- umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min),
- niedoczynność tarczycy,
- genetycznie uwarunkowane choroby mięśni u pacjenta lub członków jego rodziny,

#### Przeciwwskazania



### Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – leki wpływające na gospodarkę lipidową – inhibitory reduktazy HMG-CoA – rozuwastatyna

- wystąpienie objawów uszkodzenia mięśni po zastosowaniu innego inhibitora reduktazy HMG-CoA lub leku z grupy fibratów,
- nadużywanie alkoholu,
- sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężenia produktu we krwi,
- azjatyckie pochodzenie,
- jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów, (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2 ChPL).

#### Działanie na nerki

U pacjentów leczonych dużymi dawkami rozuwastatyny, zwłaszcza dawką 40 mg, stwierdzano przemijające lub sporadyczne występowanie proteinurii, głównie pochodzenia kanalikowego, wykrywanej testem paskowym. Nie stwierdzono, aby występowanie proteinurii poprzedzało wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek (patrz punkt 4.8 ChPL). Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych ze strony nerek w zastosowaniu klinicznym jest większa po dawce 40 mg. U pacjentów leczonych dawką 40 mg należy rozważyć ocenę czynności nerek podczas rutynowej kontroli.

#### Działanie na mięśnie

U pacjentów leczonych produktem Zahron, zwłaszcza dawkami powyżej 20 mg, stwierdzano występowanie działania na mięśnie szkieletowe, np. bólów mięśni, miopatii oraz rzadko rhabdomyolizy. Po zastosowaniu jednocześnie ezetymibu i inhibitora reduktazy HMG-CoA obserwowano bardzo rzadkie przypadki rhabdomyolizy. Należy zachować ostrożność jeśli te leki są stosowane łącznie, ponieważ nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej (patrz punkt 4.5). Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość zgłaszania rhabdomyolizy związanej z rozuwastatyną stosowaną po wprowadzeniu do obrotu jest większa po dawkach 40 mg. Zahron nie powinien być stosowany równocześnie z kwasem fusydowym podawanym ogólnoustrojowo a także w ciągu 7 dni od zakończenia leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których zastosowanie kwasu fusydowego ogólnoustrojowo jest niezbędne, leczenie statynami powinno zostać przerwane na czas terapii kwasem fusydowym. Zgłaszano przypadki rhabdomyolizy (w tym przypadki zakończone zgonem) wśród pacjentów przyjmujących kwas fusydowy w skojarzeniu ze statynami (patrz punkt 4.5). Pacjenta należy poinformować, aby niezwłocznie zasięgnął porady lekarza, jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy osłabienia mięśni, bóle i tkliwość. Leczenie statynami może być ponownie wprowadzone siedem dni po ostatniej dawce kwasu fusydowego. W wyjątkowych okolicznościach, w których niezbędne jest długotrwałe leczenie ogólnoustrojowe kwasem fusydowym, na przykład, w przypadku leczenia ciężkich zakażeń, konieczność jednoczesnego podawania Zahronu i kwasu fusydowego powinna być rozpatrywana wyłącznie w indywidualnych przypadkach i pod ścisłym nadzorem lekarza.

#### Pomiar aktywności kinazy kreatynowej

Nie należy badać aktywności kinazy kreatynowej (CK) po intensywnym wysiłku fizycznym ani kiedy występują inne możliwe przyczyny zwiększenia aktywności CK, gdyż może to zakłócić interpretację wyników. Jeśli przed rozpoczęciem leczenia aktywność kinazy kreatynowej była znacznie zwiększona (>5 x GGN), należy po 5-7 dniach wykonać badanie kontrolne. Nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli w badaniu kontrolnym CK>5 x GGN.

#### Przed rozpoczęciem leczenia

Produkt Zahron, tak jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia miopatii lub rhabdomyolizy. Do czynników tych zalicza się:

- zaburzenia czynności nerek,
- niedoczynność tarczycy,
- genetycznie uwarunkowane choroby mięśni u pacjenta lub członków jego rodziny,
- wystąpienie objawów uszkodzenia mięśni po zastosowaniu innego inhibitora reduktazy HMG-CoA lub leku z grupy fibratów,
- nadużywanie alkoholu,
- wiek >70 lat,
- sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężenia substancji czynnej w surowicy (patrz punkty 4.2, 4.5 i 5.2 ChPL),
- jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

### Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – leki wpływające na gospodarkę lipidową – inhibitory reduktazy HMG-CoA – rozuwastatyna

U tej grupy pacjentów należy rozważyć ryzyko i możliwe korzyści leczenia, a w trakcie leczenia zaleca się obserwację pacjenta. Jeśli u pacjenta w badaniu wykonanym przed leczeniem stwierdza się znacznie zwiększoną aktywność kinazy kreatynowej ( $>5 \times \text{GGN}$ ), nie należy rozpoczynać terapii.

#### W trakcie leczenia

Należy poinformować pacjenta, aby niezwłocznie powiadomił lekarza, jeśli wystąpią niewyjaśnione bóle mięśni, osłabienie siły mięśniowej lub skurcze mięśni, szczególnie jeśli towarzyszy im złe samopoczucie lub gorączka. U tych pacjentów należy wykonać badanie aktywności kinazy kreatynowej. Jeśli aktywność kinazy kreatynowej jest znacząco zwiększona ( $>5 \times \text{GGN}$ ) lub jeśli objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują dolegliwości podczas codziennych czynności (nawet wtedy, gdy  $\text{CK} < 5 \times \text{GGN}$ ), należy przerwać leczenie. Po ustąpieniu objawów klinicznych i zmniejszeniu aktywności kinazy kreatynowej do wartości prawidłowych można rozważyć ponowne zastosowanie produktu Zahron lub innego inhibitora reduktazy HMG-CoA w najmniejszej dawce. Pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą. Jeśli u pacjenta nie występują objawy kliniczne, nie jest konieczna rutynowa kontrola aktywności kinazy kreatynowej. Podczas przyjmowania lub po zakończeniu przyjmowania statyn, w tym rozuwastatyny, bardzo rzadko zgłaszano martwiczą miopatię o podłożu immunologicznym (IMNM = immunozależna miopatia martwicza). Klinicznie IMNM charakteryzuje się osłabieniem mięśni proksymalnych i zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej w surowicy, które utrzymują się pomimo zaprzestania leczenia. Dane z badań klinicznych u małej grupy pacjentów nie zawierają dowodów zwiększonego działania rozuwastatyny na mięśnie szkieletowe, podczas stosowania z innymi lekami. Jednakże u pacjentów leczonych jednocześnie innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA, pochodnymi kwasu fibrynowego, w tym gemfibrozylem, cyklosporyną, kwasem nikotynowym, lekami przeciwgrzybiczymi z grupy azoli, inhibitorami proteazy oraz antybiotykami makrolidowymi stwierdzano zwiększenie częstości występowania zapalenia mięśni i miopatii. Gemfibrozyl stosowany jednocześnie z innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i produktu Zahron. Należy dokładnie rozważyć korzyści wynikające ze zmiany stężenia lipidów i ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków z grupy fibratów lub kwasu nikotynowego i produktu Zahron. Jednoczesne stosowanie produktu Zahron w dawce 40 mg oraz leków z grupy fibratów jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5 i punkt 4.8 ChPL). Nie należy stosować produktu Zahron, jeśli u pacjenta występują ostre, ciężkie objawy mogące wskazywać na miopatię lub usposabiające do wystąpienia wtórnej niewydolności nerek na skutek rabdomiolizy (np. sepsa, niedociśnienie, rozległy zabieg chirurgiczny, uraz, ciężkie zaburzenia metaboliczne, wewnątrzwydzielnicze i elektrolitowe lub niekontrolowana padaczka).

#### Działanie na czynność wątroby

Produkt Zahron, tak jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów nadużywających alkoholu i (lub) mających w wywiadzie chorobę wątroby. Zaleca się wykonanie badań czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia i 3 miesiące po jego rozpoczęciu. Należy przerwać leczenie lub zmniejszyć dawkę produktu Zahron, jeśli aktywność aminotransferaz w surowicy jest ponad 3-krotnie większa niż górna granica normy. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych ze strony wątroby (głównie zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych) po wprowadzeniu leku do obrotu, jest większa po dawce 40 mg. U pacjentów z wtórną hipercholesterolemią spowodowaną niedoczynnością tarczycy lub zespołem nerczycowym, przed rozpoczęciem leczenia produktem Zahron należy zastosować odpowiednie leczenie choroby podstawowej.

#### Rasa

W badaniach farmakokinetyki wykazano zwiększoną ekspozycję na lek u pacjentów pochodzenia azjatyckiego, w porównaniu z rasą kaukaską (patrz punkt 4.2, 4.3 i punkt 5.2 ChPL).

#### Inhibitory proteazy

Zwiększona ekspozycja ogólnoustrojowa na rozuwastatynę była obserwowana u pacjentów przyjmujących rozuwastatynę równoległe z różnymi inhibitorami proteaz w skojarzeniu z rytonawirem. Należy rozważyć zarówno korzyść wynikającą ze zmniejszenia stężeń lipidów wskutek stosowania rozuwastatyny u pacjentów z zakażeniem HIV przyjmujących inhibitory proteaz jak i możliwość zwiększenia stężeń rozuwastatyny w osoczu podczas rozpoczynania leczenia i zwiększania dawki leku rozuwastatyny u pacjentów leczonych inhibitorami proteaz. Równoczesne stosowanie rozuwastatyny z niektórymi inhibitorami proteazy nie jest zalecane, o ile dawkowanie rozuwastatyny nie zostanie dostosowane (patrz punkty 4.2 i 4.5 ChPL).

#### Nietolerancja laktozy

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### Śródmiąższowa choroba płuc

### Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – leki wpływające na gospodarkę lipidową – inhibitory reduktazy HMG-CoA – rozuwastatyna

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	<p>W rzadkich przypadkach, przy leczeniu statynami zgłaszano występowanie śródmiąższowej choroby płuc, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.8 ChPL). Objawy mogą zawierać: duszność, suchy kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, utrata masy ciała i gorączka). Jeżeli podejrzewa się u pacjenta rozwój śródmiąższowej choroby płuc, leczenie statynami należy przerwać.</p> <p><b>Cukrzyca</b> Niektóre dane wskazują na to, że statyny powodują zwiększenie stężenia glukozy we krwi, a u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy mogą wywoływać hiperglikemię wymagającą odpowiedniego leczenia. Ryzyko to jednak nie powinno być przyczyną przerwania leczenia statynami, ponieważ korzyści wynikające ze zmniejszenia ryzyka wystąpienia zaburzeń naczyniowych na skutek stosowania statyn są większe. Pacjenci z grupy ryzyka (stężenie glukozy na czczo 5,6 do 6,9 mmol/L, BMI&gt;30 kg/m<sup>2</sup>, zwiększone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie) powinni być monitorowani zarówno pod względem klinicznym jak i biochemicznym zgodnie z wytycznymi krajowymi. W badaniu JUPITER zaobserwowano, że całkowita częstość występowania cukrzycy u pacjentów w grupie przyjmującej rozuwastatynę wynosiła 2,8%, w grupie placebo 2,3% (u pacjentów ze stężeniem glukozy na czczo 5,6 do 6,9 mmol/L).</p> <p>Przed rozpoczęciem i w czasie leczenia pacjent powinien stosować dietę mającą na celu zmniejszenie stężenia cholesterolu. Dawkowanie należy ustalać indywidualnie, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami, zależnie od celu terapii oraz reakcji pacjenta na leczenie.</p>
--	---

Tabela 32. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – diuretyki pętłowe – furosemid (ChPL Furosemid Medreg 2023).

### Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – diuretyki pętłowe – furosemid

Zagadnienia rejestracyjne	<p>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p> <p>Medreg s.r.o. Na Florenci 2116/15 Nové Město 110 00 Praga 1 Republika Czeska</p>
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr 26614
Daty	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2021-09-07</p> <p>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 2023-01-18</p>
Grupa farmakoterapeutyczna	Diuretyki o silnym działaniu, sulfonamidy

Jardiance (empagliflozyna)

u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek

## Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – diuretyki pętlowe – furosemid

<b>Kod ATC</b>	C03CA01
<b>Dostępne preparaty</b>	Furosemidum Polfarmex, 40 mg, tabletki
<b>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</b>	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Furosemid Medreg jest diuretykiem pętlowym o silnym i stosunkowo szybkim działaniu moczopędnym, którego aktywnym składnikiem jest furosemid. Z farmakologicznego punktu widzenia furosemid hamuje układ współtransportu (reabsorpcję) elektrolitów Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> i 2 Cl<sup>-</sup>, znajdujących się na poziomie błony komórkowej wstępującej części pętli Henlego: w konsekwencji skuteczność saluretycznego działania furosemidu zależy od tego, czy lek dociera do światła kanalika poprzez anionowy mechanizm transportowy. Działanie moczopędne wynika z hamowania reabsorpcji chlorku sodu w tym odcinku pętli Henlego. W rezultacie frakcja wydalanego sodu może stanowić 35% przesączania kłębuszkowego sodu. Działania niepożądane dotyczące zwiększonego wydalania sodu to zwiększone wydalanie z moczem i zwiększone dystalne wydalanie potasu na poziomie kanalików dystalnych. Zwiększa się również wydalanie jonów wapnia i magnezu. Furosemid przerywa cewkowo-kłębuszkowy mechanizm sprzężenia zwrotnego w płamce gęstej, powodując brak osłabienia aktywności saluretycznej. Furosemid powoduje zależną od dawki stymulację układu renina-angiotensyna-aldosteron. W przypadku niewydolności serca furosemid powoduje ostre zmniejszenie obciążenia wstępnego serca (poprzez zwiększenie pojemności naczyń krwionośnych). Wydaje się, że w tym wczesnym działaniu naczyniowym pośredniczą prostaglandyny i zakłada się odpowiednią czynność nerek z aktywacją układu renina-angiotensyna i nienaruszoną syntezą prostaglandyn. Ponadto, dzięki działaniu natriuretycznemu, furosemid zmniejsza reaktywność naczyń krwionośnych na katecholaminy, która jest zwiększona u pacjentów z nadciśnieniem. Skuteczność przeciwnadciśnieniową furosemidu można przypisać zwiększonemu wydalaniu sodu, zmniejszonej objętości krwi i odpowiedzi mięśni gładkich naczyń na bodziec zwężający naczynia.</p> <p><u>Efekt farmakodynamiczny</u></p> <p>Działanie moczopędne furosemidu stwierdza się w ciągu 15 minut po podaniu dawki dożylniej i w ciągu 1 godziny po podaniu dawki doustnej. U zdrowych ochotników, którym podawano furosemid (dawki od 10 mg do 100 mg) wykazano zależne od dawki zwiększenie diurezy i natriurezy. Czas działania u zdrowych osób po podaniu dożylnym dawki 20 mg furosemidu wynosi około 3 godzin i 3 do 6 godzin w przypadku dawki 40 mg podawanej doustnie. U osób chorych związek między stężeniem (wolnego) furosemidu w kanalikach w postaci niezwiązanej (oszacowanym na podstawie szybkości wydalania furosemidu z moczem) a jego działaniem natriuretycznym znajduje odzwierciedlenie w wykresie esicy, przy minimalnym współczynniku efektywnego wydalania furosemidu około 10 mikrogramów na minutę. W konsekwencji ciągła infuzja furosemidu jest skuteczniejsza niż wielokrotne wstrzyknięcia w bolusie. Oprócz tego powyżej określonej podawanej dawki w bolusie działanie leku nie zwiększa się znacząco. Działanie furosemidu jest osłabione w przypadku zmniejszonego wydzielania kanalikowego lub wewnątrzkanalikowego wiązania leku z albuminą</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p><u>Wchłanianie</u></p> <p>Furosemid jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego, a t<sub>max</sub> wynosi od 1 do 1,5 godziny. Wchłanianie leku oznacza się szeroką wewnętrzną zmiennością. 10 Biodostępność furosemidu u zdrowych ochotników w przypadku tabletek wynosi około 50% do 70%. W przypadku osób chorych, na biodostępność leku wpływa kilka czynników, w tym choroby współistniejące, które mogą prowadzić do redukcji wchłaniania rzędu 30% (np. w przypadku zespołu nerczycowego). Wydaje się, że spożycie pokarmu może wpływać na wchłanianie furosemidu a zakres tego działania zależy od danego produktu.</p> <p><u>Dystrybucja</u></p> <p>Objętość dystrybucji furosemidu wynosi od 0,1 do 1,2 litra na kg masy ciała. Objętość dystrybucji może być większa w zależności od rodzaju współistniejącej choroby. Wiązanie z białkami osocza (głównie z albuminami) przekracza 98%.</p> <p><u>Metabolizm i eliminacja</u></p>

### Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – diuretyki pętlowe – furosemid

<p><b>Wskazanie</b></p>	<p>Furosemid jest wydalany głównie w postaci nieskoniugowanej, głównie poprzez wydalanie na poziomie kanalików proksymalnych. Metabolit glukuronowy furosemidu stanowi 10% do 20% substancji wydalanych z moczem. Pozostała dawka jest wydalana z kałem, prawdopodobnie po wydalaniu do żółci. Furosemid przenika do mleka kobiecego. Furosemid przenika przez barierę łożyskową i powoli przenosi się na płód. Furosemid osiąga identyczne stężenia u matki i u płodu lub noworodka.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie obrzęku pochodzenia sercowego.</li> <li>• Leczenie obrzęku pochodzenia wątrobowego.</li> <li>• Leczenie obrzęku pochodzenia nerkowego (w przypadku zespołu nerczycowego niezbędne jest leczenie pierwotnej choroby).</li> <li>• Nadciśnienie tętnicze.</li> </ul> <p>Furosemid jest wskazany dla dorosłych, młodzieży i dzieci.</p>
<p><b>Dawkowanie i sposób podawania</b></p>	<p><b>Dawkowanie</b></p> <p>Należy zawsze stosować najniższą skuteczną dawkę. U dorosłych zalecana maksymalna dzienna dawka furosemidu po podaniu doustnym wynosi 1500 mg. Zastosowanie maksymalnej dawki zależy od indywidualnej reakcji.</p> <p><b>Dorośli</b></p> <p><i>Obrzęk pochodzenia sercowego</i></p> <p>Zalecana początkowa dawka doustna wynosi od 20 mg do 80 mg na dobę. W razie potrzeby dawkę tę można dostosować w zależności od uzyskanej odpowiedzi. Zaleca się, aby dzienną dawkę podawać w dwóch lub trzech dawkach podzielonych.</p> <p><i>Obrzęk pochodzenia wątrobowego</i></p> <p>Furosemid jest stosowany jako uzupełnienie leczenia antagonistami aldosteronu w przypadkach, gdy leczenie tymi lekami nie jest wystarczające. W celu uniknięcia powikłań, takich jak niedociśnienie ortostatyczne, zaburzenia równowagi elektrolitowej lub kwasowo-zasadowej, dawkę należy dostosowywać ostrożnie, tak aby początkowa utrata płynów następowała stopniowo. W przypadku dorosłych oznacza to, że dawka może prowadzić do utraty około 0,5 kg masy ciała (około 280 mmol Na<sup>+</sup>) dziennie. Zalecana początkowa dawka doustna wynosi od 20 mg do 80 mg na dobę. W razie potrzeby dawkę tę można dostosować w zależności od uzyskanej odpowiedzi. Ta dzienna dawka może być podawana w pojedynczej dawce lub w kilku dawkach podzielonych.</p> <p><i>Obrzęk pochodzenia nerkowego</i></p> <p>Odpowiedź natriuretyczna na furosemid zależy od wielu czynników, w tym od ciężkości niewydolności nerek i równowagi sodowej, dlatego też nie można dokładnie przewidzieć działania związanego z podaniem dawki. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek dawkę należy dostosowywać ostrożnie, tak aby drenaż obrzęku następował stopniowo. W przypadku dorosłych oznacza to, że dawka może prowadzić do utraty około 2 kg masy ciała (około 280 mmol Na<sup>+</sup>) dziennie. Zalecana początkowa dawka doustna wynosi od 40 mg do 80 mg na dobę. W razie potrzeby dawkę można dostosować w zależności od odpowiedzi. Całkowita dzienna dawka może być podawana w pojedynczej dawce lub w dwóch dawkach podzielonych. U pacjentów dializowanych zwykle doustna dawka podtrzymująca wynosi od 250 mg do 1500 mg na dobę.</p> <p><i>Obrzęk związany z zespołem nerczycowym</i></p> <p>Zalecana dawka początkowa to 40 do 80 mg podawane na dobę. W razie potrzeby dawkę tę można dostosować w zależności od odpowiedzi. Całkowita dzienna dawka może być podawana w jednej dawce lub w kilku dawkach podzielonych.</p> <p><i>Nadciśnienie tętnicze</i></p> <p>Zwykła dawka podtrzymująca wynosi od 20 mg do 40 mg na dobę. W przypadku nadciśnienia tętniczego związanego z przewlekłą niewydolnością nerek może być konieczna większa dawka. Furosemid można stosować samodzielnie lub w połączeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.</p> <p><b>Specjalne populacje</b></p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p>

### Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – diuretyki pętlowe – furosemid

U dzieci dawkę należy zmniejszyć w zależności od masy ciała. Zalecana dawka to 2 mg/kg do maksymalnie 6 mg/kg (maksymalnie 40 mg na dobę).

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Początkowa dawka doustna wynosi 20 mg na dobę i jest stopniowo zwiększana aż do uzyskania pożądanej odpowiedzi.

#### **Sposób podawania**

Podanie doustne. Tabletki należy połykać w całości, popijając płynem, na czczo. Czas trwania leczenia uzależniony jest od wskazania terapeutycznego i jest ustalany przez lekarza indywidualnie dla każdego pacjenta.

#### **Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. Pacjenci uczuleni na sulfonamidy (np. antybiotyki sulfonamidowe lub pochodne sulfonilomocznika) mogą wykazywać krzyżową wrażliwość na furosemid.
- Hipowolemia lub odwodnienie
- Niewydolność nerek z bezmoczem, która nie reaguje na leczenie furosemidem
- Ciężka hipokaliemia (patrz punkt 4.8 ChPL)
- Ciężka hiponatremia
- Śpiączka wątrobowa i stan przedśpiączkowy związany z encefalopatią wątrobową
- Karmienie piersią

Należy zapewnić odpływ moczu. W przypadku pacjentów z częściową niedrożnością – zaburzeniami przepływu moczu (np. u pacjentów ze zmianami opróżniania pęcherza, rozrostem gruczołu krokowego lub zwężeniem cewki moczowej), zwiększona produkcja moczu może powodować lub nasilać dolegliwości. W konsekwencji pacjenci ci wymagają dokładnego monitorowania- zwłaszcza na wczesnych etapach leczenia.

Leczenie furosemidem wymaga regularnego nadzoru lekarskiego, a szczególnie dokładne monitorowanie jest konieczne w przypadku:

- pacjentów z hipotensją
- pacjentów, którzy są szczególnie narażeni na znaczne obniżenie ciśnienia krwi, np. pacjenci ze znacznym zwężeniem tętnic wieńcowych lub naczyń krwionośnych zaopatrujących mózg
- pacjentów z jawną lub utajoną cukrzycą
- pacjentów z dną moczanową
- pacjentów z hipoproteinemią, np. związane z zespołem nerczycowym działanie furosemidu może być osłabione, a ototoksyczność wzmocniona. Wymagane jest ostrożne dostosowywanie dawki.
- pacjentów z zespołem wątrobowo-nerkowym, tj. z czynnościową niewydolnością nerek związaną z ciężką chorobą wątroby
- u wcześniaków (ryzyko rozwoju nefrokalcynozy, kamicy nerkowej; należy monitorować czynność nerek i wykonać badanie USG).

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

Objawowe niedociśnienie może powodować zawroty głowy, omdlenia lub utratę przytomności u pacjentów leczonych furosemidem, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku przyjmujących inne leki, które mogą powodować niedociśnienie oraz u pacjentów z innymi schorzeniami, które stwarzają ryzyko niedociśnienia.

U większości pacjentów zaleca się regularne monitorowanie stężenia sodu i potasu w surowicy oraz kreatyniny w trakcie leczenia furosemidem; szczególnie ściśle monitorowanie jest wymagane u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń równowagi elektrolitowej lub w przypadku znacznej dodatkowej utraty płynów (np. z powodu wymiotów, biegunki lub silnego pocenia się). Konieczna będzie korekta hipowolemii lub odwodnienia, a także wszelkich istotnych zmian dotyczących stężeń elektrolitów i równowagi kwasowo-zasadowej. W tym celu konieczne może być przerwanie leczenia furosemidem.

### Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – diuretyki pętlowe – furosemid

Jednoczesne stosowanie z rysperydonem W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych rysperydonu u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem obserwowano większą śmiertelność u pacjentów leczonych jednocześnie furosemidem i rysperydonem (7,3%; mediana wieku: 89 lat, zakres wieku: 75-97 lat) w porównaniu z pacjentami leczonymi rysperydonem w monoterapii (3,1%; mediana wieku: 84 lata, zakres wieku: 70-96 lat) lub furosemidem w monoterapii (4,1%; mediana wieku: 80 lat, zakres wieku: 67-90 lat). Jednoczesne stosowanie rysperydonu z innymi lekami moczopędnymi (głównie diuretykami tiazydowymi stosowanymi w małych dawkach) nie wiązało się z podobnymi zdarzeniami. Nie zidentyfikowano żadnego mechanizmu patofizjologicznego, który wyjaśniałby to zjawisko, i nie zaobserwowano spójnego wzorca przyczyny śmierci. Jednak przed podjęciem decyzji o zastosowaniu tego leku należy zachować ostrożność, biorąc pod uwagę ryzyko i korzyści wynikające z tego skojarzenia lub jednoczesnego leczenia innymi silnymi lekami moczopędnymi. Nie stwierdzono zwiększonej śmiertelności wśród pacjentów przyjmujących inne leki moczopędne jednocześnie z rysperydonem. Niezależnie od leczenia, odwodnienie było czynnikiem ogólnego ryzyka zgonu i dlatego należy go unikać u pacjentów z otępieniem (patrz punkt 4.3 ChPL).

Istnieje możliwość zaostrzenia lub aktywacji tocznia rumieniowatego układowego.

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Produktu leczniczego nie powinni stosować pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy jest zasadniczo wolny od sodu.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

## 10.3 Rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia flozynomami pacjentów z PChN

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT	Zakres finansowania
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2023 z dnia 15 maja 2023 roku (AOTMiT SRP 51/2023)</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Forxiga (dapagliflozinum), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05909990975884,</li> <li>• Forxiga (dapagliflozinum), tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909990975860,</li> </ul> <p>jako leków dostępnych w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich za odpłatnością 30%, <b>we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR&lt;60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii, przy czym w populacji chorych ze wskaźnikiem ACR w zakresie od 30 do 199 mg/g jedynie w subpopulacji chorych z cukrzycą typu 2. Z uwagi na potencjalnie duże obciążenie budżetu płatnika publicznego Rada Przejrzystości proponuje utrzymanie aktualnie obowiązującego instrumentu dzielenia ryzyka.</b> [utajnione].</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska- główne argumenty decyzji</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wnioskowane wskazanie stanowi jedynie rozszerzenie względem aktualnego nefrologicznego wskazania refundacyjnego dla dostępnej prezentacji doustnej leku z zachowaniem limitu finansowania, ceny i poziomu odpłatności dla pacjenta obowiązujących w ramach istniejącej grupy limitowej 251.0.</li> <li>2. Dodanie dapagliflozyny do standardowego leczenia w proponowanej rozszerzonej populacji jest efektywne klinicznie kosztowo w każdym z analizowanych scenariuszy.</li> <li>3. DAPA zmniejsza śmiertelność, szczególnie z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacje z powodu niewydolności serca u pacjentów z PChN i albuminurią, nietolerujących lub leczonych nieskutecznie ACEi lub ARB.</li> </ol>	<p>Brak finansowania na wnioskowanych warunkach.</p>
<p>Rekomendacja nr 52/2023 z dnia 17 maja 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT RP 52/2023)</p>	<p><b>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Forxiga (dapagliflozinum), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05909990975884;</li> <li>• Forxiga (dapagliflozinum), tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909990975860;</li> </ul> <p><b>do stosowania we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR &lt;60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii,</b> w ramach istniejącej grupy limitowej 251.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe flozyny, z poziomem odpłatności dla pacjenta 30%, dostępnych w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, <u>pod warunkiem</u> [utajnione].</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Produkt leczniczy Forxiga jest aktualnie refundowany w ramach grupy limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny”. Wniosek dotyczy rozszerzenia względem aktualnego nefrologicznego wskazania refundacyjnego dla dostępnej prezentacji doustnej leku, a także objęcia refundacją kolejnej prezentacji dapagliflozyny (tj. tabl. powl., 10 mg, 28 tabl.).</p>	



Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT	Zakres finansowania
	<p>Ekstrapolacja efektów leczenia dapagliflozyną w porównaniu do placebo uzyskanych w badaniu DAPA-CKD wskazuje na istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego (trwała <math>\geq 50\%</math> redukcja eGFR, ESKD lub zgon z przyczyn CV lub nerkowych) oraz trwałej <math>\geq 50\%</math> redukcji eGFR u chorych z wyjściowym UACR <math>&lt; 200</math> mg/g (15 mg/g i 30 mg/g). W przypadku punktu końcowego schyłkowa niewydolność nerek (ESKD) nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej przy niższych poziomach UACR, tj. 15 mg/g i 30 mg/g.</p> <p>Niepewność efektu klinicznego dodatkowo pogłębia fakt, że analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami związanymi z brakiem danych o wysokiej jakości dla subpopulacji pacjentów z niskim ACR (30-199 mg/g) bez współistniejącej cukrzycy, której dotyczy wnioski o rozszerzenie wskazania.</p> <p>Przedstawiono analiza kosztów użyteczności wykazała, że zastosowanie produktu leczniczego Forxiga w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce samego leczenia standardowego jest [utajnione].</p> <p>Niepewność budzi oszacowanie przedstawione w analizie wpływu na budżet, które wskazuje, że objęcie refundacją produktu Forxiga związane będzie ze [utajnione] wydatków z perspektywy płatnika publicznego [utajnione]. Na niepewność oszacowań wpływa niska szacowana wielkość populacji docelowej. Z tego względu zasadne jest [utajnione] który aktualnie obowiązuje dla leku Forxiga.</p> <p>Mając na uwadze powyższe, Prezes Agencji uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne, jednak z uwagi na niepewność dotyczącą oszacowanej liczebności populacji docelowej za konieczne uważa [utajnione].</p> <p>Pod rozwagę poddać także warto sugestię Rady Przejrzystości dotyczącą ograniczenia refundacji w populacji chorych ze wskaźnikiem ACR w zakresie od 30 do 199 mg/g jedynie w subpopulacji chorych z cukrzycą typu 2.</p> <p>Wg opinii ekspertów mogą wystąpić potencjalne trudności w realizacji na poziomie POZ badania wskaźnika ACR. Z drugiej jednak strony zaproponowane kryteria refundacyjne wskazują na potencjalnie znaczny wzrost wydatków z budżetu płatnika.</p> <p>Jednocześnie sugeruje się ujednoczenie CZN za DDD niezależnie od wielkości opakowania.</p>	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 18/2022 z dnia 7 marca 2022 roku (AOTMiT SRP 18/2022)</p>	<p><b>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga</b> (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod GTIN 05909990975884 <b>we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR <math>&lt; 60</math> ml/min/1,73m<sup>2</sup>, albuminurią <math>\geq 200</math> mg/g oraz leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii</b>, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%. <u>Rada Przejrzystości uważa, że mechanizm dzielenia ryzyka (RSS) [utajnione] umowę limitującą zużycie (CAP), przewidującą pokrycie przez wnioskodawcę kosztów leczenia chorych nadmiarowych (ponad liczbę przewidzianą we wniosku).</u></p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska- główne argumenty decyzji</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. DAPA zmniejsza śmiertelność, szczególnie z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacje z powodu niewydolności serca u pacjentów z PChN i albuminurią, nietolerujących lub leczonych nieskutecznie ACEi lub ARB.</li> <li>2. DAPA zmniejszała także postęp niewydolności nerek i była dobrze tolerowana.</li> <li>3. Koszt DAPA [utajnione] jest znacznie niższy od prognozy opłacalności, ale wydatki płatnika i pacjenta wzrosną dość znacznie.</li> </ol>	<p>Finansowanie w leczeniu dorosłych pacjentów z PChN z eGFR <math>&lt; 60</math> ml/min/1,73m<sup>2</sup>, albuminurią <math>\geq 200</math> mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii (MZ 20/06/2023).</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT	Zakres finansowania
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 18/2022 z dnia 7 marca 2022 roku</p> <p>(AOTMiT RP 18/2022)</p>	<p><b>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga</b>, dapagliflozyna, tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod GTIN 05909990975884, <b>do stosowania we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR &lt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, abuminurią ≥200 mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii</b>, w ramach [utajnione] grupy limitowej [utajnione], z poziomem odpłatności dla pacjenta [utajnione], w dostępności w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, <u>pod warunkiem</u> [utajnione].</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Produkt leczniczy Forxiga jest aktualnie refundowany w ramach grupy limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny” we wskazaniu obejmującym leczenie cukrzycy typu 2. Wniosek dotyczy [utajnione].</p> <p>Wyniki badania klinicznego z randomizacją (RCT) DAPA-CKD, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w skojarzeniu z terapią standardową (DAPA) względem placebo dodanym do terapii standardowej (PLC) wskazują na [utajnione] redukcję ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny oraz redukcję ryzyka zgonu w zakresie złożonego punktu końcowego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca. Obniżyło się także ryzyko wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek oraz długoterminowej dializoterapii.</p> <p>Uwzględniono także wyniki analizy ekonomicznej, wg której zastosowanie produktu leczniczego Forxiga w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce samego leczenia standardowego jest [utajnione] od stosowania samego leczenia standardowego. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ [utajnione] a z perspektywy wspólnej [utajnione]. Niepewność budzi oszacowanie przedstawione w analizie wpływu na budżet, które wskazuje, że objęcie refundacją produktu Forxiga związane będzie ze zwiększeniem wydatków z perspektywy płatnika publicznego [utajnione] w kolejnych latach refundacji [utajnione]. Z kolei z perspektywy wspólnej w kolejnych latach refundacji wydatki zwiększą się [utajnione]. Analiza wrażliwości wskazała, że największy wpływ na wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej miało przyjęcie scenariusza dotyczącego zwiększenia rozpatrywanej liczebności populacji docelowej. Biorąc pod uwagę dane NFZ i oszacowania własne ekspertów, liczebność populacji i związane z nią wydatki płatnika publicznego mogą być wyższe niż oszacowane w analizach wnioskodawcy. Z tego względu jest zasadne zabezpieczenie budżetu płatnika publicznego przed kosztami wyższymi niż prognozowane.</p> <p>Pod uwagę wzięto również rekomendacje kliniczne i refundacyjne, które wskazują na korzyści ze stosowania leczenia.</p> <p>Mając na uwadze powyższe, <u>Prezes Agencji uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne, jednak z uwagi na niepewność dotyczącą oszacowanej liczebności populacji docelowej za konieczne uważa wprowadzenie mechanizmu, który zabezpieczy płatnika publicznego przed wydatkami wykraczającymi poza wartości przedstawione w analizach.</u></p>	

## 10.4 Klasyfikacja rekomendacji/dowodów naukowych, konflikt interesów autorów i źródła finansowania odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja	Siła rekomendacji, poziom/jakość dowodów	Źródło finansowania	Konflikt interesów
<i>American Diabetics Association (ADA 2023)</i>	<p>Poziom dowodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A – Wyraźne dowody pochodzące z dobrze przeprowadzonych, generalizujących, randomizowanych, kontrolowanych badań, które mają odpowiednią moc, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>Dowody z prawidłowo przeprowadzonego badania wieloośrodkowego</li> <li>Dowody z metaanalizy, w której uwzględniono ocenę jakości (z ang. <i>quality ratings</i>)</li> </ul> </li> <li>Dowody potwierdzające z prawidłowo przeprowadzonych randomizowanych badań kontrolowanych, które są o odpowiedniej mocy, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>Dowody z prawidłowo przeprowadzonego badania w jednej lub kilku instytucjach</li> <li>Dowody z metaanalizy, w której uwzględniono ocenę jakości (ang. <i>quality ratings</i>)</li> </ul> </li> <li>B – Dowody potwierdzające pochodzące z prawidłowo przeprowadzonych badań kohortowych; dowody z prawidłowo przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru; dowody z prawidłowo przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych; dowody wspierające z prawidłowo przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego</li> <li>C – Pomocnicze dowody pochodzące ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań; dowody z randomizowanych badań klinicznych z jednym lub więcej poważnymi lub trzema lub więcej mniejszymi błędami metodologicznymi, które mogą podważyć wiarygodność wyników; dowody z badań obserwacyjnych o wysokim potencjale błędów (takich jak serie przypadków z porównaniem z historycznymi kontrolami); dowody pochodzące z serii przypadków lub opisów przypadków; sprzeczne dowody z wagą dowodów wspierających zalecenie</li> <li>E – Konsensus ekspertów lub doświadczenie kliniczne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak informacji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>autorzy deklarowali konflikt interesów</li> </ul>
<i>UK Kidney Association (UKKA 2021)</i>	<p>Poziom dowodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 – silna rekomendacja, aby stosować lub nie stosować leczenia, gdzie korzyści jasno przewyższają ryzyko (lub odwrotnie) dla większości, jeśli nie wszystkich pacjentów</li> <li>2 – słabsza rekomendacja, w przypadku której ryzyka i korzyści są bardziej zbalansowane (sugeruje się)</li> </ul> <p>Jakość dowodów</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A – wysokiej jakości dowody; spójne wyniki z prawidłowo zaprojektowanych RCT lub pewny wynik pochodzący z innego źródła</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak informacji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak informacji</li> </ul>

Organizacja	Siła rekomendacji, poziom/jakość dowodów	Źródło finansowania	Konflikt interesów
	<ul style="list-style-type: none"> <li>B – umiarkowanej jakości dowody z RCT charakteryzujących się błędami w sposobie przeprowadzenia, brakiem spójności, brakiem bezpośredniości, brakiem precyzyjności lub z innych typów badań o specyficznej sile dowodów</li> <li>C – niskiej jakości dowody pochodzące z badań obserwacyjnych lub z badań kontrolowanych charakteryzujących się licznymi ograniczeniami</li> <li>D – dowody pochodzą jedynie z opisów przypadków lub opinii eksperckich</li> </ul>		
<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2021)</i>	<p>Siła dowodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Offer/refer/advise</i> - silna rekomendacja. Autorzy rekomendacji są pewni, że dla znacznej większości pacjentów, dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż strat oraz jest efektywna kosztowo. Zaprzeczenia podobnych wyrażań (np. <i>do not offer</i>) stosowane są do interwencji, dla których autorzy są pewni, że nie będą one korzystne dla większości pacjentów.</li> <li><i>Consider</i> - autorzy publikacji są pewni, że dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód dla większości pacjentów i jest kosztowo efektywna, ale inne metody mogą być podobnie efektywne kosztowo. Wybór interwencji lub całkowita rezygnacja zależą bardziej od preferencji pacjenta niż od siły rekomendacji.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak informacji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak informacji</li> </ul>
<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO 2012, KDIGO 2020, KDIGO 2022)</i>	<p>Siła rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 – rekomendowany</li> <li>2 – sugerowany</li> </ul> <p>Jakość dowodów</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena jakości dowodów została przeprowadzona z zastosowaniem systemu GR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wytyczne nie były finansowane ze źródeł zewnętrznych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>eksperci wskazali na brak konfliktu interesów</li> </ul>
<i>Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee (McFarlane 2018, Lipscombe 2020)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak informacji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak informacji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>autorzy deklarowali konflikt interesów</li> </ul>
<i>American Heart Association (AHA 2020)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak informacji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak informacji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;50% autorów nie miało konfliktu interesów</li> </ul>
<i>European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA/EDTA 2019)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak informacji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak informacji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>eksperci wskazali na brak konfliktu interesów</li> </ul>

Organizacja	Siła rekomendacji, poziom/jakość dowodów	Źródło finansowania	Konflikt interesów
Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobach Nerek ( <i>Stompór 2020</i> )	<ul style="list-style-type: none"><li>• brak informacji</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• brak informacji</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• brak informacji</li></ul>

## 10.5 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]



---

Tabela 28. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN –antagoniści wapnia – pochodne dihydropirydyny – amlodypina ( <i>ChPL Agen 2022</i> ).....	106
Tabela 29. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN –antagoniści wapnia – pochodne fenyloalkilaminy – werapamil ( <i>ChPL Staveran 120 2021</i> ). ....	110
Tabela 30. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN –antagoniści wapnia – pochodne benzotiazepiny - diltiazem ( <i>ChPL Oxycardil 60 2023</i> ).....	114
Tabela 31. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – leki wpływające na gospodarkę lipidową – inhibitory reduktazy HMG-CoA – rozuwastatyna ( <i>ChPL Zahron 2019</i> ).....	117
Tabela 32. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu PChN – diuretyki pętlowe – furosemid ( <i>ChPL Furosemid Medreg 2023</i> ).....	123



## Spis Wykresów

Wykres 1. Kategorie/stadia G w przewlekłej chorobie nerek ( <i>Myśliwiec 2022</i> ). .....	24
Wykres 2. Przybliżony zakres populacji badania <i>EMPA-KIDNEY</i> oraz populacji refundacyjnych empagliflozyny i dapagliflozyny na siatce kategorii ryzyka progresji PChN wg KDIGO. ....	53
Wykres 3. Przybliżony zakres populacji refundacyjnych empagliflozyny i dapagliflozyny na siatce kategorii ryzyka progresji PChN wg KDIGO. ....	72

## Piśmiennictwo

- ADA 2023** American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023 Jan 1;46(Suppl 1). Dostęp on-line pod adresem: [https://ada.silverchair-cdn.com/ada/content\\_public/journal/care/issue/46/supplement\\_1/21/standards-of-care-2023.pdf?Expires=1693307150&Signature=kqhS5ezkQ4LuMGo3IWgXdOv-koWbff8cSFmHhxJdVnXE3veM2wfDa4GKDcSCxRrsCoA1-xwGjOrme1bofjR-leM7ht5eDPceNrrouNb-YjDKaPKVqZf5TxaWTo2Zy5EnO4suhefqgNcE6TcKZrtU-W8PbIXv2CWQBQzxYogNXmZvpNueziiZcX990oPMhT-VISSQULFs5y8DN8~DM0sbDV0xWwCY9kgcWQN5lil2t72KcRe0tMXEZ-WSacOpuP8dda4RVt0y4sk5rMXzgtJitLmVUtn1u-ruXwi55RNNmQKq949tl~wC3FbFuw3J4TnC3Ge~MuANJ1gZmacY3QSFb471Qg\\_\\_&Key-Pair-Id=APKAIE5G5CRDK6RD3PGA](https://ada.silverchair-cdn.com/ada/content_public/journal/care/issue/46/supplement_1/21/standards-of-care-2023.pdf?Expires=1693307150&Signature=kqhS5ezkQ4LuMGo3IWgXdOv-koWbff8cSFmHhxJdVnXE3veM2wfDa4GKDcSCxRrsCoA1-xwGjOrme1bofjR-leM7ht5eDPceNrrouNb-YjDKaPKVqZf5TxaWTo2Zy5EnO4suhefqgNcE6TcKZrtU-W8PbIXv2CWQBQzxYogNXmZvpNueziiZcX990oPMhT-VISSQULFs5y8DN8~DM0sbDV0xWwCY9kgcWQN5lil2t72KcRe0tMXEZ-WSacOpuP8dda4RVt0y4sk5rMXzgtJitLmVUtn1u-ruXwi55RNNmQKq949tl~wC3FbFuw3J4TnC3Ge~MuANJ1gZmacY3QSFb471Qg__&Key-Pair-Id=APKAIE5G5CRDK6RD3PGA)  
Data ostatniego dostępu: 01.08.2023 r.
- Adamczak 2023** Adamczak M. Uwagi do upublicznionej analizy weryfikacyjnej nr OT.423.0.4.2023 „Wniosek o objęciu refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii”. Dostęp on-line pod adresem: <https://bi-pold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8015-19-2023-zlc>  
Data ostatniego dostępu: 08.08.2023 r.
- AHA 2020** 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.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT RP 18/2022** Rekomendacja nr 18/2022 z dnia 8 marca 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga, dapagliflozyna, tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod GTIN 05909990975884, do stosowania we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, albuminurią ≥200 mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.
- AOTMiT RP 52/2023** Rekomendacja nr 52/2023 z dnia 17 maja 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga, dapagliflozyna, we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.
- AOTMiT SRP 18/2022** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 18/2022 z dnia 7 marca 2022 roku w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, albuminurią ≥200 mg/g oraz leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

- AOTMiT SRP 51/2023** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2023 z dnia 15 maja 2023 roku w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR < 60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.
- AOTMiT ZLC 181/2021** Materiały opublikowane w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w związku z procedowaniem zlecenia Ministra Zdrowia, dotyczącego przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego Forxiga, dapagliflozinum, Tabletki powlekane, 10 mg, 30, tabl. (30 x 1), kod GTIN: 05909990975884, we wskazaniu „dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, albuminurią ≥ 200 mg/g oraz leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii”. Dostęp online: <https://bi-pold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7619-181-2021-zlc>  
Data ostatniego dostępu: 02.08.2023 r.
- AOTMiT ZLC 19/2023** Materiały opublikowane w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w związku z procedowaniem zlecenia Ministra Zdrowia, dotyczącego przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego Forxiga, Dapagliflozinum, Tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl. (30 x 1), GTIN: 05909990975884; Forxiga, Dapagliflozinum, Tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabl., GTIN: 05909990975860 we wskazaniu „dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii”. Dostęp online: <https://bi-pold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8015-19-2023-zlc>  
Data ostatniego dostępu: 02.08.2023 r.
- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- AWA Forxiga 2021** Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: Dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, albuminurią ≥200 mg/g oraz leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4230.22.2021. Data ukończenia: 22 lutego 2022 r.
- AWA Forxiga 2023** Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR < 60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.423.0.4.2023. Data ukończenia: 5 maja 2023 r.
- AWA Ketostril 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 Nr: OT.4331.14.2019. Data ukończenia: 26 września 2019 r.
- AWMSG 2023** AWMSG. Empagliflozin (Jardiance®). Reference numer: 3570. Dostęp on-line pod adresem: <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/empagliflozin-jardiance3/>  
Data ostatniego dostępu: 01.08.2023 r.

- BIA Forxiga 2021** HealthQuest. Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu przewlekłej choroby nerek. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Warszawa 2021.
- Caplan 2021** Caplan EO, Sheer R, Schmedt N, Evers T, Cockrell M, Tindal M, Pasquale MK, Kovesdy CP. Glomerular filtration rate change and outcomes in type 2 diabetes. *Am J Manag Care*. 2021 May;27(8 Suppl):S160-S167.
- ChPL Agen 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Agen – amlodypina. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 01.08.2023 r.
- ChPL Avasart Plus 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego Avasart Plus – walsartan + amlodypina. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 01.08.2023 r.
- ChPL Forxiga 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Forxiga z dnia 30.05.2023 r. EMEA/H/C/002322 - IG1616. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga>  
Data ostatniego dostępu: 01.08.2023 r.
- ChPL Furosemid Medreg 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Furosemid Medreg. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 01.08.2023 r.
- ChPL Jardiance 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Jardiance z dnia 24.07.2023 r. EMEA/H/C/002677/II/0074. Dostęp on-line pod adresem: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230724159880/dec\\_159880\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230724159880/dec_159880_pl.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 01.08.2023 r.
- ChPL Oxycardil 60 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxycardil 60. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 01.08.2023 r.
- ChPL Staveran 120 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Staveran 120. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 01.08.2023 r.
- ChPL Vivace 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Vivace – ramipryl. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 01.08.2023 r.
- ChPL Zahron 2019** Charakterystyka Produktu Leczniczego Zahron – rozuwastatyna. Dostęp on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 01.08.2023 r.
- Chudek 2014** Chudek J, Wieczorowska-Tobis K, Zejda J, Broczek K, Skalska A, Zdrojewski T, Wiecek A. The prevalence of chronic kidney disease and its relation to socioeconomic conditions in an elderly Polish population: results from the national population-based study PolSenior. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 May;29(5):1073-82.
- Dębska-Ślizień 2023** Dębska- Ślizień MA. Opinia eksperta kliniczna pozyskana w ramach prac nad analizą weryfikacyjną nr OT.423.0.4.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii”. Dostęp on-line pod adresem: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/019/AWA/19\\_AWA\\_OT.423.0.4.2023\\_Forxiga\\_PChN\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/019/AWA/19_AWA_OT.423.0.4.2023_Forxiga_PChN_BIP_REOPTR.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 08.08.2023 r.

- EMA 2016** Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical investigation of medicinal products to prevent development/slow progression of chronic renal insufficiency. 15 September 2016. EMA/CHMP/500825/2016. Dostęp on-line pod adresem:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-prevent-development/slow-progression-chronic-renal-insufficiency\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-prevent-development/slow-progression-chronic-renal-insufficiency_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 01.08.2023 r.
- EMA 2023** Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (post authorisation) Jardiance (empagliflozin). 22 June 2023. EMA/281506/2023. Dostęp on-line pod adresem:  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/jardiance-1>  
Data ostatniego dostępu: 01.08.2023 r.
- ERA/EDTA 2019** 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. doi: 10.1093/ndt/gfy407. Erratum in: *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Aug 1;35(8):1452. Wiecek, Andrej [corrected to Wiecek, Andrzej]. Erratum in: *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Oct 1;35(10):1825. PMID: 30753708
- FDA 2023** US FDA accepts supplemental New Drug Application for Jardiance® for adults with chronic kidney disease. Ingelheim, Tuesday, 24/01/2023. Dostęp on-line pod adresem:  
<https://www.boehringer-ingenelheim.com/human-health/metabolic-diseases/fda-accepts-new-chronic-kidney-disease-treatment-application>  
Data ostatniego dostępu: 01.08.2023 r.
- Gandjour 2020** Gandjour A, Armsen W, Wehmeyer W, Multmeier J, Tschulena U. Costs of patients with chronic kidney disease in Germany. *PLoS One*. 2020 Apr 24;15(4):e0231375.
- GBD 2020** GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395(10225):709-733. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
- Herrington 2023** The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(2):117-127. doi:10.1056/NEJMoa2204233
- Higgins 2022** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
- Hryszko 2023** Hryszko T. Uwagi do upublicznionej analizy weryfikacyjnej nr OT.423.0.4.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii”. Dostęp on-line pod adresem: <https://biopold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8015-19-2023-zlc>  
Data ostatniego dostępu: 08.08.2023 r.
- Hussien 2021** Hussien H, Apetrii M, Covic A. Health-related quality of life in patients with chronic kidney disease. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2021 Feb;21(1):43-54.
- ICD-10 2019** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób I Problemów Zdrowotnych. Wersja 2016.

Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>  
Data ostatniego dostępu: 01.08.2023 r.

**ICD-11 2023**

ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version : 01/2023).  
Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>  
Data ostatniego dostępu: 01.08.2023 r.

**Inker 2019**

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.

**Jabłońska 2016**

Jabłońska M, Lubas A, Niemczyk S. Jakość życia w przewlekłej chorobie nerek. *Nefrol. Dial. Pol.* 2016; 20: 2015-211

**KDIGO 2012**

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013; 3: 1-150. Dostęp on-line pod adresem: [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 01.08.2023 r.

**KDIGO 2020**

KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Dostęp on-line pod adresem: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2021/07/KDIGO-2020-Diabetes-in-CKD-GL.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 01.08.2023 r.

**KDIGO 2022**

de Boer IH, Khunti K, Sadosky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, Rosas SE, Rossing P, Bakris G. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care*. 2022 Dec 1;45(12):3075-3090.  
KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Dostęp on-line pod adresem: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/10/KDIGO-2022-Clinical-Practice-Guideline-for-Diabetes-Management-in-CKD.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 01.08.2023 r.

**Koc 2019**

Koc M, Szumiał S, Czerw A. Indirect costs of chronic N18 kidney disease in Poland. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019;9(5):232-240.

**Kokot 2022**

Kokot F, Franek E. Badania laboratoryjne. W: *Interna Szczeklika 2022*. eMPendium. Wydanie on-line.

**Krajewska 2023**

Krajewska M. Uwagi do upublicznionej analizy weryfikacyjnej nr OT.423.0.4.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii”. Dostęp on-line pod adresem: <https://bi-pold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8015-19-2023-zlc>  
Data ostatniego dostępu: 08.08.2023 r.

**Levey 2014**

Levey AS, Inker LA, Matsushita K, Greene T, Willis K, Lewis E, de Zeeuw D, Cheung AK, Coresh J. GFR decline as an end point for clinical trials in CKD: a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. *Am J Kidney Dis*. 2014 Dec;64(6):821-35

**Levey 2020**

Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA, Heerspink HL, Grams ME, Greene T, Tighiouart H, Matsushita K, Ballew SH, Sang Y, Vonesh E, Ying J, Manley T, de Zeeuw D, Eckardt KU, Levin A, Perkovic V, Zhang L, Willis K. Change in Albuminuria and GFR as End Points

for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis.* 2020 Jan;75(1):84-104.

**Levin 2020**

Levin A, Agarwal R, Herrington WG, Heerspink HL, Mann JFE, Shahinfar S, Tuttle KR, Donner JA, Jha V, Nangaku M, de Zeeuw D, Jardine MJ, Mahaffey KW, Thompson AM, Beaucauge M, Chong K, Roberts GV, Sunwold D, Vorster H, Warren M, Damster S, Malik C, Perkovic V; participant authors of the International Society of Nephrology's 1st International Consensus Meeting on Defining Kidney Failure in Clinical Trials. International consensus definitions of clinical trial outcomes for kidney failure: 2020. *Kidney Int.* 2020 Oct;98(4):849-859.

**Lipscombe 2020**

Lipscombe L, Booth G, Butalia S, Dasgupta K, et al. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults. *Can J Diabetes* 2018;42(Suppl 1):S88-S103.  
Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults: 2020 Update. Dostęp on-line pod adresem: <https://guidelines.diabetes.ca/cpg/chapter-13-2020-update>  
Data ostatniego dostępu: 01.08.2023 r.

**McFarlane 2018**

Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; McFarlane P, Cherney D, Gilbert RE, Senior P. Chronic Kidney Disease in Diabetes. *Can J Diabetes.* 2018 Apr;42 Suppl 1:S201-S209.

**MPZ 2023**

Mapy potrzeb zdrowotnych. Mapa potrzeb na lata 2022-2026. Analizy. Prognoza epidemic logiczna. Dostęp on-line pod adresem: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/prognoza-epidemiologiczna/>  
Data ostatniego dostępu: 01.08.2023 r.

**Myśliwiec 2022**

Myśliwiec M. Przewlekła choroba nerek. W: *Interna Szczeklika 2022.* eMPendium. Wydanie on-line.

**Myśliwiec 2022a**

Myśliwiec M. Wybrane powikłania przewlekłej choroby nerek. W: *Interna – mały podręcznik.* Dostęp on-line pod adresem: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.64>.  
Data ostatniego dostępu: 01.08.2023 r.

**MZ 08/01/2021**

Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

**MZ 20/06/2023**

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r.

**Naumnik 2023**

Naumnik B. Uwagi do upublicznionej analizy weryfikacyjnej nr OT.423.0.4.2023 „Wnioski o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii”. Dostęp on-line pod adresem: <https://bi-pold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8015-19-2023-zlc>  
Data ostatniego dostępu: 08.08.2023 r.

- NFZ 2020** NFZ Zdrowe dane. Przewlekła choroba nerek. Data publikacji: 2020-06-30. Dostęp on-line pod adresem:  
<https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/przewlekla-choroba-nerek>  
Data ostatniego dostępu: 01.08.2023 r.
- NFZ 2023** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP Dostęp on-line : <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>  
Data ostatniego dostępu: 01.08.2023 r.
- NFZ PChN 2019** Dane dot. liczby pacjentów, u których sprawozdano co najmniej jedno świadczenie z rozpoznaniem przewlekłej niewydolności nerek (N18). Dostępne on-line na portalu [ezdrowie.gov.pl](http://ezdrowie.gov.pl).  
Data ostatniego dostępu: 03.08.2023 r.
- NICE 2021** NICE. Chronic kidney disease: assessment and management. Published: 25 August 2021. Last updated: 24 November 2021. Dostęp on-line pod adresem:  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng203>  
Data ostatniego dostępu: 01.08.2023 r.
- NICE 2023** NICE. Empagliflozin for treating chronic kidney disease ID6131. In development [GID-TA11170]. Expected publication date: 07 February 2024. Dostęp on-line pod adresem:  
<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11170>  
Data ostatniego dostępu: 01.08.2023 r.
- Opolski 2017** Rywik TM, Doryńska A, Wiśniewska A, et al. Epidemiology and clinical characteristics of hospitalized heart failure patients with a reduced, mildly reduced and preserved ejection fraction. Polish Archives of Internal Medicine. Published online March 7, 2022. doi:10.20452/pamw.16227
- Paciej-Gołębiowska 2022** Paciej-Gołębiowska P, Kurnatowska I, Maniecka-Bryła I, Pikala M. Twenty-Year Mortality Trends in Patients with Kidney Disease in Poland with the Use of the Years of Life Lost Measure, 2000-2019. Int J Environ Res Public Health. 2022 Feb 24;19(5):2649. doi: 10.3390/ijerph19052649. Erratum in: Int J Environ Res Public Health. 2023 Mar 31;20(7): PMID: 35270338; PMCID: PMC8909903.
- Page 2021** Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021; 372:n71; doi: 10.1136/bmj.n71
- Raport NFZ 2019** NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Warszawa, listopad 2019. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Strategii. ISBN: 978-83-944034-4-7.  
[https://ezdrowie.gov.pl/pobierz/nfz\\_o\\_zdrowiu\\_cukrzyca](https://ezdrowie.gov.pl/pobierz/nfz_o_zdrowiu_cukrzyca)
- Rutkowski 2013** Rutkowski B. Przewlekła choroba nerek — dziesięć lat w teorii i praktyce. Forum Nefrologiczne 2013; 6(1): 63-70.
- Schrauben 2020** Schrauben SJ, Chen HY, Lin E, Jepson C, Yang W, Scialla JJ, Fischer MJ, Lash JP, Fink JC, Hamm LL, Kanthety R, Rahman M, Feldman HI, Anderson AH; CRIC Study Investigators. Hospitalizations among adults with chronic kidney disease in the United States: A cohort study. PLoS Med. 2020 Dec 11;17(12):e1003470.
- Stengel 2019** Stengel B, Metzger M, Combe C, et al. Risk profile, quality of life and care of patients with moderate and advanced CKD: The French CKD-REIN Cohort Study. Nephrology Dialysis Transplantation. 2019;34(2):277-286. doi:10.1093/ndt/gfy058
- Stompór 2020** Stompór Tomasz, Adamczak Marcin, Masajtis-Zagajewska Anna Małgorzata, Mazanowska Oktawia, Maziarska Katarzyna, Więcek Andrzej: Rozpoznawanie i leczenie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek i wartością eGFR < 60 ml/min — opinia członków Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Zaburzeń



Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobach Nerek, Forum Nefrologiczne, vol. 12, no. 1, 2019, pp. 51-64

Dostęp on-line pod adresem: <https://publicum.umed.lodz.pl/info/article/AML91de1452fcc40c492bac921346c3a12/>

Data ostatniego dostępu: 01.08.2023 r.

**Stompór 2023**

Stompór, T.; Adamczak, M.; Kurnatowska, I.; Naumnik, B.; Nowicki, M.; Tylicki, L.; Winiarska, A.; Krajewska, M. Pharmacological Nephroprotection in Non-Diabetic Chronic Kidney Disease—Clinical Practice Position Statement of the Polish Society of Nephrology. J. Clin. Med. 2023, 12, 5184.

Dostęp on-line pod adresem: <https://doi.org/10.3390/jcm12165184>

Data ostatniego dostępu: 24.08.2023 r.

**UKKA 2021**

UK Kidney Association Clinical Practice Guideline: Sodium-Glucose Co-transporter-2 (SGLT-2) Inhibition in Adults with Kidney Disease. Final version: 18 October 2021. Dostęp on-line pod adresem:

[https://ukkidney.org/sites/renal.org/files/UKKA%20guide-line\\_SGLT2%20in%20adults%20with%20kidney%20disease%20v1%2020.10.21.pdf](https://ukkidney.org/sites/renal.org/files/UKKA%20guide-line_SGLT2%20in%20adults%20with%20kidney%20disease%20v1%2020.10.21.pdf)

Data ostatniego dostępu: 01.08.2023 r.

**Vidal-Petiot 2020**

Vidal-Petiot E, Greenlaw N, Kalra PR, Garcia-Moll X, Tardif JC, Ford I, Zamorano J, Ferrari R, Tendera M, Fox KM, Steg PG, On Behalf Of The Clarify Investigators. Chronic Kidney Disease Has a Graded Association with Death and Cardiovascular Outcomes in Stable Coronary Artery Disease: An Analysis of 21,911 Patients from the CLARIFY Registry. J Clin Med. 2019 Dec 18;9(1):4.

**Witek 2012**

Opolski G, Ozierański K, Lelonek M, Balsam P, Wilkins A, Ponikowski, on behalf of the Polish QUALIFY Investigators P. Adherence to systolic heart failure guidelines in ambulatory care in Poland – data from the international QUALIFY survey. Polish Archives of Internal Medicine. Published online August 8, 2017.

**Zabojszcz 2013**

Zabojszcz M, Grzegorzko A, Mirek-Bryniarka E. Heart Failure with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction (HFPEF) in the Polish population of the ESC EURObservational Research Programme, The Heart Failure Pilot Registry. European Heart Journal, 2013; 34 (suppl 1): P2474.

**Zabojszcz 2013**

Zabojszcz M, GGrzegorzko A, Mirek-Bryniarka E. Heart Failure with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction (HFPEF) in the Polish population of the ESC EURObservational Research Programme, The Heart Failure Pilot Registry. European Heart Journal, 2013; 34 (suppl 1): P2474.

**Zdrojewski 2016**

Zdrojewski Ł, Zdrojewski T, Rutkowski M, Bandosz P, Król E, Wyrzykowski B, Rutkowski B. Prevalence of chronic kidney disease in a representative sample of the Polish population: results of the NATPOL 2011 survey. Nephrol Dial Transplant. 2016 Mar;31(3):433-9.

**Zdrojewski 2017**

Zdrojewski Ł, Król E, Rutkowski B, Piotrowski W, Pająk A, Drygas W, Zdrojewski T. Chronic kidney disease in Polish elderly population aged 75+: results of the WOBASZ Senior Survey. Int Urol Nephrol. 2017 Apr;49(4):669-676.