

**HODNOTIACA SPRÁVA – ODBORNÉ STANOVISKO (NA ÚČELY KATEGORIZÁCIE  
LIEKOV) K NÁVRHU ČÍSLO (23173)**

*Forxiga 10 mg filmom obalené tablety*

**Dátum vypracovania: 02.05.2022**

**Vypracoval/a:** Ivan Kraszkó

**Skontroloval/a:** Judita Dugas

*K dátam a údajom, ktoré boli zaslané v režime obchodného tajomstva a sú dôverné sa hodnotiteľ nebude v hodnotiacej správe podrobne vyjadrovať.*

**Obsah**

<b>SÚVISIACE PREDPISY</b>	<b>3</b>
<b>1. Žiadateľ a osoba oprávnená konať za žiadateľ:</b>	<b>4</b>
<b>2. Údaje o žiadosti</b>	<b>4</b>
<b>3. Hodnotenie klinického prínos</b>	<b>4</b>
<b>3.2 Indikácie a indikačné obmedzenia a cieľová populácia liečby</b>	<b>4</b>
<b>3.3 Epidemiologické údaje</b>	<b>5</b>
<b>3.4 Postavenie lieku v klinickej praxi</b>	<b>5</b>
3.4.3 Relevantný komparátor	7
3.4.4 Súhrn	8
<b>3.5 Hodnotenie účinnosti a bezpečnosti posudzovaného lieku</b>	<b>8</b>
<b>4. Hodnotenie farmako-ekonomického rozboru</b>	<b>8</b>
<b>6. Výsledky analýzy</b>	<b>10</b>
<b>7. Podmienky úhrady</b>	<b>11</b>
<b>7.1 Indikačné obmedzenie</b>	<b>11</b>
<b>7.2 Preskripčné obmedzenie</b>	<b>11</b>
<b>REFERENCIE</b>	<b>13</b>

## **SÚVISIACE PREDPISY**

Zákon č. 363/2011 Z. z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov

Vyhláška MZ SR č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku

Vyhláška MZ SR č. 93/2018 Z. z. o kritériách na stanovenie významnosti vplyvu lieku na prostriedky verejného zdravotného poistenia, o hodnotiacich kritériách pre výpočet koeficientu prahovej hodnoty a o podrobnostiach výpočtu koeficientu prahovej hodnoty

**1. Žiadateľ a osoba oprávnená konať za žiadateľ:**

Žiadateľ: AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, 151 85, Švédsko

Osoba oprávnená konať za žiadateľa: Pavel Pešek

**2. Údaje o žiadosti**

<b>Základné údaje o lieku</b>	
<b>ID žiadosti:</b>	23173
<b>Názov lieku:</b>	Forxiga 10 mg filmom obalené tablety
<b>Lieková forma:</b>	tbl flm
<b>Liečivo/-á:</b>	dapagliflozín
<b>Cesta podania:</b>	perorálne použite
<b>Sila a veľkosť balenia/-í:</b>	tbl flm 98x10 mg (blis.Al/Al-kalend.bal), tbl flm 28x10 mg (blis.Al/Al-kalend.bal)
<b>ATC kód liečiva:</b>	A10BK01

**3. Hodnotenie klinického prínos****3.1 Charakteristika lieku**

Dapagliflozín je vysoko účinným, selektívnym a reverzibilným inhibítorom SGLT2. Inhibícia SGLT2 dapagliflozínom znižuje reabsorpciu glukózy z glomerulárneho filtrátu v proximálnom tubule obličiek za súbežného zníženia reabsorpcie sodíka, čo vedie k vylučovaniu glukózy močom a osmotickej diuréze. Dapagliflozín preto zvyšuje transport sodíka do distálneho tubulu, čo zvyšuje tubuloglomerulárnu spätnú väzbu a znižuje intraglomerulárny tlak. V kombinácii s osmotickou diurézou to vedie k zníženiu objemového preťaženia, zníženiu krvného tlaku a nižšiemu predpätiu (preload) a doťaženiu (afterload) srdca, čo môže mať priaznivé účinky na remodeláciu srdca a zachovanie funkcie obličiek. Ďalšie účinky zahŕňajú zvýšenie hematokritu a zníženie telesnej hmotnosti.

Ako sa preukázalo v štúdiách DAPA-HF a DAPA-CKD, prínosy dapagliflozínu týkajúce sa srdca a obličiek nie sú výlučne závislé od účinku znižujúceho hladinu glukózy v krvi a nie sú obmedzené len na pacientov s diabetom.

**3.2 Indikácie a indikačné obmedzenia a cieľová populácia liečby**

Podľa platnej verzie SPC<sup>1</sup> má liek FORXIGA registrované nasledovné terapeutické indikácie:

1. **Diabetes mellitus 2. typu** Forxiga je indikovaná dospelým a deťom vo veku 10 rokov a starším na liečbu nedostatočne kontrolovaného diabetes mellitus 2. typu ako doplnková liečba k diéte a pohybovej aktivite.

- ako monoterapia, keď sa užívanie metformínu kvôli neznášanlivosti považuje za nevhodné.
- ako doplnok k iným liekom na liečbu diabetes mellitus 2. typu.

2. **Srdcové zlyhávanie** Forxiga je indikovaná dospelým pacientom na liečbu symptomatického chronického srdcového zlyhávania so zníženou ejekčnou frakciou.

3. **Chronická choroba obličiek** Forxiga je indikovaná dospelým pacientom na liečbu chronickej choroby obličiek.

Predmetom žiadosti je rozšírenie indikačného obmedzenia o terapeutickú indikáciu **chronická choroba obličiek**. Žiadateľ navrhol nasledovné indikačné obmedzenie:

#### **Návrh indikačného obmedzenia:**

Forxiga je indikovaná dospelým pacientom na liečbu chronickej choroby obličiek s eGFR  $\geq 25$  až  $\leq 75$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a albuminúriou (UACR  $\geq 200$  a  $\leq 5\,000$  mg/g) podmienenej inou chorobou ako geneticky podmieneným polycystickým ochorením obličiek, systémovým lupusom, ANCA vaskulitídou alebo DM typu 1, liečených stabilnou dávkou RAAS inhibítora alebo pri kontraindikácii liečby RAAS inhibítormi.

Hodnotiteľ súhlasí s navrhovaným indikačným obmedzením a vysvetlením indikačného obmedzenia poskytnutým žiadateľom.

### **3.3 Epidemiologické údaje**

Podľa údajov NZCI<sup>2</sup> v nefrologických ambulanciách v r.2020 evidovali 38 997 pacientov v 3. a 4. štádiu chronickej choroby obličiek (CKD) (714,3 prípadov na 100 000 obyvateľov). Analýza Global Burden of Disease Study z roku 2018 zistila, že celosvetový výskyt CKD bol v roku 2016 > 21 miliónov prípadov, čo je v porovnaní s rokom 1990 nárast o 89 %. Tento nárast je považovaný za dôsledok zvýšenej prevalence cukrovky a hypertenzie, ale môže znamenať aj širšie povedomie o CKD v klinickej praxi.

### **3.4 Postavenie lieku v klinickej praxi**

#### **3.4.1 Charakteristika ochorenia**

Chronické ochorenie obličiek označuje komplexnú poruchu charakterizovanú klesajúcou funkciou obličiek a/alebo poškodením obličiek, ktoré je často výsledkom stavov, ako je diabetes, hypertenzia alebo glomerulonefritída. CKD je progresívne ochorenie a môže nakoniec viesť k zlyhaniu obličiek (tiež známemu ako konečné štádium ochorenia obličiek [ESKD]), alebo predčasná smrť.

Prevalencia CKD na Slovensku sa pohybuje od 4,2% do 11,2%, pričom významne stúpa vekom<sup>4</sup>. Rovnako dlhodobo stúpajú aj počty pacientov so zlyhaním obličiek.

Najčastejšími dôvodmi vzniku CKD sú diabetes, hypertenzia a glomerulonefritída. Na spomalenie progresie týchto ochorení sa odporúčajú ako lieky prvej voľby inhibítory ACEa ARB<sup>5</sup>, ale neexistuje veľa dôkazov o ich účinnosti u nediabetických pacientov s CKD. Liečba inhibítormi RAAS je tiež spojená so zvýšeným rizikom hyperkaliémie, čo je dôležitý problém u pacientov s CKD<sup>3</sup>. Celkovo liečba v súčasnosti dostupnými terapiami inhibítormi RAAS nepredstavuje optimálnu liečbu CKD. Preto zostáva reziduálne riziko progresie CKD napriek liečbe s ACE a ARB inhibítormi<sup>6</sup>. Na základe dôkazov, že lieky zo skupiny SGLT2i majú nefroprotektívny efekt, bola iniciovaná štúdia DAPA-CKD s dapgliflozínom zameraná na spomalenie progresie ochorenia CKD.

Usmernenie pre klinickú prax pre hodnotenie a manažment CKD (KDIGO)<sup>3</sup> z roku 2012 definuje CKD ako abnormality štruktúry alebo funkcie obličiek prítomné najmenej tri mesiace s dôsledkami pre zdravie. Kritériá KDIGO 2012 pre diagnózy CKD sú založené na hodnotení funkcie obličiek pomocou rýchlosti **glomerulárnej filtrácie (GFR)** a markerov poškodenia obličiek, ako je **albuminúria**.

Žiadateľ uvádza, akou metodikou a na základe akých kritérií postupoval pri prepočte očakávaných pacientov s diagnózou CKD, ktorý sa budú liečiť prípravkom Forxiga. Údaje uvádza držiteľ registrácie vo farmako-ekonomickom rozbere.

#### *Predpokladaný očakávaný počet pacientov liečených dapagliflozínom*

	2022	2023	2024	2025	2026
Celkový počet nedialyzovaných pacientov s CKD (št. 3 – 4) (45,3% z celkového počtu NDD) (6)	45666	46344	47024	47704	48386
Celkový počet NDD pacientov s CKD (dopočet podľa informácie z nefrologických ambulancií: (Dedinska a kol. 2021))	100808	102305	103806	105307	106812
Podiel pacientov s eGFR v rozmedzí 25 - 75 mL/min/1.73m <sup>2</sup> - 76,8% (27)	76614	77752	78893	80033	81177
Z nich podiel s UACR v rozmedzí 200 - 5000 mg/g - 13,08% (28)	10021	10170	10319	10468	10618
Odpočet 0,18% - pacienti s ADPKD (29) + 7,46% - pacienti s DM typ 1 (dopočet zo štúdie DAPA-CKD)+ 0,04% pacienti s NYHA class IV HFrEF (27)	9252	9389	9527	9664	9803
Penetrácia	30,00%	35,00%	40,00%	45,00%	50,00%
Celkom na 12 mesiacov	2776	3286	3811	4349	4902
Počet pacientov pre kategorizáciu od 1.9.2022	925	3286	3811	4349	4902

#### 3.4.2 Postavenie lieku v liečbe

Žiadateľ vo farmako-ekonomickom rozbere popísal súčasný manažment liečby pacientov s CKD. Predmetom liečby už diagnostikovanej CKD sú opatrenia a liečba zamerané na:

- spomalenie progresie a liečbu komplikácií u pacientov s poškodením obličiek (CKD stupeň 1 a 2) a pacientov so zníženou GFR (CKD stupeň 3 a 4),
- na oddialenie rozvoja renálneho zlyhania, ktoré sa spája so zvýšenou morbiditou a mortalitou.

Ľudia s CKD majú vyššie riziko kardiovaskulárnych ochorení, vrátane srdcového infarktu a mŕtvice. SGLT2, kam patrí aj dapagliflozín, sú súčasťou nových odporúčaní medzinárodných nefrologických odborných spoločností (ERA, KDIGO).

### 3.4.3 Relevantný komparátor

Žiadateľ pri stanovovaní komparátorov postupoval v súlade s Metodickou pomôckou, časť 4.2. „Referenčná liečba/-y je rutinne používaná štandardná liečba/-y v bežnej praxi (zlatý štandard), ktorá by mala byť nahradená novou potenciálne nákladovo efektívnou alternatívou. Ak existuje niekoľko často používaných alternatívnych spôsobov liečby s rovnakou účinnosťou ako referenčná liečba, sa použije najlacnejšia alternatíva.“

Relevantným komparátormi sú ACE inhibítory a ARB, ktoré dokážu oddialiť progresiu CKD. Držiteľ doložil analýzu na základe údajov z NCZI, kde boli pri diagnóze N18 (chronická choroba obličiek) dokladované spotreby liekov aj s prepočtom nákladov podľa UZP2 zo ZKL.

Použiteľným komparátorom je teda kombinácia liečiv, ktorá je považovaná za štandard liečby (SoC). Podľa dát z NCZI ide o betablokátory, ACEI, blokátory kalciového kanála. Tieto terapie boli tiež ako komparátor v klinickej štúdii DAPA-CKD, v ramene komparátora ako SoC boli aj lieky na krvný tlak, renoprotektíva a lieky na zníženie lipidov.

Žiadateľ predložil vo farmako-ekonomickej analýze prehľad podľa percentuálnych podielov a nákladov na SoC v tabuľke č.10, podľa zloženia liekov používaných na Slovensku u pacientov s diagnózou chronického ochorenia obličiek.

Tabuľka 10 Náklady na SoC podľa NCZI za rok 2020 pri dg N19 (CKD)		
Skupina	% podiel podľa DAPA-CKD	Ø náklady podľa NCZI
CKD		
ARB	66,70%	1,68 €
ACEi	31,50%	2,72 €
MRA	5,30%	4,14 €
PRI	0,1%	nepoužíva sa
BKK	50,70%	1,66 €
Diuretiká	43,70%	1,13 €
betablokátory	39%	1,87 €
statíny	64,90%	2,02 €
Ø náklady na 30,4 dňa	5,57 €	
Ø náklady na rok	66,81 €	

Ročné náklady na liečbu dapagliflozínom predstavujú pri úhrade na 1,42€/UZP2 schválenej rozhodnutím zo dňa 15.10.2021 (50) sumu 518,66 €. Dapagliflozín sa používa ako prídavná liečba k SoC, čo predstavuje spolu 585,47 €.

Tieto lieky tvorili štandard liečby v štúdií DAPA-CKD, hodnotiteľ súhlasí s vybranými komparátormi (SoC) voči SLGT2i dapagliflozínu. Na spomalenie progresie týchto ochorení sa odporúčajú ako lieky prvej voľby inhibítory ACEa ARB.

Hodnotiteľ súhlasí s výberom komparátorov.

#### 3.4.4 Súhrn

Žiadateľ vo svojom farmako-ekonomickom rozbere predloženom pre rozšírenie indikácii lieku Forxiga o indikáciu chronického ochorenia obličiek popisuje nenaplnenú medicínsku potrebu u pacientov s chronickým ochorením obličiek a manažment takýchto pacientov.

Žiadateľ si zvolil správnych komparátorov, s ich výberom hodnotiteľ súhlasí. Ako komparátory boli zvolené kombinácie liekov, ktoré tvoria štandard liečby (SoC).

### 3.5 Hodnotenie účinnosti a bezpečnosti posudzovaného lieku

Žiadateľ predložil súhrn viacerých realizovaných štúdií s dapagliflozínom. Hlavnou štúdiou je štúdia fázy III, ktorá bola mnohonárodná, multicentrická, randomizovaná, placebom kontrolovaná, dvojito zaslepená s názvom DAPA-CKD. V štúdií DAPA-CKD primárne hodnotiacim kritériom bol čas do prvého výskytu primárne sledovanej udalosti (50% pokles eGRF, nástup ESKD, smrť z renálnej alebo kardiovaskulárnej príčiny).

Primárne sledovaná udalosť sa vyskytla u 9,2% v ramene s dapagliflozínoma a v ramene s placebom u 14,5%. Pomer rizika (HR) 0,61; 95% CI, 0,51 až 0,72 ;  $p \leq 0,001$ . Dapagliflozín zmiernil pokles eGFR. U pacientov s CKD a DMT2 a bez neho dapagliflozín znížil albuminúriu.

Klinické výsledky zo štúdie DAPA-CKD sa stali súčasťou odporúčaní, aby sa dapagliflozín zaradil do prvej línie liečby CKD v štádia 3b–5 a u manažmentu CKD u starších pacientov. Pokyny sú dostupné aj v European Renal Best Practice (orgán pre usmernenia Európskej renálnej asociácie – Európska asociácia pre dialýzu a transplantáciu [ERA-EDTA]).

Z dostupných údajov je možné povedať, že hodnotený liek je v navrhovanej indikácii bezpečný a účinný.

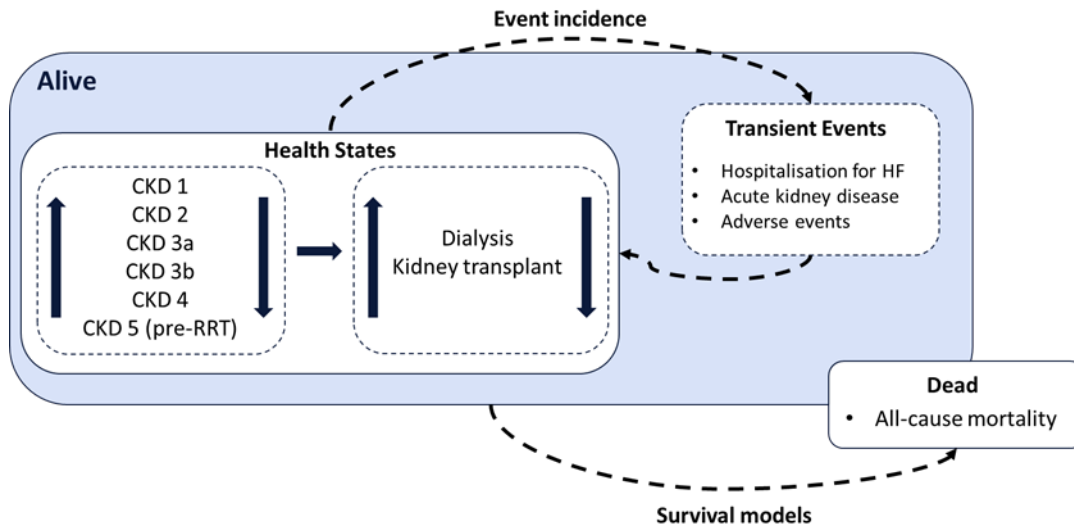
## 4. Hodnotenie farmako-ekonomického rozboru

Žiadateľ na preukázanie nákladovej efektívnosti lieku Forxiga v porovnaní s existujúcou liečbou SoC v navrhovanej indikácii CKD zvolil analýzu užitočnosti nákladov. Analýza je vykonaná z pohľadu (perspektívy) platcov zdravotnej starostlivosti, t.j. zdravotných poisťovní. Náklady použité do analýzy sú iba tie náklady, ktoré uhrádza zdravotná poisťovňa.



Žiadateľ použil pre výpočet nákladov a prínosov Markovov model. Zdravotné stavy sú definované v 6 štádiách CKD a renálnou substitučnou terapiou, údaje použité pre parametrizáciu boli odvodené z klinickej štúdie DAPA-CKD.

(Obrázok : štruktúra použitého modelu )



## 5. Odhadované náklady verejného zdravotného poistenia

Žiadateľ pripravil analýzu s odhadovanými nákladmi na doterajšiu liečbu liekmi, ktoré obsahujú iné liečivo.

Podľa Vyhlášky MZ SR č. 422/2011 o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku: „Pri výpočte odhadovaných nákladov a vplyvov na rozpočet verejného zdravotného poistenia sa vychádza z cien liekov, zdravotníckych pomôcok, dietetických potravín alebo zdravotných výkonov a služieb, ktoré sú regulované vecne príslušným orgánom, inak z objektívne overiteľných cien; vychádza sa z cien platných v deň podania farmako-ekonomického rozboru ministerstvu.“

V súlade s uvedenou právnou normou vychádza porovnanie úhrad zo Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) platného k 1.11.2021. Žiadateľ detailne uvádza v priloženom FEK rozbere , (zverejnený na portáli MZ 30.11.2021 / ID23173).

Porovnanie odhadovaných nákladov verejného zdravotného poistenia pri použití lieku Forxiga v indikácii chronického ochorenia obličiek , bolo robené s odhadovanými nákladmi na doterajšiu liečbu liekmi, ktoré obsahujú iné liečivo. V porovnaní žiadateľ vychádzal z

liekov, ktoré sú hradené zo zdravotného poistenia, teda sú v zozname kategorizovaných liekov. Tieto terapie boli tiež ako komparátor v klinickej štúdii DAPA-CKD.

Ročné náklady na liečbu dapagliflozínom predstavujú pri úhrade na 1,42€/UZP2 schválenej rozhodnutím zo dňa 15.10.2021 sumu **518,66 €**.

Dapagliflozín sa používa ako prídavná liečba k SoC, čo predstavuje spolu **66,88 €/** náklady na rok. Celkové náklady na jedného pacienta a na rok liečby Forxiga 10mg +SoC predstavujú **spolu 585,47€**.

Náklady na SoC žiadateľ použil aj pre **analýzu užitočnosti nákladov**, v časti výberu porovnávacej liečby.

Žiadateľ uvádza v tabuľke odhadovaná suma úhrad za 12, 24 a 36 mesiacov na obe hodnotené indikácie .

Indikácia	HF	CKD
Suma úhrad 12 mesiacov	699 199 €	845 901 €
Suma úhrad 24 mesiacov	2 865 880 €	3 453 024 €
Suma úhrad 36 mesiacov	6 802 704 €	8 095 195 €

Žiadateľ splnil zákonnú požiadavku a v zmysle § 10 ods. 3 písm. i) zákona č. 363/2011 Z. z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov predložil návrh maximálnej sumy úhrad zdravotných poisťovní za liek na 12,24 a 36 po sebe nasledujúcich mesiacov od nadobudnutia vykonateľnosti rozhodnutia o zaradení lieku do zoznamu kategorizovaných liekov.

## 6. Výsledky analýzy

V celoživotnom horizonte na základe modelu uvádza žiadateľ prínos v získaných QALY 0,691. Na strane nákladov uvádza rozdiel v hodnote +3.297,-€.

Podľa modelu pre výpočet nákladovej efektívnosti v časovom celoživotnom horizonte , hodnota ICER je **4769,-€ /QALY**.

	Dapagliflozín + Soc	Placebo + SoC	Inkrementálne
Celoživotný horizont			
QALYs	7 823	7 132	0,691
Náklady	31 634 €	28 337 €	3 297 €
<b>ICER</b>	<b>4 769 €/QALY</b>		

Prahová hodnota ICER , ktorú uvádza žiadateľ bola vypočítaná pre rok 2021 v hodnote **36 363€/QALY**. **Výsledky analýzy z modelu sa nachádzajú pod prahom pre výsledky analýzy užitočnosti nákladov určenej vyhláškou MZSR č.93/2018 Z.z.**

Žiadateľ predložil farmakoekonomickú analýzu, ktorá spĺňa hodnotiace kritériá. Na základe predloženého farmako-ekonomického rozboru je možné povedať, že liek je nákladovo efektívny.

## 7. Podmienky úhrady

### 7.1 Indikačné obmedzenie

*Indikačné obmedzenie podľa návrhu žiadateľa*

Forxiga je indikovaná dospelým pacientom na liečbu chronickej choroby obličiek s eGFR  $\geq 25$  až  $\leq 75$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a albuminúriou (UACR  $\geq 200$  a  $\leq 5\ 000$  mg/g) podmienenej inou chorobou ako geneticky podmieneným polycystickým ochorením obličiek, systémovým lupusom, ANCA vaskulitídou alebo DM typu 1, liečených stabilnou dávkou RAAS inhibítora alebo pri kontraindikácii liečby RAAS inhibítormi.

Hodnotiteľ súhlasí s indikačným obmedzením navrhnutým žiadateľom.

### 7.2 Preskripčné obmedzenie

*Preskripčné obmedzenie podľa návrhu žiadateľa:*

NEF, KAR

Hodnotiteľ súhlasí s preskripčným obmedzením žiadateľa.

## 8. Záverečné hodnotenie

Hlavný odborník MZ SR pre nefrológiu a predseda Slovenskej nefrologickej spoločnosti SLS zaslali pozitívne stanovisko k rozšíreniu indikačných a preskripčných obmedzení pre liek Forxiga v indikácii liečby pacientov s chronickým ochorením obličiek, v ktorom konštatujú, že je v záujme zníženia závažnej morbidity a mortality pacientov s CKD, ako aj prevencie progresie CKD do terminálneho zlyhania obličiek s potrebou nákladnej dialyzačnej a transplantlačnej liečby, aby sa uvedené poznatky čo najskôr uplatnili aj v medicínskej praxi .

Dapagliflozín, v indikácii liečby pacientov s **chronickým ochorením obličiek**, je novo odporúčaným liečivom, ktoré spĺňa požiadavky medicínskej potreby a pozitívne zvyšuje kvalitu života pacientov . Liek spĺňa podmienku poklesu určeného v §20 ods. 5 písm. b) bod 2. zákona č.363/2011 Z.z., keďže rozhodnutím č. S21429-2021-OKC-22035 zo dňa 15.10.2021

bola maximálna výška úhrady zdravotnej poisťovne za štandardnú dávku liečiva znížená minimálne o 3%.

Forxiga 10mg je indikovaná na liečbu dospelých pacientov na liečbu chronickej choroby obličiek s eGFR  $\geq 25$  až  $\leq 75$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a albuminúriou (UACR  $\geq 200$  a  $\leq 5\ 000$  mg/g) podmienenej inou chorobou ako geneticky podmieneným polycystickým ochorením obličiek, systémovým lupusom, ANCA vaskulitídou alebo DM typu 1, liečených stabilnou dávkou RAAS inhibítora alebo pri kontraindikácii liečby RAAS inhibítormi.

Predložená farmako-ekonomická analýza spĺňa metodické požiadavky a liečba liekom **Forxiga** je v zvolenej indikácii chronickej choroby obličiek nákladovo efektívna.

## REFERENCIE

1. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_sk.pdf)
2. NCZI. Nefrologická starostlivosť a liečba nahrádzajúca funkciu obličiek v Slovenskej republike 2020. Publikované september 2021.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Available at: [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). Kidney Inter, 2012a;Suppl. 2013(3):1-150.
4. Iléšová E. et al.: Chronická obličková choroba - významný celosvetový zdravotný problém. Verejné zdravotníctvo, ISSN 1337-1789, Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave 2010, ročník 7, č.4.
5. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. The New England journal of medicine. 2001;345(12):851-860.
6. Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, et al. 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. ERA-EDTA. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2019;34(2):208-230.