



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Forxiga 10mg (dapagliflozyna)
w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-14/2013

Data ukończenia: 16 sierpnia 2013

Wykaz skrótów

AEs - działania niepożądane (z ang. *adverse events*)

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

BMI - z ang. *body mass index*

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

DAPA - dapagliflozyna

DBP - rozkurczowe ciśnienie krwi (z ang. *diastolic blood pressure*)

DPP-4 - inhibitory dipeptydylo-peptydazy 4

FBG- stężenie glukozy we krwi na czczo (z ang. *fasting blood glucose*)

FPG- stężenie glukozy w osoczu na czczo (z ang. *fasting plasma glucose*)

GLIM- glimepiryd

HbA1c- hemoglobina glikowana (zawartość wyrażona jako odsetek całkowitego stężenia hemoglobiny)

HDL - lipoproteiny o wysokiej gęstości (z ang. *high density lipoprotein*)

INS - insulina

IS- wynik istotny statystycznie

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

LDL - lipoproteiny o niskiej gęstości (z ang. *low density lipoprotein*)

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

LOCF - z ang. *last observation carried forward*

MD – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

MET - metformina

NNT – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

NS- wynik nieistotny statystycznie

OADs - doustne leki przeciwcukrzycowe (z ang. *oral antidiabetic drugs*)

OGTT - doustny test tolerancji glukozy (z ang. *oral glucose-tolerance test*)

p.p. - punkt procentowy

PBO - placebo

pc. - powierzchnia ciała

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

SAEs - poważne działania niepożądane (z ang. *serious adverse events*)

SBP - skurczowe ciśnienie krwi (z ang. *systolic blood pressure*)

SU - pochodne sulfonilomocznika

TC - cholesterol całkowity (z ang. *total cholesterol*)

TDDI - całkowita dobową dawką insuliny (z ang. *total daily dose of insulin*)

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TZD - tiazolidinediony

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

UTI - zakażenie dróg moczowych (z ang. *urinary tract infection*)

w.k. średnia wartość końcowa.

w.p. średnia wartość początkowa

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

„Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| 1. Podstawowe informacje o wniosku | 6 |
| 2. Problem decyzyjny | 9 |
| 2.1. Przedmiot i historia wniosku..... | 9 |
| 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii | 9 |
| 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych | 9 |
| 2.4. Problem zdrowotny..... | 10 |
| 2.5. Wnioskowana technologia medyczna | 18 |
| 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej | 18 |
| 2.5.2. Status rejestracyjny | 18 |
| 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją | 19 |
| 3. Ocena analizy klinicznej | 19 |
| 3.1. Alternatywne technologie medyczne..... | 19 |
| 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu | 19 |
| 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy | 23 |
| 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy..... | 33 |
| 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy..... | 33 |
| 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania | 33 |
| 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia | 33 |
| 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy..... | 34 |
| 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy..... | 45 |
| 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy..... | 46 |
| 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności | 47 |
| 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa | 57 |
| 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa | 69 |
| 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej | 73 |
| 4. Ocena analizy ekonomicznej | 76 |
| 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne | 76 |
| 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy | 76 |
| 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 78 |
| 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy..... | 80 |
| 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej | 80 |
| 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy | 80 |
| 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy..... | 81 |
| 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy | 82 |
| 4.5.4. Obliczenia własne Agencji..... | 82 |
| 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej..... | 82 |
| 5. Ocena analizy wpływu na budżet | 83 |
| 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 83 |
| 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 85 |
| 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet..... | 86 |

| | |
|---|------------|
| 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy | 86 |
| 5.3.2. Obliczenia własne Agencji..... | 90 |
| 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet | 91 |
| 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka | 91 |
| 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę | 92 |
| 8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii..... | 92 |
| 8.1. Rekomendacje kliniczne | 92 |
| 8.2. Rekomendacje refundacyjne..... | 92 |
| 8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji | 93 |
| 9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach | 94 |
| 10. Opinie ekspertów..... | 94 |
| 11. Kluczowe informacje i wnioski | 94 |
| 12. Źródła..... | 98 |
| 13. Załączniki | 100 |

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

06.06.2013 MZ-PLR-460-18473-4/MKR/13

Termin ustawowy (DD.MM.RRRR) przekazania AW i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia (data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło)

06.08.2013

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Forxiga (dapagliflozyna) 10 mg tabletki powlekane, 30 sztuk

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

■

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

■

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

■ ■ ■ ■

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.

al. Armii Ludowej 26, 00-609 Warszawa, Polska

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

Bristol-Myers Squibb House

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge

Middlesex

UB8 1DH

Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Brak

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Metforminum

Avamina - Bioton S.A., Polska

Etform - Sandoz GmbH, Niemcy

Formetic - Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A., Polska

Glucophage - Merck Santé S.A.S., Francja

Metfogamma - Worwag Pharma GmbH & Co.Kg, Niemcy

Metformax - Teva Pharmaceuticals Polska Sp. Z O. O., Polska

Metformin Bluefish - Bluefish Pharmaceuticals Ab, Szwecja

Metformin - Galena Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy "Galena", Polska

Metifor - Polfarmex S.A., Polska

Metral - Warszawskie Zakł.Farm. Polfa S.A., Polska

Siofor - Berlin Chemie Ag, Niemcy

Gliclazidum

Diabrezide - L.Molteni & C. Dei F.Lii Alitti Societa Di Esercizio S.P.A., Włochy

Diagen - Generics (Uk) Ltd., Wielka Brytania

Diaprel - Mr Anpharm Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A., Polska

Diazidan - Icn Polfa Rzeszów S.A., Polska

Gliclada - Krka D.D., Novo Mesto, Słowenia

Symazide - Mr Symphar Sp. Z O.O., Polska

Glimepidum

Amaryl - Sanofi Aventis Deutschland GmbH, Niemcy

Avaron - Bioton S.A., Polska

Diaril - Biofarm Sp.z o.o., Polska

Glibetic - Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A., Polska

Glidamid - Icn Polfa Rzeszów S.A., Polska

Glimehexal - Sandoz GmbH, Austria

Glimepiride Accord - Accord Healthcare Ltd, Wielka Brytania

Glipid - Genexo Sp. z o.o., Polska

Glitoprel - Polfarmex S.A., Polska

Pemidal - Pabianickie Zakł.Farm. Polfa S.A., Polska

Symglic - Symphar Sp. z o.o., Polska

Gliplizidum

Glipizide BP - Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy "Galena", Polska

DPP-4

Onglyza - Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

Januvia/ Xelevia, Janumet - Merck Sharp & Dohme Ltd.

Galvus, Eucreas – Novartis

Trajenta – Boehringer Ingelheim

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 06.06.2013 r., znak MZ-PLR-460-18473-4/MKR/13, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) 10 mg tabletki powlekane, 30 tabl., kod EAN13: 5909990975884 we wskazaniu [redacted]

Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz HTA:

- [redacted] Analiza kliniczna. Wersja 1.3. Aestimo s.c. Kraków 2013.
- [redacted] Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.3. Aestimo s.c. Kraków 2013.
- [redacted] Analiza ekonomiczna. Wersja 1.3. Aestimo s.c. Kraków 2013.
- [redacted] Analiza wpływu na budżet. Wersja 1.3. Aestimo s.c. Kraków 2013.
- Analiza racjonalizacyjna wydatków płatnika publicznego na refundację preparatu Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2. Bristol-Myers Squibb.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Przedmiotowa technologia jest pierwszy raz przedmiotem oceny Agencji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

| Świadczenie | Dokumenty Nr i data wydania | Uchwała/Stnowisko RK/RP |
|---|---|--|
| Linagliptin (Trajenta®) we wskazaniu: „leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów” | Stanowisko RP nr 21/2012 z dnia 12 marca 2012 r. | Rada uznaje za niezasadne zakwalifikowanie terapii produktem leczniczym Trajenta (linagliptin) 5 mg, tabletki powlekane, 30 tabletek powlekanych we wskazaniu: „Leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów: – w monoterapii, u pacjentów, u których kontrola glikemii uzyskana wyłącznie za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych jest niewystarczająca i dla których metformina (MET) jest nieodpowiednia z powodu nietolerancji lub przeciwwskazana z powodu niewydolności nerek, – w terapii skojarzonej z MET, kiedy stosowanie wyłącznie MET w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, – w terapii skojarzonej z suflonylomocznikiem i MET, kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii”, jako świadczenia finansowanego ze środków publicznych. |
| Xelevia® (Sitagliptin) w leczeniu cukrzycy typu 2, | Stanowisko RK nr 49/14/2010 | Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego preparatu Xelevia® (sitagliptin) w leczeniu cukrzycy typu |

| Świadczenie | Dokumenty Nr i data wydania | Uchwała/Stnowisko RK/RP |
|--|--|--|
| w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonylomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna) | z dnia 5 lipca 2010r. | 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonylomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowane tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, z odpłatnością 50%. |
| Eucreas® (vildagliptin/metformin hydrochloride) w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, | Stanowisko RK nr 47/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r. | Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Eucreas® (vildagliptin/ metformin hydrochloride) w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, z odpłatnością 50%. |
| Sitagliptin (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonylomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna) | Stanowisko RK nr 48/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r. | Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Januvia® (sitagliptin) w leczeniu cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonylomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, z odpłatnością 50%. |
| Wildagliptyna (Galvus®) w leczeniu cukrzycy typu 2 | Stanowisko RK nr 24/9/2010 z dnia 12 kwietnia 2010 r. | Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku wildagliptyna (Galvus®) w leczeniu cukrzycy typu 2 jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych z 50% odpłatnością. |
| Saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2 | Stanowisko RK nr 23/8/2010 z dnia 29 marca 2010 r. | Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością. |
| Sitagliptyna (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2 | Stanowisko RK nr 11/03/2009 z dnia 2 lutego 2009 r. | Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych sitagliptyny (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych. |

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych wg. ICD-10:

- E10 - Cukrzyca insulino zależna
- **E11 - Cukrzyca insulinoniezależna (cukrzyca typu 2)**
- E12 - Cukrzyca związana z niedożywieniem
- E13 - Inne określone postaci cukrzycy
- E14 - Cukrzyca nieokreślona

Cukrzyca należy do grupy chorób metabolicznych, których wspólną cechą kliniczną jest podwyższone stężenie glukozy we krwi. Może być ono spowodowane niedostatecznym wydzielaniem insuliny lub upośledzeniem działania insuliny. Konsekwencją tego jest zaburzony metabolizm węglowodanów, białek, tłuszczów a także zwiększone stężenie glukozy we krwi.

U większość chorych rozpoznana zostaje cukrzyca typu 1 lub 2 (inne typy występują rzadziej). W cukrzycy typu 1 stwierdza się upośledzenie wydzielania insuliny, natomiast typ 2 charakteryzuje się upośledzeniem wydzielania insuliny i brakiem dostatecznego kompensacyjnego wzrostu wydzielania tego hormonu.

Tabela 2. Różnicowanie typów cukrzycy

| | Typ 1 | Typ 2 |
|--|--|--|
| Patogeneza | Brak insuliny | Względny niedobór insuliny |
| Budowa ciała | Asteniczna | Najczęściej pykniczna/otyłość (40% przypadków) |
| Początek choroby | Często nagły (kilka tygodni) | Powolny (kilka miesięcy, lata) |
| Wiek w chwili wystąpienia hiperglikemii | <35 r.ż. (najczęściej <20 r.ż.) | >35 r.ż. |
| Objawy kliniczne hiperglikemii | Gwałtownie narastające w ciągu kilku tygodni (chory szuka pomocy lekarskiej) | Dyskretne, często niezauważalne, o miernym nasileniu narastającym w ciągu kilku miesięcy |
| Acetonuria | Obecna | Brak |
| Reakcja na pochodne sulfonilomocznika | Brak | Dobra |
| Leczenie insuliną | Konieczne | Potrzebne tylko w razie wyczerpania rezerw insuliny endogennej |
| Stężenie peptydu C na czczo | <0,1 nmol/l | Prawidłowe lub podwyższone |
| Stężenie peptydu C po stymulacji | Brak wzrostu | Wzrost zachowany |
| Przeciwciała przeciw wyspowe (IAA, GADA, IA-2A) | Wzrost miana | Brak |
| Liczba czynnych komórek Langerhasa | <10% wartości prawidłowej | Umiarkowanie zmniejszona |

Ponadto wyróżnia się także inne postaci cukrzycy o nietypowym przebiegu, m. in. postać LADA oraz MODY. Postać LADA (*latent autoimmune diabetes in adults*) charakteryzuje się długotrwałym, tłym przebiegiem. Do ujawnienia się pełnego obrazu choroby, zwykle dochodzi w 4. lub 5. dekadzie życia. Może to prowadzić do błędnego zastosowania leków doustnych, zamiast włączenia do leczenia insulinoterapii. Natomiast cukrzyca typu MODY (*maturity onset diabetes if youth*) jest postacią graniczną. Występuje w wieku typowym dla cukrzycy typu 1, ale jej przebieg kliniczny przypomina cukrzycę typu 2.

Tabela 3. Różnicowanie postaci granicznych cukrzycy

| Typ 1 (LADA) | Typ 2 (MODY) |
|--|--|
| BMI < 25 kg/m ² (utrata masy ciała > 10% w ciągu ostatnich 3 miesięcy) | nadwaga i otyłość |
| HbA _{1c} > 10% (wiek zazwyczaj < 50 r.ż.) | cukrzyca typu 2 w rodzinie |
| bez nadciśnienia tętniczego | obecne nadciśnienie tętnicze lub inne cechy zespołu metabolicznego |
| peptyd C – niski | peptyd C – wysoki |
| bez powikłań | częste powikłania przy wykryciu |
| obecne przeciwciała anty-GAD/ICA | brak przeciwciał |

Epidemiologia

Cukrzyca należy do chorób społecznych (chorobowość przekracza 1 % i wciąż wzrasta). Chorobowość zwiększa się we wszystkich grupach wiekowych. Zjawisko to odzwierciedla tendencję do rozpoznawania choroby w coraz młodszym wieku. Cukrzyca znana stanowi tylko 50-60% przypadków, pozostałe 40-50% to cukrzyca nieznaną (nierozpoznana).

Populacja pacjentów z cukrzycą typu 2 (E.11 według ICD-10) na podstawie danych NFZ.

| | 2011 | 2012 |
|------|-----------|-----------|
| T2DM | 2 271 985 | 2 221 580 |

Ze względu na fakt, że cukrzyca typu 2 stanowi od 90 do 95% przypadków cukrzycy, można przyjąć, że zapadalność i chorobowość na to schorzenie odzwierciedla zapadalność i chorobowość na cukrzycę ogółem. W Polsce obserwuje się wzrost zapadalności na cukrzycę typu 2. Przewiduje się, że trend ten będzie zachowany w kolejnych dekadach. Wzrost zapadalności przypisuje się zmianie trybu życia i rosnącej liczbie osób otyłych. Cukrzycę typu 2 rozpoznaje się u coraz młodszych osób, niemniej jednak zapadalność rośnie z wiekiem (przed 30 r.ż. jest niewielka). Chorobowość w Polsce wynosi 1,6-4,7%, natomiast umieralność- ok. 15 na 100 000 osób. Większość zgonów (70%) powodują powikłania sercowo-naczyniowe.

Etiologia i patogeneza

Cukrzyca charakteryzuje się hiperglikemią wywołaną zaburzeniami wydzielania insuliny lub/i działania insuliny. Przyczyny hiperglikemii różnią się istotnie w zależności od typu cukrzycy. Typ 1 cukrzycy jest schorzeniem z autoagresji. Powstawanie hiperglikemii cukrzycy typu 2 jest zjawiskiem bardziej złożonym a jej etiologia ma charakter wieloczynnikowy, powodujący współistnienie insulinooporności i zaburzeń wydzielania insuliny. Jak do tej pory nie zostało do końca wyjaśnione, co powoduje indukcję tych zaburzeń, jednak zakłada się, że mogą mieć na nie wpływ predyspozycje genetyczne oraz czynniki środowiskowe (m. in. otyłość, zwłaszcza brzuszna oraz mała aktywność fizyczna).

Klasyfikacja

American Diabetes Association dokonała podziału cukrzycy według przyczyn. Wyróżniono następujące typy: (Tabela 4)

Tabela 4. Typy cukrzycy według przyczyn – podział wg American Diabetes Association

| Typ cukrzycy | Przyczyna |
|---------------------------|--|
| Cukrzyca typu 1 | - Wywołana procesem immunologicznym - Idiopatyczna |
| Cukrzyca typu 2 | - |
| Inne typy cukrzycy | - Defekt genetyczny upośledzający działanie komórek β - Defekt genetyczny upośledzający działanie insuliny - Choroby trzustki - Choroby układu dokrewnego - Leki - Choroby infekcyjne - Rzadkie formy o podłożu immunologicznym - Inne zespoły genetyczne |
| Cukrzyca ciążowa | - |

Obraz kliniczny

Objawy podmiotowe są zróżnicowane i nieswoiste, zależne od typu cukrzycy i dynamiki jej przebiegu. Ponad połowa przypadków cukrzycy typu 2 przebiega bezobjawowo. Klasyczne objawy cukrzycy widoczne są dopiero przy znacznie podwyższonym stężeniu glukozy we krwi.

Cukrzyca typu 2 początkowo jest bezobjawowa. Objawy pojawiają się w następstwie wzrastającego stężenia glukozy we krwi i mogą wystąpić dopiero po kilku latach. Do klasycznych objawów cukrzycy typu 2 zalicza się: osłabienie, spadek masy ciała, zwiększone oddawanie moczu oraz nadmierne pragnienie. Pierwszym objawem może być także utrata ostrości wzroku, bóle nóg oraz świąd skóry, często umiejscowiony w okolicy zewnętrznych narządów moczowo-pciowych. U osób bez objawów klinicznych, jednak z czynnikami ryzyka cukrzycy wskazana jest diagnostyka w kierunku cukrzycy typu 2.

Cukrzyca typu 2 jest schorzeniem postępującym, jednak wcześniej wykryta łatwo się leczy przy pomocy diety i leków doustnych. Podawanie insuliny jest zazwyczaj konieczne po kilku latach choroby. Gdy dochodzi do zwiększonego zapotrzebowania na insulinę, skuteczne leczenie cukrzycy zostaje znacznie utrudnione. Cukrzyca może towarzyszyć zmianom skórny, zaburzeniom ze strony narządów zmysłu, układu krążenia, układu pokarmowego, układu moczowego, układu nerwowego oraz układu ruchu.

Diagnostyka

Rozpoznanie cukrzycy stawia się na podstawie wartości glikemii. U dorosłych pacjentów schemat diagnostyki cukrzycy opiera się na trzech kryteriach:

- Glikemia na czczo ≥ 126 mg/dl (na czczo- 8 godzin bez jedzenia), wynik należy potwierdzić innego dnia.

- Objawy podwyższonego stężenia glukozy (wielomocz, zwiększone pragnienie i niewytłumaczalny spadek masy ciała) oraz glikemia w przygodnym oznaczeniu ≥ 200 mg/dl.
- Stężenie glukozy ≥ 200 mg/dl po 2 godzinach w teście doustnego obciążenia 75 mg glukozy rozpuszczonej w wodzie.

Kryteria te nie dotyczą kobiet w ciąży. W przypadku cukrzycy ciąży rozpoznania dokonuje się na podstawie doustnego testu obciążenia 75 mg glukozy. Według WHO do kryteriów rozpoznania zalicza się glikemia na czczo ≥ 100 mg/dl lub glikemia po 2 godzinach ≥ 140 mg/dl.

W zaleceniach American Diabetes Association z 2010 r. w celu rozpoznania cukrzycy dopuszcza się oznaczenie HbA_{1c} (hemoglobiny glikowanej). Zawartość HbA_{1c} wyraża się jako odsetek całkowitego stężenia hemoglobiny. Stan przedcukrzycowy rozpoznaje się gdy HbA_{1c} wynosi 5,7 – 6,4%, natomiast cukrzycę przy HbA_{1c} $>6,5\%$. Polsce Towarzystwo Diabetologiczne nie zaleca rozpoznawania cukrzycy na podstawie oznaczania HbA_{1c}.

Leczenie – informacje ogólne

Podstawowym celem leczenia cukrzycy wszystkim typów jest obniżenie stężenia glukozy do wartości zbliżonych do prawidłowych. W cukrzycy typu 1 niezbędne jest stosowanie algorytmu wielokrotnych wstrzyknięć w modelu intensywnej insulinoterapii. Natomiast w cukrzycy typu 2 wskazana jest stopniowa intensyfikacja leczenia w miarę narastania hiperglikemii.

Leczenie nefarmakologiczne

W leczeniu hipoglikemizujących stosuje się metody nefarmakologiczne polegające na przekonaniu chorego do prowadzenia tzw. zdrowego stylu życia obejmującego zdrową dietę, aktywność fizyczną oraz zaprzestanie palenia tytoniu. Randomizowane próby kliniczne potwierdzają, że wysiłek fizyczny połączony z dietą umożliwia utratę 5-7% masy ciała oraz redukuje ryzyko przejścia IGT w cukrzycę typu 2 o ponad połowę.

Wskazaniem do rozpoczęcia farmakoterapii w cukrzycy jest brak wyrównania metabolicznego po leczeniu behawioralnym (dieta, aktywność fizyczna, zaprzestanie palenia tytoniu).

W celu obniżenia podwyższonych wartości glikemii stosuje się:

- doustne leki hipoglikemizujące,
- leki działające na układ inkretynowy,
- insulinę.

Leczenie farmakologiczne – leki doustne

Leki doustne stosuje się w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, łącząc ze sobą leki doustne różnych grup, leki doustne z lekami inkretynowymi albo leki doustne z insuliną. W chwili rozpoznania choroby pierwszym lekiem doustnym jest metformina. W przypadku osób bardzo szczupłych oraz w przypadku nietolerancji metforminy, można zastosować pochodną sulfonylomocznika albo inhibitor DPP-4.

Do doustnych leków przeciwcukrzycowych zalicza się następujące grupy leków:

- leki hipoglikemizujące – pochodne sulfonylomocznika (PSM),
- leki antyhiperglikemiczne;
 - pochodne biguanidu (metformina),
 - leki hamujące α -glukozydazy (α G),
 - inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4) zwane gliptykami, należące do grupy leków działających na układ inkretynowy (tzw. inkrety).

Pochodne sulfonylomocznika (PSM), stanowią grupę leków najczęściej stosowaną w leczeniu cukrzycy. Wskazane są w cukrzycy typu 2 w monoterapii, szczególnie u osób z prawidłową masą ciała i niewielką nadwagą, gdy leczenie nefarmakologiczne jest niewystarczające oraz w terapii skojarzonej z pochodnymi biguanidów, TZD i insuliną.

Pochodne biguanidów (metformina) mogą być stosowane u chorych na cukrzycę typu 2 u których występuje przynajmniej resztkowe wydzielanie insuliny. Są szczególnie korzystne u chorych ze współistniejącą otyłością, w monoterapii, łącznie z dietą cukrzycową zawierającą nie mniej niż 1000 kcal/dobę. Ponadto pochodne biguanidów są wskazane w cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika, akarbozą lub insuliną.

Inhibitory α -glukozydazy (akarboza) są wskazane w leczeniu cukrzycy typu 2 we wczesnym etapie leczenia, łącznie z dietą cukrzycową oraz w terapii skojarzonej (np. z pochodnymi sulfonylomocznika lub jako trzeci lek z pochodnymi sulfonylomocznika i metformin).

Do leków oddziałujących na oś inkrętową należą agoniści receptora GLP-1 i inhibitory dipeptydylopeptydazy IV (DPP IV).

Antagoniści receptora dla GLP-1 stanowią nową grupę leków wpływających na poprawę efektu inkrętynowego. Są to wywodzące się z przewodu pokarmowego hormony inkrętynowe, które stymulują wydzielanie insuliny w odpowiedzi na bodziec glikemiczny. Przedstawicielem tej grupy jest podawany s.c. eksenatyd. Stosuje się go w celu poprawy kontroli glikemii w cukrzycy typu 2 jednocześnie z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Drugą grupą leków oddziałujących na oś inkrętową są inhibitory dipeptydylopeptydazy IV (DPP-4). Hamują one rozpad GLP-1, i tym samym zwiększają jego aktywność. Przedstawicielami tej grupy są podawane p.o. wildagliptyna i sitagliptyna. Wildagliptynę stosuje się w leczeniu cukrzycy typu 2 u chorych o niedostatecznie wyrównanych przy terapii dwoma lekami doustnymi, natomiast sitagliptyna jest wskazana do stosowania w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi oraz w skojarzeniu z innymi doustnymi preparatami przeciwcukrzycowymi.

Gdy zmiana stylu życia i stosowanie jednego leku doustnego staje się nieskuteczne w leczeniu cukrzycy typu 2, zaleca się stosowanie 2 lub niekiedy 3 leków doustnych lub leków doustnych w połączeniu z analogiem GLP-1 lub z insuliną.

Połączenie zalecane w terapii skojarzonej 2-lekowej obejmuje:

- metforminę + pochodne sulfonilomocznika,
- metforminę + lek inkrętynowy (analog GLP-1 lub inhibitor DPP-4).

Natomiast w terapii 3-lekowej można zastosować schemat:

- metformina + pochodne sulfonilomocznika + lek inkrętynowy,
- metformina + pochodne sulfonilomocznika + akarboza,
- metformina + lek inkrętynowy + akarboza.

Leczenie farmakologiczne- insulina

Gdy leczenie skojarzone lekami doustnymi lub lekami doustnymi i analogiem GLP-1 jest nieskuteczne, należy rozpocząć insulinoterapię.

Wskazaniem do insulinoterapii jest:

- cukrzyca typu 1
 - u dzieci i młodzieży
 - u dorosłych
 - cukrzyca LADA od chwili rozpoznania
- cukrzyca typu 2
 - wtórna nieskuteczność leków doustnych ($HbA_{1c} > 7\%$ pomimo intensyfikacji leczenia farmakologicznego i terapii behawioralnej)
 - przeciwwskazania do stosowania leków doustnych (uszkodzenia narządowe, uczulenie)
 - leczenie czasowe
 - świeżo rozpoznana cukrzyca ze znaczną hiperglikemią ($>16,7$ mmol/l [300 mg/dl]) i objawami klinicznymi
 - opanowanie glukotoksyczności
 - ostry zespół wieńcowy; zabieg przez skórną angioplastykę wieńcową
 - udar mózgu
 - ostre stany zapalne, urazy i inne stany naglące
 - kortykoterapia
 - zabieg operacyjny
 - ciąża
- cukrzyca związana z mukowiscydozą.

Tabela 5. Rodzaje insuliny ludzkiej i ich analogów

| Rodzaj | Preparat | Działanie | | |
|------------------------------------|-----------------|------------|--------------|---------|
| | | początkowe | maksymalne | zakres |
| Analogi insuliny szybko działające | Aspart | 10-20 min | 1-3 h | 3-5 h |
| | Glulizyna | 10-20 min | 1-2 h | 3-5 h |
| | Lispro | 15 min | 40-60 min | 3-5 h |
| Insuliny krótko działające | Neutralna | 30 min | 1-3 h | 6-8 h |
| Insuliny średnio długo działające | Izofanowa (NPH) | 0,5-1,5 h | 4-12 h | 18-20 h |
| Analogi insuliny długo działające | Detemir | 1,5-2 h | 3 (4) – 14 h | ≤24 h |
| | Glargine | 1,5-2 h | bezszczytowa | 24 h |

Najszybciej i najkrócej działają szybko działające analogi insuliny ludzkiej. Szybkie wchłanianie pozwala na wstrzykiwanie tuż przed, podczas a nawet po posiłku, natomiast krótki czas działania umożliwia zmniejszenie liczby posiłków. Analogi długo działające dobrze naśladują podstawowe wydzielanie insuliny, co ułatwia prowadzenie intensywnej insulinoterapii.

W leczeniu cukrzycy typu 2, u osób starszych i mniej sprawnych, często stosowane są mieszanki insulinowe (insuliny złożone, dwufazowe). Wyróżnia się: mieszaniny szybko działającego analogu insuliny z zawieszoną protaminową tego analogu oraz mieszaniny krótko działających insuliny z ludzką insuliną izofanową (NPH – ang. neutral protamin hagedorn) o pośrednim czasie działania.

Obecnie we wszystkich modelach insulinoterapii w leczeniu cukrzycy typu 2 zalecane jest równoczesne stosowanie metforminy (jeżeli nie jest przeciwwskazana). Wśród modeli insulinoterapii wyróżnia się insulinoterapię prostą, złożoną oraz intensywną insulinoterapię czynnościową. Coraz częściej są także stosowane osobiste pompy insulinowe.

Insulinoterapia prosta to skojarzone leczenie lekami doustnymi (zwykle metforminą) i insuliną podstawową (o przedłużonym okresie działania lub długo działającym analogiem), natomiast insulinoterapia złożona opiera się na stosowaniu mieszanek insulinowych i intensywnej insulinoterapii. Stosowanie mieszanek insulinowych jest podstawowym modelem insulinoterapii cukrzycy typu 2.

Przebieg naturalny i rokowanie

Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się dynamicznym przebiegiem postępującym od dominującej insulinooporności do wyczerpania możliwości wydzielniczych komórek β . Kiedy to nastąpi skuteczne jest wdrożenie (oprócz leków poprawiających insulino-wrażliwość) także leków pobudzających wydzielanie insuliny. W przypadku nieskuteczności doustnych leków przeciw cukrzycowych wymagane jest leczenie insuliną. Niewyrównanie metabolizmu zagraża szybszym rozwojem przewlekłych powikłań.

Powikłania cukrzycy

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością wielu narządów, szczególnie oczu, nerek, serca i naczyń krwionośnych. Najczęściej spotykane powikłania cukrzycy dzieli się na dwie grupy – ostre i przewlekłe.

Do ostrych powikłań cukrzycy zalicza się: kwasicę i śpiączkę ketonową, zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny, kwasicę mleczanową oraz hipoglikemię polekową. (

Tabela 6)

Przewlekłe powikłania cukrzycy dzieli się na powikłania mikro- i makro- angiopatyczne. Do powikłań mikroangiopatycznych zalicza się: powikłania oczne, powikłania nerkowe oraz neuropatię cukrzycową. Powikłania makroangiopatyczne związane są głównie z przyspieszonym rozwojem miażdżycy. (

Tabela 6)

Tabela 6. Definicje i charakterystyka ostrych oraz przewlekłych powikłań cukrzycowych

| Ostre powikłania cukrzycy | Przewlekłe powikłania cukrzycy |
|--|--|
| Kwasica i śpiączka ketonowa – ostry zespół zaburzeń przemiany węglowodanowej, tłuszczowej, białkowej oraz gospodarki wodno-elektrolitowej i równowagi kwasowo-zasadowej, powstających w wyniku nagłego i znaczącego niedoboru insuliny. Charakterystyczną cechą jest obecność ciał ketonowych w surowicy i w moczu. | Powikłania oczne: <ul style="list-style-type: none"> • Retinopatia cukrzycowa – należy do grupy powikłań ocznych. W etiologii choroby podstawowe znaczenie mają hiperglikemia i nadciśnienie tętnicze. Klasyfikacja retinopatii cukrzycowej obejmuje: <ul style="list-style-type: none"> ▪ retinopatię nieproliferacyjną bez makulopatii, |

| Ostre powikłania cukrzycy | Przewlekłe powikłania cukrzycy |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ retinopatię nieproliferacyjną z makulopatią, ▪ retinopatię przedproliferacyjną (wewnątrzsiatkówkowe nieprawidłowości mikronaczyniowe, <i>intraretinal microvascular abnormalities</i> – IRMA), ▪ retinopatię proliferacyjną, ▪ retinopatię proliferacyjną z powikłaniami, ▪ retinopatię nieproliferacyjną <p>Retinopatię nieproliferacyjną charakteryzują: poszerzenie i zamykanie się włośniczek, mikrotętniaki, wybroczyny, zwyrodnienie siatkówki oraz nieprawidłowości naczyń żylnych i tętniczych. Najcięższą formą retinopatii nieproliferacyjnej jest stadium przedproliferacyjne, w którym rozwijają się IRMA. Retinopatia proliferacyjna cechuje się nowotworzeniem naczyń, z których łatwo dochodzi do krwotoków oraz rozrostem tkanki włóknistej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Inne powikłania oczne</u> – w tym: porażenie nerwów czaszkowych, zaburzenia refrakcji, zaćma oraz jaskra wtórna krwotoczna. |
| <p>Zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny – ostry zespół zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej oraz w mniejszym stopniu przemiany węglowodanowej, tłuszczowej, białkowej, spowodowany nagłym niedoborem insuliny, rozwijający się najczęściej u chorych na cukrzycę typu 2 z zachowanym resztkowym wydzielaniem insuliny, zwykle pod wpływem czynnika wywołującego. Charakteryzuje się znaczną hiperglikemią, zwiększoną osmolalnością osocza i znacznym odwodnieniem.</p> | <p>Nefropatia cukrzycowa (cukrzycowa choroba nerek) – to czynnościowe i strukturalne uszkodzenie nerek, rozwijające się w wyniku przewlekłej hiperglikemii.</p> <p>Rozwój nefropatii cukrzycowej zależy od czasu trwania cukrzycy, stopnia niewyrównania gospodarki węglowodanowej, towarzyszącego nadciśnienia tętniczego i czynników genetycznych. W następstwie działania czynników metabolicznych, hemodynamicznych oraz cytokin i mediatorów zapalenia dochodzi do zmian w błonie podstawowej prowadzących do zmniejszenia jej ładunku ujemnego i zwiększenia porów. Jednocześnie dochodzi do wzrostu ciśnienia wewnątrzkomórkowego wskutek hiperglikemii. Kliniknym objawem tych nieprawidłowości jest zwiększenie przesączenia albuminy, początkowo w postaci mikroalbuminurii a następnie jawnego białkomoczu. Z upływem czasu dochodzi do szklawienia kłębuszków, włóknienia tkanki śródmiąższowej i rozwoju niewydolności nerek.</p> |
| <p>Kwasica melczanowa – kwasica metaboliczna z dużą luką anionową i ze stężeniem kwasu mlekowego w surowicy >5 mmol/l, rozwijająca się wskutek nasilenia beztlenowej przemiany glukozy.</p> | <p>Neuropatia cukrzycowa – jest najczęstszym przewlekłym powikłaniem cukrzycy (w badaniu neurologicznym neuropatię wykrywa się u 50%, a w badaniu neurofizjologicznym u 90% chorych.</p> <p>W etiologii neuropatii cukrzycowej rolę odgrywają:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czynniki metaboliczne – hiperglikemia (aktywacja szlaku polioloowego, kinazy białkowej nieenzymatyczna glikacja białek), stres oksydacyjny, niedobór czynnika wzrostowego nerwów (NGF), jego receptora i innych czynników troficznych. • czynniki naczyniowe – zmiany reologiczne, miażdżyca, zmiany w naczyniach odżywczych nerwów. • czynniki genetyczne. <p>Największe znaczenie ma hiperglikemia, uruchamiająca pozostałe mechanizmy patogenetyczne.</p> |
| <p>Hipoglikemia polekowa – zmniejszenie glikemii <3,0 mmol/l (55 mg/dl), niezależnie od występowania objawów hipoglikemii, które mogą się pojawiać przy mniejszych wartościach glikemii (częściej w długotrwałej, dobrze wyrównanej cukrzycy typu 1) lub występować, gdy glikemia przekracza jeszcze 5,6 mmol/l (100 mg/dl), ale gwałtownie się zmniejszyła.</p> <p><u>Podział hipoglikemii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Łagodna – chory sam potrafi ją opanować, przyjmując dodatkowy pokarm, zjadając kostkę cukru lub wypijając słodzony płyn. • Umiarkowana – wymaga pomocy drugiej osoby, która | <p>Zespół stopy cukrzycowej – owrzodzenie lub destrukcja tkanek głębokich stopy u chorych na cukrzycę oraz występowanie zaburzeń neurologicznych i choroby naczyń obwodowych w kończynach dolnych o różnym stopniu zaawansowania.</p> |

| Ostre powikłania cukrzycy | Przewlekłe powikłania cukrzycy |
|---|---|
| <p>podaje dodatkowy pokarm, cukier prosty lub wstrzykuje glikagon.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciężka – z utratą przytomności, wymaga hospitalizacji. | |
| | <p>Powikłania makroangiopatyczne – chorych na cukrzycę typu 2 lub 1 z mikroalbuminurią traktuje się jako obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Cukrzyca znacznie przyspiesza rozwój miażdżycy i jest jej niezależnym czynnikiem ryzyka.</p> <p>W cukrzycy występuje wiele dodatkowych czynników sprzyjających rozwojowi miażdżycy. Czynniki te są przyczyną odrębności obrazu miażdżycy u chorych na cukrzycę, takich jak: rozwój miażdżycy u osób młodszych; zmiany w tętnicach o mniejszym kalibrze i bardziej rozsiane; wyrównanie ryzyka u obu płci; upośledzenie powstawania krążenia obocznego wskutek mikroangiopatii; zaburzenia reaktywności naczyń i adaptacji układu krążenia wskutek neuropatii wegetatywnej; bezbólowy przebieg zespołów miażdżycowych – choroby wieńcowej, choroby tętnic obwodowych; częstsze współistnienie nadciśnienia tętniczego i otyłości.</p> <p>Istotną rolę w rozwoju miażdżycy u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej odgrywa insulinooporność oraz dyslipidemia aterogenna.</p> |
| | <p>Zmiany skórne – występują u 25-30% chorych na cukrzycę. Spowodowane są zaburzeniami metabolicznymi (glikacja, dyslipidemia) i naczyniowymi (mikroangiopatia) oraz neuropatią (zaburzenia potliwości, świąd, przeczulica).</p> <p><u>Postaci zmian skórnych:</u> zmiany zanikowe skóry, pęcherzyca cukrzycowa, tłuszczowate obumietanie skóry, rumieniec cukrzycowy, plamica cukrzycowa, cukrzycowa twardzina obrzękowa, zakażenia skóry, złogi lipidowe, rogowacenie ciemne.</p> |
| | <p>Zmiany stawowe – przyczynami zmian stawowych w cukrzycy mogą być: nadmierna aktywność czynników wzrostowych i zwiększona przepuszczalność naczyń, a przede wszystkim glikacja kolagenu.</p> <p><u>Postaci zmian stawowych:</u> zespół ograniczonej ruchomości stawów (cheiroartropia), zespół cieśni nadgarstka, choroba Dupuytrena (przykurcz rozciągnięty dłoniowy), staw Charcota (neuroosteoartropia).</p> |
| | <p>Zmiany kostne – u chorych na cukrzycę dominuje zmniejszenie masy kostnej (osteopenia, osteoporoza), ale zdarzają się też przerosty kostne (hiperostozy).</p> <p><u>Postaci zmian kostnych:</u> osteopenia i osteoporoza uogólniona, osteoporoza miejscowa.</p> |
| | <p>Zaburzenia psychologiczne i psychiczne – wpływ cukrzycy na stan psychiczny chorego zależy od jego wieku i ogólnego stanu zdrowia. Najczęściej występują: depresja i nerwica lękowa. Chorzy na cukrzycę z powodu nieuleczalnego charakteru choroby wymagają wsparcia psychospołecznego. Ważne w działaniach chorego jest poczucie wpływu na przebieg choroby, które jest silniejsze u osób wykształconych i umiejących sobie radzić w trudnych sytuacjach.</p> |

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 7. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego.

| | |
|--|---|
| Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13 | Forxiga (dapagliflozyna) 10 mg tabletki powlekane, 30 tabl. EAN13: 5909990975884 |
| Substancja czynna | dapagliflozyna |
| Droga podania | Podanie doustne |
| Mechanizm działania | Dapagliflozyna jest bardzo silnym (K_i : 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem kotransportera 2 glukozy sodowej (SGLT2). SGLT2 ulega selektywnej ekspresji w nerkach, z jednoczesnym brakiem tego typu ekspresji w ponad 70 innych rodzajach tkanek, (m.in. w wątrobie, tkance mięśniowej, tkance tłuszczowej, piersiach, pęcherzu moczowym i mózgu). SGLT2 jest głównym transporterem odpowiedzialnym za wchłanianie zwrotne glukozy z filtracji kłębuszkowej do krwi. W przebiegu cukrzycy typu 2, cały czas odbywa się w nerkach proces wchłaniania zwrotnego glukozy, pomimo istniejącej hiperglikemii. Dapagliflozyna poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo jak i po posiłku przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, prowadząc do wydalania glukozy z moczem. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny. |

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 8. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

| | |
|---|--|
| Procedura rejestracyjna | centralna |
| 1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu | 12.11.2012 |
| Wnioskowane wskazanie | |
| Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu | <p><u>Monoterapia i leczenie skojarzone</u> Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę, stosowana w monoterapii lub jako leczenie skojarzone z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną. W przypadku stosowania dapagliflozyny z insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny, takimi jak sulfonilomocznik, należy rozważyć zmniejszenie dawki tych leków, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.</p> <p><u>Specjalne grupy pacjentów</u></p> <p><u>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</u> Skuteczność dapagliflozyny zależy od czynności nerek, dlatego u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek jej skuteczność jest zmniejszona, a u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek skuteczność leku jest znikoma. Produkt leczniczy Forxiga nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z umiarkowaną do ostrej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny [CrCl] < 60 ml/min lub oszacowany stopień filtracji kłębuszkowej [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m², Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek.</p> <p><u>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</u> Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi</p> |

| | |
|---|---|
| | <p>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.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)</u></p> <p>Ogólnie, nie zaleca się dostosowywania dawki leku jedynie na podstawie wieku pacjenta. Ustalając dawkę należy wziąć pod uwagę czynność nerek i ryzyko niedoboru płynów. Ze względu na ograniczone doświadczenie w stosowaniu u pacjentów w wieku 75 lat i starszych, nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną.</p> <p><u>Dzieci</u></p> <p>Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dapagliflozyny u dzieci poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Produkt Forxiga może być przyjmowany raz na dobę, o każdej porze dnia, w trakcie lub między posiłkami. Tabletki należy połykać w całości.</p> |
| Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego | <p>Produkt Forxiga jest wskazany w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18 lat:</p> <p><u>W monoterapii</u></p> <p>Jeśli dieta i wysiłek fizyczny nie pozwalają na właściwą kontrolę glikemii u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji.</p> <p><u>W leczeniu skojarzonym</u></p> <p>W skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną, jeśli ich stosowanie, wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym, nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.</p> |
| Przeciwwskazania | Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. |
| Lek sierocy (TAK/NIE) | NIE |

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 9. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

| | |
|--|----------------------------------|
| Cena zbytu netto | |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | lek dostępny w aptece na receptę |
| Poziom odpłatności | |
| Grupa limitowa | |
| Proponowany instrument dzielenia ryzyka | |

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 10. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2.

| Kraj / region | Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje |
|---------------|-----------------------------------|--|
| Polska | PTD 2013 | <ul style="list-style-type: none"> • Od chwili rozpoznania- leczenie doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (OAD)- lekiem z wyboru jest stosowana w monoterapii metformina. • Gdy skuteczność monoterapii wyczerpuje się- leczenie skojarzone (terapia dwu- lub trójlekowa). — opcja a: modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy pochodnej sulfonylomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1); — opcja b: modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonylomocznika, inhibitory α-glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agoniści receptora GLP-1. Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej. • Jeżeli nieskuteczne - wprowadzenie insulinoterapii. • W początkowym etapie podaje się insulinę bazową o przedłużonym działaniu (ludzka lub analogi) w połączeniu z OAD, następnie do tego schematu dodawana jest insulina krótko działająca. |
| USA | ADA 2012 | <p>Rekomendacje dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • od czasu diagnozy- wprowadzenie leczenia metforminą (jeżeli nie jest przeciwwskazana) równoległe ze zmianą stylu życia , • w przypadku nowo rozpoznanej cukrzycy typu 2, u pacjentów z wyraźnymi objawami i/lub z podwyższonym poziomem glukozy we krwi, rozważyć należy terapię insuliną • jeżeli monoterapia (przy podaniu maksymalnych dawek), nie pozwala na osiągnięcie / utrzymanie poziomu A1C przez 3-6 miesięcy, należy wprowadzić drugi OAD, lek z grupy antagonistów receptora GLP-1 lub insulinę. |
| USA | ADA/EASD 2012 | <p>Jeżeli nie ma przeciwwskazań, metformina jest optymalnym lekiem pierwszej linii. Następną opcją terapeutyczną jest dodanie do metforminy kombinacji 1-2 leków doustnych lub środków iniekcyjnych. Ostatecznie, wielu pacjentów może wymagać insulinoterapii lub insulinoterapii w połączeniu z innymi środkami do kontroli poziomu glukozy.</p> |
| USA | IDF 2012 | <ul style="list-style-type: none"> • Pierwsza linia terapii- metformina (jeżeli nie ma dowodów na zaburzenia czynności nerek lub innych przeciwwskazań). • Druga linia terapii- dodanie do metforminy (jeżeli była stosowana w pierwszej linii), leków z grupy inhibitorów α-glukozydazy, inhibitorów DPP-4 oraz tiazolidynodionu. • Trzecia linia terapii- podanie insuliny lub wprowadzenie dodatkowego, trzeciego środka doustnego (lek z grupy inhibitorów α-glukozydazy, inhibitorów DPP-4, tiazolidynodion lub lek z grupy antagonistów receptora GLP-1) • Czwarta linia terapii- gdy zoptymalizowane leczenie środkami doustnymi oraz zmiany w stylu życia są niewystarczające aby utrzymać glukozę na odpowiednim poziomie. Należy rozpocząć leczenie insuliną. W trakcie insulinoterapii należy kontynuować przyjmowanie metforminy, inne doustne leki przeciwcukrzycowe również mogą być stosowane. • Insulinoterapię rozpoczyna się od insuliny podstawowej (np. insulina NPH, insulina glargine lub insulina detemir) raz dziennie, lub insuliną premix (dwufazowa insulina) raz lub 2 razy dziennie. |
| USA | IDF/ISPA 2011 (dzieci i młodzież) | <ul style="list-style-type: none"> • Insulina- konieczna w przypadku znacznej hipoglikemii oraz obecności ketozy (nawet przy braku kwasicy ketonowej), w celu ustabilizowania metabolizmu. • Metformina- lek pierwszego wyboru (jeżeli metabolizm jest stabilny). Niepowodzenie leczenia metforminą w monoterapii w ciągu 3 miesięcy- potrzeba dodania insuliny w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi środkami. • W przypadku nieprawidłowej kontroli glikemii za pomocą środków doustnych, zadowalającą, nie związaną z posiłkiem terapię, stanowią długo działające analogi insuliny. Insuliny NPH również stosowane są w celu poprawy wartości glikemii. • Leczenie metforminą należy kontynuować, w celu zwiększenia wrażliwości na insulinę. |

| Kraj / region | Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje |
|-------------------|------------------|--|
| Szkocja | SIGN 2010 | <ul style="list-style-type: none"> • W celu poprawy kontroli poziomu glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą typu 2 mogą być stosowane inhibitory DPP-4. • U pacjentów otyłych (BMI \geq 30 kg/m²), przyjmujących metforminę i/lub sulfonilomocznikiem można zastosować leki z grupy antagonistów receptora GLP-1 (exenatide lub liraglutide). • Po wprowadzeniu insulinoterapii powinna być kontynuowana doustna terapia metforminą i sulfonilomocznikiem w celu utrzymania i poprawy kontroli glikemii. • Antagoniści receptora GLP-1 zazwyczaj są dodawane jako trzeci lek, u pacjentów u których nie osiągnięto odpowiedniego poziomu glikemii w terapii dwulekowej (metformina + sulfonilomocznik), jako alternatywa do wprowadzenia terapii insuliną. |
| (Wielka Brytania) | NICE 2009 (2010) | <ul style="list-style-type: none"> • Insulina - konieczna w przypadku znacznej hipoglikemii oraz obecności ketozy (nawet przy braku kwasicy ketonowej), w celu ustabilizowania metabolizmu. • Należy rozpocząć leczenie metforminą u pacjentów z nadwagą i otyłością oraz u których poziom glukozy we krwi jest niewłaściwie kontrolowany przez styl życia (dieta, aktywność fizyczna) • Leczenie metforminą może być także pierwszą linią terapii obniżającej poziom glukozy, u pacjentów bez nadwagi. • Jeżeli poziom glukozy pozostaje nadal wysoki, należy dodać do leczenia inny doustny środek przeciwcukrzycowy (zazwyczaj sulfonilomocznik). • Jeżeli poziom glukozy we krwi nie jest właściwie kontrolowany wskazane jest dodanie kolejnego doustnego środka przeciwcukrzycowego. • Stosując terapię insuliną podstawową należy: <ul style="list-style-type: none"> - kontynuować leczenie metforminą i sulfonilomocznikiem - jeżeli występuje hipoglikemia- rozważyć podanie sulfonilomocznika. • Insulinoterapię powinno się rozpocząć od insuliny NPH wstrzykiwanych w porze wieczornej lub 2 razy dziennie. Jako alternatywę należy rozważyć stosowanie długo działających analogów insuliny (IGlar, IDet). |

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 i brakiem kontroli glikemii w trakcie monoterapii metforminą należą:

- pochodne sulfonilomocznika jako terapia dodana do metforminy;
- leki inkretynowe:
 - o inhibitory peptydazy dipeptydowej IV jako terapia dodana do metforminy,
 - o leki z grupy antagonistów receptora GLP-1 jako terapia dodana do metforminy,
- inhibitory alfa-glukozydazy (akarboza).

Wśród leków znajdujących się w wykazie leków refundowanych, stosowanych obecnie w Polsce w ww. wskazaniu, można wyróżnić:

- Metformina (Avamina, Eform, Formetic, Glucophage, Glucophage XR, Metfogamma, Metformax, Metformax SR, Metformin Bluefish, Metformin Galena, Metifor, Metral, Siofor) – finansowana we wskazaniu: cukrzyca; z ryczałtową odpłatnością pacjenta, w ramach grupy limitowej 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina.
- Pochodne sulfonilomocznika:

-
- o gliclazidum (Diabrezide, Diagen, Diaprel MR, Diazidan, Gliclada, Symazide),
 - o glimepiridum (Amaryl 1, Amaryl 2, Amaryl 3, Amaryl 4, Avaron, Diaril, Glibetic, Glidiamid, GlimeHexal, Glimepiride Accord, Glipid, Glitoprel, Pemidal, Synglic),
 - o glipizidum (Glipizide BP).
- finansowane we wskazaniu: cukrzyca; z ryczałtową odpłatnością pacjenta, w ramach grupy limitowej 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika.
- Akarboza (Adeksa, Glucobay) – finansowana we wskazaniu: cukrzyca; z 30% odpłatnością pacjenta, w ramach grupy limitowej 17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy – akarboza.

Natomiast leki inkretynowe (inhibitory DDP-4, agoniści receptora GLP-1) nie są obecnie refundowane przez płatnika publicznego.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

| Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy | Uzasadnienie wnioskodawcy | Komentarz oceniającego |
|---|---------------------------|--|
| [redacted] | [redacted] | <ul style="list-style-type: none"> - zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, - stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce, - finansowane w Polsce ze środków publicznych, - NICE 2013 (ERG 2013) – z u wagi na lepiej poznany profil bezpieczeństwa (dane dot. bezpieczeństwa dapagliflozyny pochodzą z krótszego okresu obserwacji) oraz niższą cenę, terapia pochodnymi sulfonilomocznika powinna być stosowana w pierwszej kolejności przed dapagliflozyną. W związku z tym bardziej odpowiednim komparatorem dla dapagliflozyny są inhibitory dipeptydylopeptydazy 4. |
| [redacted] | [redacted] | <ul style="list-style-type: none"> - zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej - stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce. |

[redacted]

3.2. Wybór ww. technologii jako komparatorów uzasadniono ich potwierdzoną skutecznością kliniczną oraz stosowaniem w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce. Ponadto wybór pochodnych sulfonilomocznika uargumentowano faktem, iż znajdują się na wykazie leków refundowanych. Opublikowane przeglądy systematyczne

W przeglądzie systematycznym przedstawionym przez wnioskodawcę zidentyfikowano 10 opracowań wtórnych odnoszących się do oceny efektywności klinicznej dapagliflozyny u chorych na cukrzycę typu 2: Anderson 2012, Brooks 2009, Clar 2012, Esther 2012, Jabbour 2008, Kim 2012, Musso 2012, Paisley 2013, Plosker 2012, Shah 2012.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo dapagliflozyny w terapii T2DM, w porównaniu z dowolnym komparatorem (w tym pochodne sulfonilomocznika, leki inkretynowe), w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid), Cochrane Library, CRD. Oprócz ww. dowodów wtórnych przedstawionych przez wnioskodawcę nie odnaleziono dodatkowych opracowań.

Tabela 12. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną dapagliflozyny (Forxiga) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2

| Badanie | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|--|--|--|---|
| <p>Anderson 2012</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Brak danych</p> | <p>Cel: Ocena farmakologii, farmakokinetyki, bezpieczeństwa i skuteczności terapii dapagliflozyną</p> <p>Synteza wyników:</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 1995 do listopada 2011</p> | <p>Populacja: Zdrowi ludzie oraz chorzy z cukrzycą typu 2</p> <p>Interwencja: Dapagliflozyna</p> <p>Komparatory:</p> <p>Punkty końcowe: Zmiana HbA1c, FPG, masy ciała, ocena bezpieczeństwa</p> <p>Metodyka: Przegląd systematyczny badań klinicznych.</p> <p>Inne: Badania kliniczne oraz abstrakty i prezentacje doniesień konferencyjnych, badania w toku</p> | <p>Włączone badania:</p> <p>Badania I fazy: 3 badania prowadzone w populacji zdrowych ludzi (jedno zawierało populację zdrowych osób oraz osób z cukrzycą typu 2);</p> <p>Badania II fazy: <i>Wilding 2009</i> (po niepowodzeniu leczenia insuliną), <i>List 2009</i> (chorzy wcześniej nieleczeni), <i>Komoroski 2009</i> (większość chorych wcześniej nieleczona);</p> <p>Badania III fazy: <i>Ferrannini 2010</i> (monoterapia), <i>Nauck 2011</i> (+ metformina), <i>Bailey 2010</i> (+ metformina), <i>Strojek 2011</i> (+ glimepiryd)</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p>W badaniu <i>Nauck 2011</i> 52-tyg. okres obserwacji ukończyło 77,9% chorych. Około 87% chorych otrzymywało 10 mg dapagliflozyny i 72,5% chorych otrzymywało 20 mg glipizydu. W badaniu wykazano równoważność obu leków pod względem wpływu na zmianę stężenia HbA1c, która wyniosła -0,52 p.p. (95% CI: -0,60; -0,44) w obu grupach. U chorych leczonych dapagliflozyną wykazano istotne zmniejszenie masy ciała (-3,22 kg), a w grupie glipizydu masa ciała zwiększyła się (1,44 kg), $p < 0,0001$. Chorzy z grupy glipizydu około 10 razy częściej kończyli terapię z powodu hipoglikemii i częściej kończyli leczenie z powodu niewystarczającej kontroli glikemicznej w porównaniu do leczenia dapagliflozyną.</p> <p>W badaniu <i>Bailey 2010</i> po 24 tyg. terapii w obu grupach chorzy uzyskali redukcję HbA1c, ale różnica pomiędzy chorymi stosującymi dapagliflozynę a placebo była istotna statystycznie, -0,84 p.p. vs -0,30 p.p., $p < 0,0001$. Również FPG uległo istotnie większej redukcji w grupie dapagliflozyny niż placebo, -23,4 mg/dl vs -5,9 mg/dl. Częstość łagodnej hipoglikemii była podobna, a po-ważnych przypadków hipoglikemii nie odnotowano. Również częstość UTI była podobna, ale zakażenia narządów płciowych były istotnie częstsze u chorych stosujących dapagliflozynę niż placebo. Ogółem dapagliflozyna była dobrze tolerowana, AEs nie były częste.</p> <p>W największym badaniu III fazy (<i>Nauck 2011</i>, glipizyd vs dapagliflozyna) najczęstszymi AEs były zapalenie śluzówki nosa i gardła (15,0% vs 10,6%), nadciśnienie tętnicze (8,6% vs 7,4%), grypa (7,4% w obu), UTI (4,2% vs 7,4%), zakażenia górnych dróg oddechowych (7,6% vs 5,9%), ból głowy (4,2% vs 5,2%). AEs występowały z podobną częstością u chorych leczonych dapagliflozyną i placebo lub terapią aktywną (glipizyd). W badaniach III fazy częstość SAEs była niewielka we wszystkich grupach, nie odnotowano zgonów. W badaniach tych ze względu na mechanizm akcji dapagliflozyny zwracano szczególną uwagę na oznaki i objawy wskazujące na zakażenia dróg moczowych lub płciowych. Odsetek chorych z objawami zakażenia narządów płciowych wynosił 6,2-10,6% u chorych stosujących dapagliflozynę (częściej u chorych otrzymujących większą dawkę, 10 mg) w porównaniu do 2,5% chorych stosujących placebo. Objawy wskazujące na UTI występowały u 4,2-8,8% chorych leczonych dapagliflozyną i 6,4% chorych leczonych placebo lub glipizydem – nie stwierdzono istotnych różnic w częstości zdiagnozowanych UTI. W badaniach nie wykazano zwiększonego ryzyka zaburzeń nerek ani progresji nefropatii cukrzycowej u chorych stosujących dapagliflozynę, jednak w celu długoterminowej oceny potencjalnych AEs związanych z nerkami potrzeba danych z dłuższego okresu obserwacji.</p> |

| Badanie | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|--|--|---|--|
| | | | <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Dapagliflozyna jest nowym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym, który wykazuje obiecujące wyniki zarówno w monoterapii jak i skojarzeniu z aktualnie dostępnymi preparatami w badaniach III fazy. Autorzy badań doszli do wniosku, że dapagliflozyna jest bezpieczna i efektywna jako terapia dodana u chorych leczonych insuliną, metforminą lub glimepirydem. Lek nie wymaga jakiegokolwiek dopasowywania dawki, gdy podawany jest jako terapia skojarzona z jednym z następujących preparatów: pioglitazonem, metforminą, glimepirydem lub sitagliptyną.</p> |
| <p>Brooks 2009</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Brak danych</p> | <p>Cel: Ocena farmakologii, farmakokinetyki, bezpieczeństwa i skuteczności terapii dapagliflozyną w badaniach III fazy</p> <p>Synteza wyników:</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 1995 do marca 2009</p> | <p>Populacja: Zdrowi ludzie oraz chorzy z cukrzycą typu 2</p> <p>Interwencja: Dapagliflozyna</p> <p>Komparatory:</p> <p>Punkty końcowe: Zmiana HbA1c, FPG, masy ciała, klirens glukozy, ocena bezpieczeństwa</p> <p>Metodyka: Przegląd systematyczny badań klinicznych.</p> <p>Inne: Badania kliniczne, w celu uzyskania dodatkowych danych włączano także abstrakty i prezentacje doniesień konferencyjnych, badania w toku, włączano głównie badania na ludziach, ale dla poszerzenia włączano również badania na zwierzętach</p> | <p>Włączone badania:</p> <p>Włączono dwa badania prowadzone w populacji chorych z cukrzycą typu 2; w <i>List 2009</i> byli to pacjenci wcześniej nieleczeni, a w <i>Komoroski 2009</i> większość chorych nie była wcześniej leczona.</p> <p>Na stronie clinical.trials.gov odnaleziono 7 badań RCT prowadzonych w populacji chorych z cukrzycą typu 2.</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p>Ponieważ w obu badaniach uwzględnionych w przeglądzie (<i>List 2009</i> i <i>Komoroski 2009</i>) oceniano populację niezgodną z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszym raporcie, nie przedstawiono wyników tych badań.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Dapagliflozyna, inhibitor SGLP2, stanowi nową obiecującą opcję leczenia cukrzycy typu 2. Wyniki z trwających badań klinicznych III fazy wskazują na jej wysoką skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa wśród różnych populacji chorych i scenariuszy klinicznych.</p> |
| <p>Clar 2012</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Brak danych</p> | <p>Cel: Ocena efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa inhibitorów SGLT2 (dapagliflozyny oraz kanagliflozyny) w ramach podwójnej lub potrójnej terapii u chorych z cukrzycą typu 2.</p> <p>Synteza wyników:</p> <p>Przedział czasu</p> | <p>Populacja: chorzy z cukrzycą typu 2 (bez względu na pochodzenie etniczne) powyżej 18 roku życia, w szczególności starano się ocenić podgrupę chorych leczonych wcześniej (metforminą, SU, insuliną, DPP-4) oraz chorych z określonym czasem trwania choroby (< 2 lat od diagnozy, 3-9 lat oraz 10 lat lub więcej).</p> <p>Interwencja: inhibitory SGLT2 (dapagliflozyna, kanagliflozyna) w podwójnej lub potrójnej terapii</p> | <p>Włączone badania:</p> <p>8 badao RCT: 7 dla dapagliflozyny (<i>Bailey 2010, Bolinder 2012, Nauck 2011, Rosenstock 2012</i> [populacja po niepowodzeniu pioglitazonu], <i>Strojek 2011</i> [chorzy po niepowodzeniu glimepirydu], <i>Wilding 2009</i> *skojarzenie z insuliną+, <i>Wilding 2012</i> *skojarzenie z insuliną+) oraz 1 dla kanagliflozyny (<i>Rosenstock 2012a</i>, nieuwzględniane w niniejszej analizie).</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p>Metaanaliza włączonych badań wykazała znamienne wyższą skuteczność dapagliflozyny (10 mg/dzień) w zmniejszeniu zawartości HbA1c w porównaniu do placebo – WMD = -0,54 (95% CI: -0,63; -0,44), $p < 0,00001$, jednak nie wykazano różnic w stosunku do glipizydu (<i>Nauck 2011</i>). W porównaniu do placebo, dapagliflozyna skutkowała istotnym zmniejszeniem masy ciała: WMD = -1,81 (95% CI: -2,04; -1,57), $p < 0,00001$, podobnie w porównaniu do glipizydu ($p < 0,0001$, <i>Nauck 2011</i>). Dapagliflozyna powodowała również zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi, a także skutkowała istotnym zmniejszeniem FPG w porównaniu do placebo (nie odnotowano istotnych różnic w stosunku do glipizydu).</p> |

| Badanie | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|--|--|--|---|
| | <p>objętego wyszukiwaniem: 2006 do października 2011 (aktualizacja lipiec 2012)</p> | <p>dodane do metforminy, SU, DPP-4 lub insuliny, w porównaniu do placebo lub innej aktywnej interwencji (dodanej do takiego samego leku, jak w grupie SGLT2).</p> <p>Komparatory:</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p>Główne: kontrola glikemii (wg zawartości HbA1c).</p> <p>Dodatkowe: zmiany masy ciała (kg) lub BMI, zmiany jakości życia, zdarzenia sercowo-naczyniowe, ocena bezpieczeństwa (w tym częstości występowania hipoglikemii oraz infekcji dróg moczowych).</p> <p>Metodyka: Przegląd systematyczny badań klinicznych, metaanaliza danych.</p> <p>Inne: badania kliniczne, w celu uzyskania dodatkowych danych włączano także abstrakty i prezentacje doniesień konferencyjnych, badania w toku.</p> | <p>W przypadku dapagliflozyny obserwowano nieco częściej infekcje dróg moczowych oraz płciowych, nie obserwowano istotnych różnic w częstości występowania glikemii w porównaniu do placebo (w przypadku porównania z glipizydem, hipoglikemia występowała istotnie rzadziej w grupie dapagliflozyny).</p> <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Inhibitory SGLT2 są efektywne w zmniejszaniu stężenia glukozy we krwi przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa (ocena bezpieczeństwa wymaga dalszych badań w dłuższym okresie obserwacji).</p> |
| <p>Esther 2012</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Brak danych</p> | <p>Cel: Opisanie inhibitorów SGLT2, ich mechanizmu działania, a także ich potencjalnej roli w leczeniu cukrzycy.</p> <p>Synteza wyników:</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</p> | <p>Populacja: bd</p> <p>Interwencja: bd</p> <p>Komparatory: bd</p> <p>Punkty końcowe: Nie sprecyzowano.</p> <p>Metodyka: Przegląd systematyczny badań klinicznych</p> <p>Inne:</p> <p>Rodzaj badań: Nie sprecyzowano, jednak opisano badania RCT oceniające dapagliflozynę u chorych z cukrzycą typu 2.</p> | <p>Włączone badania:</p> <p><i>List 2009</i> (chorzy wcześniej nieleczeni), <i>Ferranini 2010</i> (chorzy wcześniej nieleczeni), <i>Wilding 2009</i> (skojarzenie z insuliną), <i>Bailey 2010</i>, <i>Zhang 2010</i> (chorzy wcześniej nie leczeni oraz chorzy leczeni insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi)</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p>Na podstawie analizowanych bada} można stwierdzić, że dapagliflozyna obniża poziom FPG oraz HbA1c, przyczyniając się do poprawy kontroli glikemii. W analizowanych badaniach odnotowano również spadek masy ciała podczas leczenia tym lekiem, a także obniżenie skurczowego ciśnienia krwi.</p> <p>Spośród działa} niepożądanych, najczęściej podczas leczenia dapagliflozyną odnotowywano zakażenia dróg moczowych oraz płciowych.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Inhibitory SGLT2 są nowymi lekami pozwalającymi leczyć cukrzycę niezależnie od stosowania insuliny. Choć efekt zmniejszania zawartości HbA1c nie jest znaczny, to leki z tej grupy dają dodatkowe korzyści w leczeniu</p> |

| Badanie | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|---|--|--|---|
| | | | cukrzycy przez zmniejszenie masy ciała oraz zmniejszenie ciśnienia krwi. Istnieje konieczność prowadzenia dalszych badań, w dłuższym okresie obserwacji. |
| Jabbour 2008 <u>Źródła finansowania:</u> Brak danych | Cel: Ocena mechanizmu działania SGLT2 i omówienie kilku inhibitorów SGLT2 znajdujących się na wczesnym etapie badań klinicznych. Synteza wyników: Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 1 listopada 2007 | Populacja: chorzy na cukrzycę Interwencja: inhibitory SGLT2 Komparatory: Punkty końcowe: ocena bezpieczeństwa Metodyka: Przegląd badań klinicznych (przedstawiono źródła uzyskanych danych oraz strategię wyszukiwania, jednak nie zaznaczono, że przeprowadzone wyszukiwanie było przeglądem systematycznym). Inne: nie wprowadzono kryteriów odnośnie włączanych publikacji | Włączone badania: Badania nad dapagliflozyną prowadzone w populacji ludzi chorych na cukrzycę: doniesienie konferencyjne <i>Komoroski 2007</i> (mieszana populacja, chorzy wcześniej nieleczeni lub leczeni metforminą) oraz informacje o tym badaniu w formie notatki prasowej firmy Bristol-Myers Squibb. Ponadto włączano badania na zwierzętach. Kluczowe wyniki: Badanie <i>Komoroski 2007</i> nie zostało włączone do niniejszego raportu (nie prezentowało oddzielnych danych dla chorych wcześniej stosujących metforminę), nie przedstawiono więc jego wyników. Wnioski autorów przeglądu: Inhibitory SGLT2 stanowią opcję terapeutyczną opartą na nowym mechanizmie leczenia cukrzycy. Poprzez zwiększenie wydalania glukozy przez nerki, inhibitory SGLT2 powinny prowadzić do istotnej utraty kalorii i masy ciała. Tak więc, potencjalną korzyścią będzie redukcja stężenia glukozy we krwi i w tym samym czasie utrata masy ciała. Jednakże na podstawie aktualnie dostępnych wyników badań klinicznych nie wiadomo, czy utrata kalorii w postaci wydalanej glukozy z moczem będzie prowadzić do zwiększenia ilości spożywanego pokarmu w celu wyrównania ubytków energetycznych. Poprzez zwiększanie wydalania glukozy inhibitory SGLT2 będą poprawiać hiperglikemię występującą na czczo jak również po posiłku. Poprzez poprawę kontroli glikemicznej i obecny efekt oszczędzania insuliny, inhibitory SGLT2 mogą pomóc w zatrzymaniu degradacji komórek beta trzustki, poprawić działanie insuliny i prawdopodobnie prowadzić do ochrony komórek beta. |
| Kim 2012 <u>Źródła finansowania:</u> Brak danych | Cel: Ocena mechanizmów działania inhibitorów SGLT2 oraz przedyskutowanie efektywności kilku z nich w leczeniu | Populacja: Interwencja: Komparatory: Punkty końcowe: Nie sprecyzowano. Metodyka: Przegląd | Włączone badania: Badania RCT dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa dapagliflozyny: <i>List 2009</i> (chorzy wcześniej nieleczeni), <i>Ferranini 2010</i> (chorzy wcześniej nieleczeni), <i>Wilding 2009</i> (skojarzenie z insuliną), <i>Wilding 2012</i> (skojarzenie z insuliną), <i>Bailey 2010</i> , <i>Zhang 2010</i> (chorzy wcześniej nie leczeni oraz chorzy leczeni insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi), <i>Bolinder 2012</i> , <i>Strojek 2011</i> (chorzy po niepowodzeniu glimepirydu), <i>Komoroski 2009</i> (chorzy nieleczeni lub leczeni metforminą, bez oddzielnych wyników), <i>Nauck 2011</i> . |

| Badanie | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|--|---|---|--|
| | <p>cukrzycy typu 2.</p> <p>Synteza wyników:</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</p> <p>Do 10 kwietnia 2012.</p> | <p>systematyczny badań klinicznych.</p> <p>Inne:</p> <p>Rodzaj badań Nie sprecyzowano, jednak opisano między innymi badania RCT oceniające dapagliflozynę u chorych z cukrzycą typu 2.</p> | <p>Autorzy uwzględnili jeszcze kilka badań opisujących specjalne grupy pacjentów (upośledzenie wątroby), badania farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne, badania oceniające interakcje pomiędzy lekami oraz dodatkowe publikacje i przeglądy dotyczące bezpieczeństwa (ocena wśród zdrowych ludzi oraz ocena na podstawie nieopublikowanych danych), jednak nie przedstawiono tych publikacji z uwagi na brak zgodności z założeniami niniejszego raportu.</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p>W świetle analizowanych badao stwierdzono, że inhibitory SGLT2 charakteryzują się działaniem niezależnym od insuliny, są skuteczne w zmniejszaniu zawartości HbA1c (w zakresie od 0,5% do 1,5%), sprzyjają zmniejszeniu masy ciała, cechują się niską częstością występowania hipoglikemii. Ponadto stwierdzono, że leki te dobrze uzupełniają się z obecnie stosowanymi lekami przeciwcukrzycowymi i mogą być wykorzystane w leczeniu choroby w każdym stadium.</p> <p>Inhibitory SGLT2 są generalnie dobrze tolerowane, jednak takie zdarzenia jak zakażenia dróg moczowych oraz płciowych, zwiększenie hematokrytu oraz zmniejszenie ciśnienia krwi wymagają dokładniejszego procesu selekcji chorych do leczenia tymi środkami, a także ścisłego monitorowania pacjentów podczas leczenia.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Pomimo obecności badań oceniających efektywność oraz bezpieczeństwo inhibitorów SGLT2, wciąż istnieje konieczność prowadzenia badań dotyczących oceny wpływu tych leków na komplikacje ze strony układu naczyniowego (naczynia włosowate i duże naczynia), oraz badao oceniających wpływ tych leków na układ sercowo-naczyniowy. Konieczne są też badania oceniające długo-terminowe efekty glukozurii, a także wpływ inhibitorów SGLT2 na możliwość powstawania zmian nowotworowych (rak pęcherza oraz rak piersi). Mimo zastrzeżeń leki z tej grupy są obiecującą opcją leczenia chorych z cukrzycą.</p> |
| <p>Musso 2012</p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p> <p>Badanie finansowane w części przez dotację rządową regionu Piemontu (<i>the Piedmont Region Funds Comitato Interministeriale per la Programmazione Economica 2008</i>);</p> | <p>Cel: Ocena kontroli hiperglikemii u chorych na cukrzycę typu 2 za pomocą inhibitorów SGLT2.</p> <p>Synteza wyników:</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</p> <p>do grudnia 2010</p> | <p>Populacja: chorzy obu płci z cukrzycą typu 2 w wieku > 18 lat, bez względu na pochodzenie etniczne</p> <p>Interwencja: inhibitory SGLT2: dapagliflozyna, remogliflozyna, sergliflozyna, kanagliflozyna, ASP1941, BI 10773, AVE2268; w porównaniu do placebo</p> <p>Komparatory:</p> <p>Punkty końcowe: zmiana w stosunku do wartości wyjściowej średniego stężenia HbA1c, FPG, BMI, obwodu w talii, SBP, DBP, stężenia trójglicerydów, stosunku HDL/LDL, stężenia cholesterolu i kwasu moczowego oraz ocena</p> | <p>Włączone badania:</p> <p>Włączono 13 badań RCT.</p> <p>Dapagliflozyna (ogółem 2943 chorych, okres obserwacji 2-48 tyg., dawka 2,5-100 mg): chorzy wcześniej nieleczeni: <i>List 2009, Komoroski 2009</i> (62% wcześniej nieleczonych), <i>Ferrannini 2010</i>; chorzy słabo kontrolowani na metforminie: <i>Bailey 2010</i>; chorzy słabo kontrolowani na insulinie: <i>Wilding 2009</i>, doniesienie konferencyjne <i>Wilding 2010a</i>; chorzy słabo kontrolowani na SU: doniesienie konferencyjne <i>Strojek 2010a</i>; Kanagliflozyna (ogółem 548 chorych, okres obserwacji 2-12 tyg., dawka 30-600 mg/dziennie): <i>Rosenstock 2010, Rothenberg 2010</i>; BI 10773 (ogółem 536 chorych, okres obserwacji 8 dni-12 tyg., dawka 5-100 mg/dziennie): <i>Ferrannini 2010a, Heise 2010, Seman 2010</i>; LX4211 (ogółem 36 chorych, okres obserwacji 4 tyg., dawka 150-300 mg/dziennie): <i>Freiman 2010</i>.</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p>Skuteczność</p> <p>W porównaniu do placebo dapagliflozyna (we wszystkich dawkach) istotnie poprawiła HbA1c: WMD = -0,52 (95% CI: -0,46; -0,57) p.p.; p < 0,00001. Efekt był niezależny od długości okresu obserwacji, wyjściowego HbA1c i dodatkowej terapii przeciwcukrzycowej. Poprawa HbA1c w trakcie terapii dapagliflozyną 10 mg/dziennie była istotnie większa niż w przypadku dawki 2,5-5 mg/dziennie (p < 0,01 dla wszystkich porównań), podczas gdy większe dawki dapagliflozyny nie dały istotnie lepszych rezultatów w porównaniu do</p> |

| Badanie | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|---------|----------|---|--|
| | | <p>bezpieczeństwa</p> <p>Metodyka: Przegląd systematyczny badań klinicznych i metaanaliza.</p> <p>Inne: badania kliniczne z randomizacją prowadzone na ludziach oceniające poszukiwane punkty końcowe</p> | <p>dawki 10 mg/dziennie.</p> <p>W porównaniu do placebo dapagliflozyna niezależnie od stosowanej dawki istotnie zmniejszała FPG: WMD = -18,28 mg/dl (95% CI: -20,66; -15,89), $p < 0,00001$. Efekt był niezależny od długości okresu obserwacji i dodatkowej terapii przeciwcukrzycowej.</p> <p>W porównaniu do placebo dapagliflozyna w małym, ale istotnym statystycznie stopniu wpływała na redukcję BMI: WMD = -1,17% (95% CI: -1,41; -0,92), $p < 0,00001$. Heterogeniczność była niezależna od dawki i dodatkowej terapii przeciwcukrzycowej, ale zmniejszyła się po usunięciu z analizy</p> <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Badania o najkrótszym okresie obserwacji (2 tyg.), WMD = -1,54% (95% CI: -1,81; -1,28), $p < 0,00001$. Nie wykazano istotnych różnic w redukcji BMI pomiędzy różnymi dawkami ($p > 0,4$ dla wszystkich porównań). W dwóch badaniach oceniano zmianę obwodu w talii – wykazano w nich niewielki, ale istotny wpływ dapagliflozyny na redukcję tego parametru w porównaniu do placebo: WMD = -1,20 cm (95% CI: -2,00; -0,43), $p = 0,004$.</p> <p>W porównaniu do placebo dapagliflozyna we wszystkich dawkach istotnie zmniejsza SBP: WMD = -4,09 mmHg (95% CI: -4,91; -3,24), $p < 0,00001$. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy różnymi dawkami ($p > 0,1$ dla wszystkich porównań). Również dla DBP wykazano niewielki, ale znamienne statystycznie korzystny wpływ dapagliflozyny w porównaniu do placebo: WMD = -1,16 mmHg (95% CI: -1,67; -0,66), $p < 0,00001$. Efekt nie był związany ze zwiększoną częstością niedociśnienia ortostatycznego.</p> <p>Dapagliflozyna w porównaniu do placebo istotnie redukowała stężenie kwasu moczowego w surowicy: WMD = -41,50 $\mu\text{mol/l}$ (95% CI: -47,22; -35,79), $p < 0,00001$. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy różnymi dawkami ($p > 0,3$ dla wszystkich porównań).</p> <p>W porównaniu do placebo stosowanie dapagliflozyny wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia łagodnych zdarzeń hipoglikemii: OR = 1,27 (95% CI: 1,05; 1,53), $p = 0,01$, nie zawsze prowadząc do zakończenia leczenia. Ryzyko nie było związane z dawką, okresem leczenia, wyjściowym HbA1c, FPG, zmianą HbA1c i FPG oraz wydzieleniem glukozy z moczem ($p > 0,5$ dla wszystkich porównań). Wykazano, że zwiększone ryzyko takich zdarzeń było związane z leczeniem towarzyszącym insuliną, po wykluczeniu dwóch badań z insuliną wynik przestał być istotny statystycznie: OR = 1,31 (95% CI: 0,93; 1,86), $p = 0,13$. Ogółem częstość poważnej hipoglikemii nie przekraczała 1% i nie była istotnie zwiększana podczas terapii dapagliflozyną.</p> <p>Bezpieczeństwo</p> <p>Dapagliflozyna w porównaniu z placebo istotnie zwiększała ryzyko wystąpienia:</p> <p>UTI: OR = 1,34 (95% CI: 1,05; 1,71), $p = 0,02$; ryzyko nie było związane z dawką, okresem leczenia, wyjściowym HbA1c, FPG, zmianą HbA1c i FPG oraz wydzieleniem glukozy z moczem ($p > 0,2$ dla wszystkich porównań)</p> <p>zakażeń dróg płciowych: OR = 3,57 (95% CI: 2,59; 4,93), $p < 0,00001$; ryzyko było związane z dawką ($p = 0,02$), ale nie z okresem leczenia, wyjściowym HbA1c, FPG, zmianą HbA1c i FPG oraz wydzieleniem glukozy z moczem ($p > 0,5$ dla wszystkich porównań)</p> <p>Nie wykazano istotnego podwyższenia stężenia kreatyniny, Na, K, Ca w trakcie terapii inhibitorami SGLT2, ani częstości występowania bólu głowy, zapalenia śluzówki nosa i gardła, zaparc, biegunki.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p>W przeprowadzonej analizie wykazano istotną korzyść ze stosowania inhibitorów SGLT2, w tym</p> |

| Badanie | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|---|--|---|--|
| <p>Paisley 2013</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Brak danych</p> | <p>Cel: Ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2;</p> <p>Synteza wyników:</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do lipca 2012</p> | <p>Populacja: chorzy z cukrzycą typu 2 oraz zdrowi ochotnicy</p> <p>Interwencja: dapagliflozyna</p> <p>Komparatory:</p> <p>Punkty końcowe: zmiana HbA1c, FPG, masy ciała, ocena bezpieczeństwa terapii</p> <p>Metodyka: Przegląd systematyczny badań klinicznych.</p> <p>Inne: badania kliniczne I, II, III fazy, włączano także badania w toku</p> | <p>dapagliflozyny, u chorych z cukrzycą typu 2. Leki istotnie poprawiają HbA1c i FPG we wszystkich dawkach, największe dawki nie powodują dodatkowego zwiększenia wydzielenia glukozy w nerkach i nie zwiększają dodatkowych korzyści w trakcie terapii. Stosowanie inhibitorów SGLT2 jest bezpieczne i skuteczne.</p> <p>Włączone badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania I fazy, zdrowi ochotnicy: <i>Komoroski 2009a</i> • badania II fazy: • chorzy nieleczeni lub leczeni metforminą: <i>Komoroski 2009</i> (brak oddzielnych wyników dla chorych stosujących wcześniej metforminę) • chorzy wcześniej nieleczeni: <i>List 2009</i> • chorzy leczeni insuliną +/- OAD: <i>Wilding 2009</i> • badania III fazy: • chorzy leczeni wcześniej metforminą: <i>Bailey 2010, Nauck 2011, Bolinder 2012</i>, dwa badania w toku • chorzy wcześniej nieleczeni: <i>Ferrannini 2010</i> • chorzy leczeni insuliną +/- OAD: <i>Wilding 2012</i> • chorzy leczeni wcześniej glimepirydem: <i>Strojek 2011</i> • chorzy leczeni wcześniej pioglitazonem: <i>Rosenstock 2012</i> <p>Były to badania RCT.</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p>Dapagliflozyna podawana z metforminą</p> <p>W badaniu <i>Bailey 2010</i>, u chorych po niepowodzeniu leczenia metforminą, porównywano 3 dawki dapagliflozyny (2,5 mg, 5 mg, 10 mg) z placebo (wszystkie podawane z metforminą); w grupie 10 mg uzyskiwano najlepsze wyniki. W każdej z grup uzyskano redukcję HbA1c *%+, -0,84 vs -0,3 w grupie dapagliflozyny 10 mg vs placebo, p < 0,0001. Również FBG *mmol/l+ oraz masa ciała *kg+ istotnie bardziej zmalały w grupie 10 mg dapagliflozyny wobec placebo, odpowiednio -1,13 vs -0,33 oraz -2,9 vs -0,9, p < 0,0001 dla obu punktów końcowych.</p> <p>W badaniu <i>Nauck 2011</i> porównującym stosowanie dapagliflozyny i glipizydu u chorych po niepowodzeniu metforminy wykazano, że oba leki są równoważne pod względem wpływu na zmianę stężenia HbA1c, zmiana wyniosła -0,52 w obu grupach. Również wpływ na FBG był podobny, -1,24 w grupie dapagliflozyny i -1,04 w grupie glipizydu. W przypadku zmiany masy ciała w grupie dapagliflozyny uzyskano redukcję masy ciała, a w grupie glipizydu masa ciał zwiększyła się, -3,22 vs 1,44, p < 0,0001.</p> <p>W badaniu <i>Bolinder 2012</i> porównywano dapagliflozynę z placebo, obydwie interwencje podawano z metforminą. Podobnie jak w próbie <i>Bailey 2010</i> wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść dapagliflozyny: zmiana HbA1c -0,39 vs -0,1; zmiana FBG -0,82 vs 0,13; zmiana masy ciała -2,96 vs -0,88; p < 0,0001 dla wszystkich porównań.</p> <p>Ocena bezpieczeństwa</p> <p>W badaniach nie odnotowano istotnego zwiększenia częstości zdarzeń hipoglikemii. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi było zwiększenie częstości zakażeń dróg moczowych i płciowych, ryzyko wystąpienia których jest już podwyższone u chorych z cukrzycą.</p> |

| Badanie | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|--|---|--|--|
| | | | <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Poprawa kontroli glikemii z niskim ryzykiem wystąpienia hipoglikemii, z równoczesną utratą masy ciała i potencjalnym obniżeniem ciśnienia krwi, sprawia, że inhibicja SGLT2 przy użyciu terapii dapagliflozyną stanowi atrakcyjną opcję dla pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2. Aktualnie wiele inhibitorów SGLT2 jest w trakcie badań klinicznych III fazy, a kolejne są w I i II fazie badań klinicznych.</p> |
| <p>Plosker 2012</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Zaznaczono, że przegląd nie był finansowany z zewnętrznych źródeł.</p> | <p>Cel: Przegląd danych dotyczących zastosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2.</p> <p>Synteza wyników: Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Od 1996 roku do 19 listopada 2012.</p> | <p>Populacja: Interwencja: Komparatory: Punkty końcowe: Nie precyzowano z góry – przedstawiono punkty końcowe raportowane w odnalezionych badaniach.</p> <p>Metodyka: Przegląd systematyczny badań klinicznych.</p> <p>Inne: Badania dotyczące chorych z cukrzycą typu 2, leczonych dapagliflozyną. Badania włączono głów-nie na podstawie opisu ich metodyki – w miarę możliwości włączono duże kontrolowane próby kliniczne z odpowiednią analizą statystyczną. Istotne badania farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne również uwzględniano w przeglądzie.</p> | <p>Włączone badania: <i>Ferrannini 2010</i> (chorzy wcześniej nie leczeni), <i>Bailey 2012a</i> (chorzy wcześniej nieleczeni), <i>Bailey 2010</i>, <i>Rosenstock 2012</i> (populacja po niepowodzeniu pioglitazonu), <i>Strojek 2011</i> (chorzy po niepowodzeniu glimepirydu), <i>Wilding 2012</i> (skojarzenie z insuliną), <i>Nauck 2011</i>, <i>Wilding 2009</i> (skojarzenie z insuliną), <i>Bolinder 2012</i>.</p> <p>Włączono również doniesienia konferencyjne prezentujące wyniki z dłuższych okresów obserwacji dla odnalezionych badao, które również zostały uwzględnione w niniejszej analizie (w przypadku włączonych publikacji), a także badania farmakokinetyczne/farmakodynamiczne, analizy post-hoc oraz analizy łączące wyniki kilku badao (tych dodatkowych analiz nie uwzględniano w niniejszym raporcie, dlatego nie wymieniono szczegółowo publikacji które je opisywały).</p> <p>Kluczowe wyniki: Wyniki przytoczono z włączonych badań, więc w przypadku prób uwzględnianych również w niniejszym raporcie były one identyczne. Ogółem można stwierdzić, że dapagliflozyna obniża zawartość HbA1c i zmniejsza poziom FPG, przyczyniając się do poprawy kontroli glikemii. W analizowanych badaniach odnotowano również spadek masy ciała podczas leczenia tym lekiem, a także obniżenie ciśnienia krwi.</p> <p>Profil bezpieczeństwa leku był dobry, a działania niepożądane zdają się nie zależeć od dawki dapagliflozyny (w zakresie 2,5-10 mg/dzień). Ryzyko wystąpienia hipoglikemii było niskie. Istnieją dowody na zwiększoną częstotliwość zakażeń dróg moczowych i płciowych podczas stosowania dapagliflozyny. Wpływ dapagliflozyny na ryzyko wystąpienia nowotworów nie jest dobrze poznany i wymaga dalszych badań.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Dapagliflozyna jest efektywnym lekiem, który najprawdopodobniej znajdzie zastosowanie jako terapia dodana do aktualnie prowadzonej terapii przeciwcukrzycowej, dopełniając ich efektywność dzięki unikalnemu mechanizmowi działania niezależnemu od gospodarki insuliny. Może również być użytecznym lekiem w monoterapii chorych nie mogących stosować metforminy. Profil bezpieczeństwa dapagliflozyny jest dobry, jednak należy zwrócić uwagę na możliwość częstszych infekcji dróg moczowych oraz płciowych.</p> |
| <p>Shah 2012</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Brak danych</p> | <p>Cel: Ocena roli dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 – ocena skuteczności, bezpieczeństwa, tolerancji, farmakologii i farmakokinetyki.</p> | <p>Populacja: chorzy z cukrzycą typu 2 Interwencja: dapagliflozyna Komparatory: Punkty końcowe: zmiana HbA1c, FPG, masy ciała, SBP, DBP, częstość zdarzeń hipoglikemii, ocena bezpieczeństwa terapii Metodyka: Przegląd</p> | <p>Włączone badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy wcześniej nieleczeni: <i>List 2009</i>, <i>Ferrannini 2010</i>, • chorzy nieleczeni lub leczeni metforminą: <i>Komoroski 2009</i> (brak oddzielnych wyników dla chorych stosujących wcześniej metforminę), • chorzy leczeni wcześniej metforminą: <i>Bailey 2010</i>, doniesienie konferencyjne <i>Nauck 2010*</i>, • chorzy leczeni insuliną +/- OAD: <i>Wilding 2009</i>, doniesienie konferencyjne <i>Wilding 2010</i>, • chorzy leczeni wcześniej glimepirydem: doniesienie konferencyjne <i>Strojek 2010</i>. <p>Były to badania RCT.</p> <p>Kluczowe wyniki: Dapagliflozyna podawana z metforminą</p> |

| Badanie | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|---------|--|---|--|
| | <p>Synteza wyników: Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 1959 do lutego 2011</p> | <p>systematyczny badań klinicznych</p> <p>Inne: badania kliniczne na ludziach i zwierzętach, oraz artykuły zawierające istotne informacje, a także doniesienia konferencyjne i prezentacje</p> | <p>W badaniu <i>Bailey 2010</i>, u chorych po niepowodzeniu leczenia metforminą, porównywano 3 dawki dapagliflozyny z placebo (wszystkie podawane z metforminą); 88% chorych ukończyło 24 tyg. leczenia. Najczęściej chorzy przerywali terapię w wyniku wycofania zgody i utraty z obserwacji. W grupach z dapagliflozyną wykazano istotną statystycznie redukcję HbA1c i FPG w porównaniu z placebo. Dla zmiany TBW nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami dapagliflozyny a placebo. Mimo dobrej tolerancji leku, większy odsetek chorych stosujących dapagliflozynę doświadczył objawów wskazujących na zakażenie dróg płciowych niż w grupie placebo. Dapagliflozyna nie była związana z większym ryzykiem hipoglikemii w porównaniu do placebo.</p> <p>W badaniu <i>Nauck 2010</i> porównującym stosowanie dapagliflozyny i glipizydu u chorych po niepowodzeniu metforminy wykazano, że oba leki są równoważne pod względem wpływu na zmianę stężenia HbA1c. Istotnie mniej chorych stosujących dapagliflozynę raportowało przypadki hipoglikemii niż pacjentów z grupy glipizydu (3,5% vs 40,8%, $p < 0,0001$). Kilka procent chorych w obu grupach zakończyło leczenie z powodu AEs. Więcej chorych stosujących dapagliflozynę niż glipizyd miało objawy wskazujące UTI. Stosowanie dapagliflozyny wpływało na zmniejszenie SBP i DBP, podczas gdy leczenie glipizydem zwiększało te parametry.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Leczenie dapagliflozyną skutecznie zmniejsza stężenie HbA1c, FPG i masę ciała chorych, jednak mimo dobrej tolerancji wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zakażenia dróg moczowych i dróg płciowych. Dapagliflozyna nie zwiększa ryzyka hipoglikemii. W przypadku stosowania dapagliflozyny z glimepirydem potrzeba dalszych badań o dłuższym okresie obserwacji w celu sprawdzenia profilu korzyści-ryzyka w porównaniu z innymi strategiami leczenia. W porównaniu do innych leków przeciwcukrzycowych, dapagliflozyna w porównaniu do glipizydu (oba w skojarzeniu z metforminą) zmniejszała częstość zdarzeń hipoglikemii, ale zwiększała ryzyko UTI i zakażeń dróg rodnych.</p> |

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę dokonano przeszukania następujących źródeł informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- Cochrane Library,
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- The Centre for Reviews and Dissemination (CRD),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE),
 - NHS Economic Evaluation Database (NHS EED),
 - Health Technology Assessment (HTA) Database,
 - Ongoing Reviews Database;
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

Dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa dokonano przeglądu możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, EPAR) i Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Selekcja badań prowadzona była przez dwie osoby. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby.

Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 15 stycznia 2013 r. dla baz Medline, Cochrane oraz EMBASE.

Analityk AOTM przeprowadził kontrolne wyszukiwanie w medycznych bazach informacji naukowej: Cochrane, Embase, PubMed (słowa kluczowe dotyczące interwencji i populacji połączono operatorami Boole'a). Nie odnaleziono innych publikacji niż te, zamieszczone w AKL Wnioskodawcy.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|-------------|--------------------|----------------------|--------------------|
| Populacja | | - | |
| Interwencja | | - | |
| Komparatory | | - | - |

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|----------------|--------------------|---|--------------------|
| | [redacted] | | |
| Punkty końcowe | [redacted] | - | - |
| Typ badań | [redacted] | - | - |
| Inne kryteria | [redacted] | Język publikacji inny niż polski, angielski, niemiecki i francuski. | - |

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Kryteria włączenia do analizy spełniło 13 publikacji, które odpowiadają 7 badaniom klinicznym – w tym: trzy badania porównujące bezpośrednio efektywność (skuteczność i bezpieczeństwo) [redacted]

- **Analiza podstawowa: dapagliflozyna vs placebo oraz pochodne sulfonilomocznika (w skojarzeniu z metforminą) – porównanie bezpośrednie**
 - Dapagliflozyna vs placebo (w skojarzeniu z metforminą) – 2 RCT (Bailey 2010 i Bolinder 2012)
 - Dapagliflozyna vs pochodne sulfonilomocznika-glipizyd (w skojarzeniu z metforminą) – 1 RCT (Nauck 2011)
- **Analiza dodatkowa: dapagliflozyna vs inhibitory DPP-4 oraz pochodne sulfonilomocznika (w skojarzeniu z metforminą) – porównanie pośrednie, metaanaliza sieciowa.**
 - Saksagliptyna vs glipizyd (w skojarzeniu z metforminą) – 1 RCT (Göke 2010)
 - Sitagliptyna vs glipizyd (w skojarzeniu z metforminą) – 1 RCT (Nauck 2007)
 - Wildagliptyna vs glimepiryd (w skojarzeniu z metforminą) – 1 RCT (Ferrannini 2009)
 - Wildagliptyna vs gliklazyd (w skojarzeniu z metforminą) – 1 RCT (Filozof 2010).

Tabela 14. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| ID badania, źródło finansowania | Metodyka | Interwencje | Populacja | Punkty końcowe |
|---|--|--|--|--|
| <p>Bailey 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb i AstraZeneca</p> | <p>Rodzaj badania: prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym z kontrolą placebo Zaślepienie podwójne</p> <p>Skala Jadad: 5 Klasyfikacja AOTM: IIA Liczba ośrodków: 80 (Am Pn i Am Pd) Okres obserwacji: 24 tygodnie – faza z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, 102 tygodnie – faza dodatkowa</p> <p>Ocena wyższości (<i>superiority</i>) dapagliflozyny dodanej do metforminy nad monoterapią metforminą (+ placebo); Z uwagi na porównania wielokrotne, dla głównego punktu końcowego przyjęto poziom istotności statystycznej $p = 0,019$ wykorzystując poprawkę Dunnett'a, a dla dodatkowych punktów końcowych przyjęto poziom istotności $p < 0,05$;</p> <p>(Bailey 2010, doniesienie konferencyjne Bailey 2011 oraz Bailey 2012; NCT00528879)</p> | <p>Okres wprowadzający (lead-in) – 2 tygodnie, pojedyncze zaślepienie wprowadzenie placebo, w celu oceny <i>compliance</i> chorych chorzy mieli wprowadzoną dietę i ćwiczenia zgodne z rekomendacjami ADA (z ang. <i>American Diabetes Association</i>) lub podobnymi miejscowymi wytycznymi Faza podwójnie zaślepiona (24 tygodnie): randomizacja do grup: dapagliflozyna vs placebo DAPA + MET: dapagliflozyna raz dziennie w dawce 10 mg, przed porannym posiłkiem + metformina w stabilnej dawce (≥ 1500 mg/dziennie) placebo + MET: placebo dopasowane do dapagliflozyny (tabletki podobne pod względem koloru, wielkości, kształtu, faktury i smaku) + metformina w stabilnej dawce (≥ 1500 mg/dziennie) Faza dodatkowa: 102 tygodnie chorzy, którzy ukończyli 24 tygodni leczenia mogli kontynuować terapię w ramach długookresowego badania Leczenie dodatkowe: pioglitazon lub akarboza jako leki ratunkowe stosowane bez zaślepienia, gdy stężenie FGP wyniosło $> 15,0$ mmol/l w tygodniach 4-8, $> 13,3$ mmol/l w tygodniach 8-12, $> 11,1$ mmol/l w tygodniach 12-24</p> | <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy obu płci z cukrzycą typu 2 • stężenie HbA1c 7-10% • stężenie peptydu C $\geq 0,34$ nmol/l • BMI ≤ 45 kg/m² • stosowanie stabilnej dawki metforminy (≥ 1500 mg/dziennie) przez ≥ 8 tyg. przed włączeniem • wiek 18-77 lat <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 133 μmol/l u mężczyzn, ≥ 124 μmol/l u kobiet • stosunek albuminy w moczu do kreatyniny $> 203,4$ mg/mmol • aktywność AST i/lub ALT $\geq 3 \times$ GGN • aktywność kinazy kreatynowej $\geq 3 \times$ GGN • słabo kontrolowana cukrzyca (włącznie ze znaczącą poliurią i polidypsją wraz z $> 10\%$ utratą masy ciała w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem) • istotne klinicznie zaburzenia nerek, wątroby, hematologiczne, onkologiczne, endokrynne, psychiatryczne lub choroby reumatyczne • zdarzenie sercowo-naczyniowe w ciągu 6 mies. przed włączeniem lub zastoinowa niewydolność serca klasy III lub IV wg NYHA • skurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≥ 180 mmHg i/lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≥ 110 mmHg <p>Liczebność grup: DAPA(10 mg) + MET: 135 placebo + MET : 137 Oszacowano, że potrzeba włączyć 544 chorych (po 136 w każdej z grup)</p> | <p>Pierwszorzędowe (główne):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena różnicy zmian wartości HbA1c w 24. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych, z uwzględnieniem dopasowania <p>Drugorzędowe (dodatkowe):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena różnicy zmian stężenia FPG w 24. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych • ocena zmian masy ciała (TBW, z ang. <i>total body weight</i>) w 24. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych • odsetek chorych uzyskujących terapeutyczną odpowiedź glikemiczną, definiowaną jako HbA1c $< 7\%$ w 24. tygodniu • stężenie HbA1c w 24. tyg. u chorych z wyjściowym HbA1c $\geq 9\%$ • odsetek chorych z $\geq 5\%$ redukcją TBW • ocena zmian TBW w 24. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych u chorych z wyjściowym BMI ≥ 27 kg/m² • stężenie HbA1c w 24. tyg. u chorych z wyjściowym BMI ≥ 27 kg/m² • stężenie FGP w 1. tyg. • odsetek chorych uzyskujących HbA1c $\leq 6,5\%$ w 24. tyg. <p>Bezpieczeństwo: ≥ 1 AE, ≥ 1 AE związane z leczeniem, AE prowadzące do zakończenia badania, ≥ 1 SAE, zgony, AEs specjalnego znaczenia (hipoglikemia, zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg moczowych/ zakażenie dróg płciowych, niedociśnienie lub utrata przytomności:</p> |
| Bolinder 2012 | Rodzaj badania: prospektywne badanie III | Okres wprowadzający (lead-in) – 2 tygodnie, pojedyncze zaślepienie | Kryteria włączenia: | Pierwszorzędowe (główne): |

| ID badania, źródło finansowania | Metodyka | Interwencje | Populacja | Punkty końcowe |
|---|--|---|--|---|
| <p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca i Bristol-Myers Squibb</p> | <p>fazy z randomizacją, w układzie równoległym z kontrolą placebo Zaślepienie: podwójne Skala Jadad: 5 Klasyfikacja AOTM: IIA Liczba ośrodków: 40 (Bułgaria, Czechy, Węgry, Polska i Szwecja) Okres obserwacji: 24 tygodnie – faza z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, 78 tygodni – faza dodatkowa z zaślepieniem dotyczącym pacjentów oraz ośrodków</p> <p>Ocena wyższości (<i>superiority</i>) dapagliflozyny dodanej do metforminy nad monoterapią met-forminą (+ placebo); przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$</p> <p>(Bolinder 2012, Ljunggren 2012, doniesienia konferencyjne: Bolinder 2012a, Ingelgård 2012 i Ljunggren 2012a; NCT00855166)</p> | <p>wprowadzenie placebo Faza podwójnie zaślepiona (24 tygodnie): randomizacja do grup: dapagliflozyna vs placebo DAPA + MET: podawana w dawce 10 mg raz dziennie, rano, przed lub razem z posiłkiem + metformina placebo + MET: podawane raz dziennie, rano, przed lub razem z posiłkiem (dopasowane w wyglądzie, zapachu, smaku do dapagliflozyny) + metformina Faza dodatkowa: 78 tygodni kontynuacja leczenia w ramach wydłużonej fazy dodatkowej z zaślepieniem dotyczącym ośrodka ba-dawczego i chorych <i>Obie interwencje zapakowane były w identyczne butelki.</i> Leczenie dodatkowe: sitagliptyna 100 mg w przypadku stężenia FGP $> 13,2$ mmol/l w tygodniach 4-7, lub $> 11,1$ mmol/l w tygodniach 8-24</p> | <ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca typu 2 • wiek: <ul style="list-style-type: none"> ○.1 mężczyźni: 30-75 lat ○.2 kobiety: 55-75 lat (po menopauzie ≥ 5 lat) • HbA1c: 6,5-8,5% • glikemia na czczo (FGP) ≤ 250 mg/dl ($\leq 13,3$ mmol/l) • BMI ≥ 25 kg/m² • masa ciała ≤ 120 kg (ze względu na ograniczenia urządzeń pomiarowych) • leczenie metforminą w stabilnych dawkach ≥ 1500 mg/dzień przez co najmniej 12 tygodni przed włączeniem <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca typu 1, mocznikowa prosta, cukrzyca typu 2 wywołana przez kortykosteroidy • cukrzycowa kwasica ketonowa lub śpiączka nieketonowa, hiperosmotyczna w wywiadzie • słabo kontrolowana cukrzyca z występującym wielomoczem i nadmiernym pragnieniem oraz $> 5\%$ utratą masy ciała • przypadek zdarzenia wieńcowego w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem • zastoinowa niewydolności serca, wrodzony cukromocz nerkowy • złamania osteoporotyczne, dwustronna wymiana stawu biodrowego, deformacja lub operacja kręgosłupa w wywiadzie • choroba metaboliczna kości lub choroba albo stosowanie leków (w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem) mające istotny wpływ na metabolizm kości • istotne zaburzenia nerek, wątroby, układu oddechowego, hematologiczne, onkologiczne, endokrynne, immunologiczne (włączając nadwrażliwość na leki stosowane w badaniu) • chirurgia bariatryczna w wywiadzie • stosowanie insuliny podczas 6 miesięcy przed pierwszą wizytą kontrolną (z wyjątkiem przejściowego okresu przyjmowania insuliny ≤ 7 dni) • zmiana masy ciała $> 5\%$ w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania | <ul style="list-style-type: none"> • zmiana masy ciała (TBW, z ang. <i>total body weight</i>) w 24. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych <p>Drugorzędowe: (dodatkowe):</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana obwodu talii w 24. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych • zmiana całkowitej masy tkanki tłuszczowej w 24. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych (FM) • odsetek chorych uzyskujących $\geq 5\%$ redukcję masy ciała w 24. tygodniu • zmiana całkowitej masy tkanki beztłuszczowej w 24. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych (LM) • zmienne glikemiczne: HbA1c i glikemia na czczo (FPG) • oznaczenie markerów tkanki tłuszczowej: adiponektyny i lektyny • skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi (mierzone na siedząco) • zmiana objętości trzewnej tkanki tłuszczowej w 24. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych (VAT) • zmiana objętości podskórnej tkanki tłuszczowej w 24. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych (SAT) • zmiana składu tłuszczu wątrobowego w 24. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych (HL) <p>Bezpieczeństwo: jakiegokolwiek działania niepożądane, poważne AEs, zakończenie leczenia z powodu AEs, działania niepożądane mogące sugerować zakażenie dróg płciowych / zakażenie dolnych dróg moczowych, przedwczesne zakończenie leczenia</p> |

| ID badania, źródło finansowania | Metodyka | Interwencje | Populacja | Punkty końcowe |
|---|--|--|---|---|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> • klirens kreatyniny < 60 ml/min • stosunek albuminy/kreatyniny w moczu > 1800 mg/g (> 203,4 mg/mmol) • aktywność aminotransferazy asparaginianowej i/lub alaninowej i/lub kinazy kreatynowej ≥ 3 GGN • całkowita bilirubina w surowicy > 34 μmol/l • stężenie hemoglobiny: ≤ 105 g/l (10,5 g/dl) dla mężczyzn, ≤ 95 g/l (9,5 g/dl) dla kobiet • nieprawidłowe stężenie hormonów stymulujących tarczycę • stężenie 25-hydroksywitaminy D < 12 ng/ml (< 30 nmol/l) • ciśnienie krwi: skurczowe ≥ 180 mmHg i/lub rozkurczowe ≥ 110 mmHg • wskaźnik T (gęstość mineralna kości) < -2,0 dla kręgosłupa lędźwiowego, szyjki kości udowej i kości biodrowej • ciąża i/lub laktacja • nadużywanie alkoholu i substancji psychoaktywnych • stosowanie preparatów odchudzających w ciągu 30 dni przed włączeniem <p>Liczebność grup: Dapagliflozyna: 89 Placebo: 91 Na podstawie wcześniejszego badania; aby wykryć 2-kilogramową różnicę w średniej masie ciała między grupami leczenia z 90% mocą statystyczną i dwustronnym poziomem istotności statystycznej 0,05, autorzy założyli, że do badania potrzeba włączyć 86 chorych do każdej z analizowanych grup</p> | |
| Ferrannini 2009 <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals | Rodzaj badania: prospektywne badanie kliniczne z randomizacją, w układzie równoległym z aktywną kontrolą Zaślepienie: podwójne Skala Jadad: 4 Klasyfikacja AOTM: IIA Liczba ośrodków: Wieloośrodkowe, | <ul style="list-style-type: none"> • WILDA + MET: wildagliptyna 50 mg/d. + stała dawka metforminy (≥ 1500 mg/d) + placebo dopasowane do glipepirydu • GLIM + MET: glipepiryd w dawce dopasowanej 2 mg do maksymalnie 6 mg + stała dawka metforminy (≥ 1500 mg/d) + placebo dopasowane do wildagliptyny | Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni oraz kobiety (niepłodne lub stosujące uznaną <i>medically approved</i>+ metodę antykoncepcji) z cukrzycą typu 2 • wiek 18 - 73 lat • zawartość HbA1c 6,5% - 8,5% • stosowanie metforminy przez ≥ 3 miesiące w dawce stabilnej ≥ 4 tygodni przed 1szą wizytą (≥ 1500 mg/d) • BMI 22 - 45 kg/m²; | Pierwszorzędowe (główne): <ul style="list-style-type: none"> • ocena różnicy zmian wartości HbA1c w 52. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych w ocenie centralnej Drugorzędowe (dodatkowe): <ul style="list-style-type: none"> • ocena zmiany masy ciała ocena bezpieczeństwa Bezpieczeństwo: ≥ 1 AE, hipoglikemia, |

| ID badania, źródło finansowania | Metodyka | Interwencje | Populacja | Punkty końcowe |
|---|---|---|---|---|
| | <p>międzynarodowe Okres obserwacji: 52 tyg. Ocena równoważności (<i>noninferiority</i>) wildagliptyny i glimepirydu (dodanych do metforminy) we wpływie na zmianę HbA1c; interwencje uznano za równoważne jeżeli górna granica 97,5% przedziału ufności < 0,3%; dla pozostałych punktów końcowych przyjęto poziom istotności p < 0,05</p> <p>(Ferrannini 2009, Ahren 2010; NCT00106340)</p> | <p><u>Dopasowanie dawki glimepirydu:</u> dawkowanie glimepirydu zwiększono 2 mg/d do maksymalnie 6 mg/d w przypadku stwierdzenia FPG > 6,2 mmol/l, dawkowanie mogło być zwiększone w 4 tyg., 8 tyg. lub później, lub zmniejszona w przypadku hipoglikemii</p> <p><u>Leczenie dodatkowe:</u> leki hipotensyjne (inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, beta-blokery) w monoterapii lub skojarzeniu z diuretykami, leki hipoliopemizujące (w większości statyny), inhibitory agregacji płytek krwi</p> <p><u>Leczenie ratunkowe:</u> w przypadku zawartości HbA1c > 8% przy zastosowaniu maksymalnych dawek glimepirydu po 24 tygodniach dozwolone było stosowanie pioglitazonu</p> | <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca typu 1 • cukrzyca wtórna • ostre metaboliczne powikłania cukrzycy w okresie poprzedzających 6 miesięcy • poważne zakażenia mogące wpływać na kontrolę stężenia glukozy we krwi w okresie 4 tygodni poprzedzających pierwszą wizytę • poważne schorzenia serca: <ul style="list-style-type: none"> ○ .1 częstoskurcz wielokształtny <i>torsade de pointes</i> lub częstoskurcz komorowy w wywiadzie ○ .2 przeszłona interwencja wieńcowa w czasie ostatnich 3 miesięcy ○ .3 zawał serca ○ .4 pomostowanie aortalno-wieńcowe • dusznica niestabilna lub udar mózgu w okresie poprzedzających 6 miesięcy • zastoinowa niewydolność serca wymagająca leczenia farmakologicznego • blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia • wydłużenie odstępu QTc • istotna klinicznie choroba wątroby lub nerek • podwyższona aktywność ALT lub AST > 3 × GGN • stężenie bilirubiny bezpośredniej >1,3×GGN • stężenie kreatyniny ≥ 132 μmol/l u mężczyzn i ≥ 123 μmol/l u kobiet • istotne klinicznie zaburzenie stężenia TSH wykraczające poza granice normy • stężenie trójglicerydów na czczo > 7,9 mmol/l <p>Liczebność grup: WILDA+MET: 1396 / GLIM + MET: 1393</p> | <p>liczba epizodów hipoglikemii, ≥ 1 AE związanym z leczeniem, ≥ 1 SAE, AE prowadzące do zakończenia badania, zawroty głowy, uczucie osłabienia, drżenia (z ang. <i>tremor</i>): nadmierna potliwość.</p> |
| <p>Filozof 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma</p> | <p>Rodzaj badania: prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym z aktywną kontrolą</p> <p>Zaślepienie: podwójne</p> <p>Skala Jadad: 4</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIA</p> <p>Liczba ośrodków:</p> | <ul style="list-style-type: none"> • WILDA + MET: wildagliptyna 50 mg/d. + stała dawka metforminy (1500 mg/d) • GLIKL + MET: gliklazyd w dawce dopasowanej 80 do 320 mg + stała dawka metforminy (1500 mg/d) <p>Dopasowanie dawki gliklazydu: dawkowanie gliklazydu zwiększono od 80 mg/d do 320 mg/d w przypadku</p> | <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni oraz kobiety (niepłodne lub stosujące uznaną <i>*medically approved*</i> metodę antykoncepcji) z cukrzycą typu 2 • wiek 18 do 78 lat • zawartość HbA1c 7,5 do 11,0% • stosowanie metforminy przez ≥ 3 mies. w dawce stabilnej ≥ 4 tyg. (≥ 1500 gm/d) • dawki, przez ≥ 8 tyg. przed włączeniem do badania | <p>Pierwszorzędowe (główne):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena różnicy zmian wartości HbA1c w 52. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych <p>Drugorzędowe (dodatkowe):</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów uzyskujących wartości HbA1c < 7% oraz ≤ 6,5% • ocena zmiany stężenia glukozy w |

| ID badania, źródło finansowania | Metodyka | Interwencje | Populacja | Punkty końcowe |
|---------------------------------|---|---|---|---|
| | <p>wieloośrodkowe</p> <p>Okres obserwacji: 52 tygodnie</p> <p>Ocena równoważności (<i>non-inferiority</i>) wildagliptyny dodanej do metforminy i gliklazynu dodanego do metforminy we wpływie na zmianę stężenia HbA1c; interwencje uznano za równoważne wykorzystując 95% przedziały ufności (granica równoważności w analizie ko-wariancji < 0,4%); dla stężeń glukozy na czczo (FPG) granica równoważności wyniosła 0,6,</p> <p>(NCT00102466)</p> | <p>stwierdzenia FPG > 7,0 mmol/l lub FBG > 6,3 mmol/l, dawkowanie mogło być zwiększone w 4 tyg. do 160 mg, w 8 tyg. do 240 mg oraz w 12 tyg. do 320 mg</p> <p>Leczenie dodatkowe: nie sprecyzowano</p> | <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca typu 1 • cukrzyca będąca następstwem urazu trzustki • cukrzyca wtórna (zespół Cushinga, akromegalia) • kwasica ketonowa (<i>diabetic ketoacidosis</i>) lub stan hiperosmolarny w czasie ostatnich 6 miesięcy • poważne schorzenia serca: <ul style="list-style-type: none"> ○ .1 częstoskurcz wielokształtny <i>torsade de pointes</i> ○ .2 utrzymujący się oraz klinicznie istotny częstoskurcz komorowy lub migotanie komór w wywiadzie ○ .3 przezskórna interwencja wiecowa w czasie ostatnich 3 miesięcy ○ .4 zawał serca ○ .5 pomostowanie aortalno-wiecowe ○ .6 dusznica niestabilna • udar mózgu w okresie poprzedzających 6 miesięcy • zastoinowa niewydolność serca wymagająca leczenia farmakologicznego • blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia • wydłużenie odstępu QTc • istotna klinicznie choroba wątroby lub nerek • podwyższona aktywność ALT lub AST > 2 × GGN • stężenie bilirubiny całkowitej > 2 × GGN • dodatni wynik badania na obecność antygenu powierzchniowego HBV i/lub przeciwciał anty-HCV • stężenie kreatyniny ≥ 132 μmol/l u mężczyzn i ≥ 123 μmol/l u kobiet lub wywiad w kierunku nieprawidłowego klirensu kreatyniny • istotne klinicznie zaburzenie stężenia TSH wykraczające poza granice normy • stężenie trójglicerydów na czczo > 7,9 mmol/l <p>Liczebność grup: WILDA+MET: 513 GLIKL + MET: 494</p> <p>Wymagano wielkości próby 800 chorych (po 400 w każdej z grup) dla wykazania równoważności (<i>non-inferiority</i>) wildagliptyny dodanej do metforminy w porównaniu do gliklazynu dodanego do metforminy w odniesieniu</p> | <p>surowicy na czczo (FPG)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena zmiany masy ciała • ocena czynności komórek B <ul style="list-style-type: none"> ○ stężenia proinsuliny na czczo ○ stosunek stężenia proinsuliny do insuliny na czczo, ○ wskaźnik HOMA-B • ocena oporności na insulinę: <ul style="list-style-type: none"> ○ stężenie insuliny na czczo ○ współczynnik HOMA-IR • ocena bezpieczeństwa <p>Bezpieczeństwo: ≥ 1 AE, liczba przypadków hipoglikemii: istotne klinicznie AE (z ang. <i>clinically significant</i>), istotne klinicznie AE związane z przewodem pokarmowym (z ang. <i>significant gastrointestinal</i>) ≥ 1 AE związane z leczeniem, AE prowadzące do zakończenia badania, przedwczesne zakończenie leczenia, zgony</p> |

| ID badania, źródło finansowania | Metodyka | Interwencje | Populacja | Punkty końcowe |
|---|--|---|---|---|
| | | | do głównego punktu końcowego | |
| <p>Göke 2010</p> <p><u>Źródło finansowania</u> Bristol-Meyers Squibb, AstraZene-ca</p> | <p>Rodzaj badania: Prospektywne badanie fazy IIIb z randomizacją, w układzie równoległym z aktywną kontrolą</p> <p>Zaślepienie: podwójne</p> <p>Skala Jadad: 5</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIA</p> <p>Liczba ośrodków: Wieloośrodkowe</p> <p>Ocena równoważności (<i>non-inferiority</i>) saksagliptyny dodanej do metforminy i glipizydu dodanego do metforminy we wpływie na zmianę stężenia HbA1c; interwencje uznano za równoważne, jeżeli górny zakres 95% przedziału ufności dla międzygrupowej różnicy zmian zawartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowych wynosił < 0,35%;</p> <p>Wszystkie analizy wykonywano przy pomocy testów dwustronnych, p = 0,05</p> <p>Okres obserwacji: 52 tygodnie</p> | <p>Faza wstępna (z ang. <i>lead in</i>) - 2 tygodnie, pojedyncze zaślepienie wprowadzenie placebo, porada dotycząca diety oraz wysiłku fizycznego</p> <p>Faza zasadnicza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SAKSA + MET: saksagliptyna 5 mg/d. + stała dawka metforminy (≥ 1500 mg/d) • GLIP + MET: glipizyd w dawce dopasowanej 5 - 20 mg/d + stała dawka metforminy (≥ 1500 mg/d) <p>Leki przyjmowano tuż przed lub w trakcie posiłku.</p> <p>Dopasowanie dawki glipizydu: dawkowanie glipizydu rozpoczynano od 5 mg/d i zwiększano do maksymalnie 20 mg/d w 3-tygodniowych odstępach; 10 mg glipizydu podawano w jednej dawce porannej, 15 mg glipizydu podawano jako 10 mg rano oraz 5 mg w godzinach popołudniowych, 20 mg w dawkach 10 mg rano i w godzinach popołudniowych; pierwszego dopasowania dokonywano w trakcie wizyty po 3 tygodniach, a następnie po 6, 9, 12,15 oraz 18 tygodniach; po tym okresie dawka pozostawała stabilna poza przypadkami jej zredukowania spowodowanego epizodami hipoglikemii</p> <p>Leczenie dodatkowe: nie sprecyzowano.</p> <p>Faza wydłużona – 52 tyg. aktualnie w toku</p> | <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni oraz kobiety z cukrzycą typu 2 • wiek ≥ 18 lat • zawartość HbA1c 6,5 - 10,0% • stabilna dawka metforminy ≥ 1500 mg/d przez ≥ 8 tygodni poprzedzających włączenie do badania <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwasica ketonowa (<i>diabetic ketoacidosis</i>) lub nieketonowa śpiączka hiperosmotyczna w wywiadzie • insulinoterapia w czasie 1 roku przed włączeniem do badania • leczenie tiazolidynodionami w czasie 12 tyg. przed włączeniem do badania • leczenie glikokortykoidami innymi niż leczenie substytucyjne • wcześniejsze leczenie antagonistami DPP-4 • oddawanie krwi, osocza lub płytek krwi w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania • zastoinowa niewydolność serca w klasie NYHA III lub IV i/lub frakcja wyrzutowa lewej komory < 40% • istotny wywiad w kierunku chorób sercowo-naczyniowych z okresu ostatnich 6 miesięcy (zawał serca, przeszskórna interwencja wieńcowa lub pomostowanie aortalno-wieńcowe, wada zastawkowa lub jej leczenie, dusznica bolesna niestabilna, przejściowy epizod niedokrwienia mózgu lub incydent naczyniowo-mózgowy) • wywiad w kierunku hemoglobinopatii • istotny wywiad w kierunku nadużywania narkotyków lub alkoholu w czasie do roku przed włączeniem do badania • przyjmowanie leków przeciwko wirusowi HIV lub induktorów cytochromu P-450 3A4 • stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 1,5 mg/dl (≥ 133 μmol/l) dla mężczyzn oraz ≥ 1,4 mg/dl (≥ 124 μmol/l) dla kobiet • aktywna choroba wątroby i/lub istotne zaburzenie | <p>Pierwszorzędowe (główne):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocena różnicy zawartości HbA1c w 52. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych <p>Drugorzędowe (dodatkowe):</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów zgłaszających ≥ 1 epizod hipoglikemii w czasie 52 tygodni • ocena zmiany masy ciała w czasie 52 tygodni • nachylenie krzywej regresji zmiany HbA1c w okresie od 24 do 52 tygodnia • ocena zmiany stężenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ glukozy w surowicy na czczo (FPG) ○ insuliny na czczo ○ peptydu C ○ glukagonu ○ proinsuliny • odsetek pacjentów uzyskujących HbA1c ≤ 6,5% • odsetek pacjentów uzyskujących HbA1c < 7% • ocena bezpieczeństwa <p>Bezpieczeństwo: ≥ 1 AE, odsetek pacjentów u których stwierdzono działania niepożądane ≥ 1 AE związane z leczeniem (z ang. <i>related</i>): AE prowadzące do przerwania leczenia: ≥ 1 SAE (z ang. <i>serious</i>): zgony: przedwczesne zakończenie leczenia</p> |

| ID badania, źródło finansowania | Metodyka | Interwencje | Populacja | Punkty końcowe |
|--|--|--|--|--|
| | | | <p>czynności wątroby (aktywność AST > 2 x GGN i/lub ALT > 2 x GGN i/lub bilirubina całkowita > 2,0 mg/dl</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakiegokolwiek istotne odchylenie od normy w zakresie wyników badań laboratoryjnych <p>Liczebność grup: SAKSA+MET: 428 GLIP + MET: 430</p> <p>Wymagano wielkości próby 419 chorych dla wykazania równoważności (<i>non-inferiority</i>) saksagliptyny dodanej do metforminy w porównaniu do glipizydu dodanego do metforminy w odniesieniu do głównego punktu końcowego</p> | |
| <p>Nauck 2007</p> <p><u>Źródło finansowania</u> Merck & Co. Whitehouse Station, NJ, USA</p> | <p>Rodzaj badania: prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z aktywną kontrolą</p> <p>Zaślepienie: podwójne</p> <p>Skala Jadad: 3</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIA</p> <p>Liczba ośrodków: Wieloośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>Okres obserwacji: 52 tygodnie</p> <p>ocena równoważności (<i>non-inferiority</i>) sitagliptyny i glipizydu (oba dodane do metforminy) we wpływie na zmianę HbA1c w stosunku do wartości wyjściowych; interwencje uznano za równoważne, jeżeli górny zakres 95% przedziału ufności dla różnicy średnich zmian zawartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowych wynosił < 0,3%; wszystkie analizy wykonywano przy pomocy testów dwustronnych; p =</p> | <p>Faza dopasowania dawki metforminy (z ang. <i>titration period</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci nie stosujący aktualnie żadnej doustnej terapii hipoglikemizującej, stosujący doustną terapię inną niż metformina wiennej dawce ≥ 1500 mg/d oraz chorzy przyjmujący metforminę w leczeniu skojarzonym włączani byli początkowo do fazy dopasowania dawki metforminy, w której przyjmowali lek w stałej dawce przez co najmniej 8 tygodni • pacjenci (którzy nie stosowali metforminy w stabilnej dawce ≥ 1500 mg/d) otrzymywali monoterapię metforminą przez co najmniej 8 tygodni w celu ustalenia dawki <p>Faza początkowa z placebo (z ang. <i>placebo run-in</i>) – 2 tygodnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metformina oraz placebo (z pojedynczym zaślepieniem – z ang. <i>single blind</i>) • pacjenci stosujący bezpośrednio przed włączeniem metforminę w dawce ≥ 1500 mg/d oraz z HbA1c $\geq 6,5\%$ i $\leq 10\%$ wkraczali od razu do fazy początkowej z placebo (z ang. <i>placebo run-in period</i>) <p>Faza zasadnicza (52 tyg.):</p> | <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni oraz kobiety z cukrzycą typu 2 • wiek 18 – 78 lat • brak doustnego leczenia hipoglikemizującego, leczenie jakimkolwiek lekiem hipoglikemizującym w monoterapii lub leczeniu skojarzonym • HbA1c 6,5 – 10,0% • stabilna dawka metforminy ≥ 1500 mg/d przez ≥ 8 tygodni poprzedzających włączenie do badania <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca typu 1 • insulinoterapia w czasie 8 tygodni przed włączeniem do badania • zaburzenia czynności nerek • stężenie glukozy w osoczu na czczo > 15 mmol/l (270 mg/dl) <p>Liczebność grup: SITA + MET: 588 GLIP + MET: 584</p> | <p>Pierwszorzędowe (główne):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena zmiany HbA1c w stosunku do wartości wyjściowych <p>Drugorzędowe (dodatkowe):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena zmiany stężenia glukozy w surowicy na czczo • zmiana stężenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ insuliny na czczo ○ proinsuliny na czczo ○ parametrów lipidogramu (cholesterol całkowity, lipoproteiny LDL, li-poproteiny) • ocena funkcji komórek beta: <ul style="list-style-type: none"> ○ HOMA-β ○ Stosunek stężenia proinsuliny do insuliny • ocena insulino oporności: <ul style="list-style-type: none"> ○ zmiana wartości wskaźnika HOMA-IR ○ zmiana wartości wskaźnika QUICKI • ocena trwałości wyniku leczenia- zmiana stężenia HbA1c między 24 a 52. tygodniem • ocena bezpieczeństwa <p>Bezpieczeństwo: ≥ 1 epizod hipoglikemii, liczba zdarzeń hipoglikemii: ≥ 1 AE, ≥ 1 AE związane z</p> |

| ID badania, źródło finansowania | Metodyka | Interwencje | Populacja | Punkty końcowe |
|---|--|--|--|---|
| | 0,05 <i>(Nauck 2007, Krobot 2012, Seck 2010, Seck 2011; NCT 00094770)</i> | <ul style="list-style-type: none"> • SITA + MET: sitagliptyna 100 mg/d + stała dawka metforminy (≥ 1500 mg/d) • GLIP + MET: glipizyd w dawce dopasowanej 5 do 20 mg/d + stała dawka metforminy (≥ 1500 mg/d) <p>Dopasowanie dawki glipizydu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dawkowanie glipizydu rozpoczynano od 5 mg/d i zwiększano do maksymalnie 20 mg/d w 3-tygodniowych odstępach do 18 tygodnia leczenia, dawkę zwiększano w przypadku stwierdzenia przedposiłkowej glikemii $> 6,1$ mmol/l (110 mg/dl) • dawka glipizydu mogła nie być zwiększana, jeżeli w opinii badacza mogła doprowadzić do hipoglikemii u danego pacjenta • przez cały okres trwania badania dawka glipizydu mogła zostać zredukowana celem zapobiegnięcia wystąpienia następnego epizodu hipoglikemii <p>Leczenie dodatkowe: zabronione było stosowanie jakiegokolwiek dodatkowego leczenia hipoglikemizującego; leki obniżające stężenie lipidów, leki stosowane w schorzeniach tarczycy, hormonalna terapia zastępcza, leki antykoncepcyjne mogły być stosowane dodatkowo, pod warunkiem zachowania ich stałych dawek w trakcie leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy otrzymywali porady dietetyczne i dotyczące aktywności fizycznej, wg rekomendacji ADA (z ang. <i>American Diabetes Association</i>) | | leczeniem (z ang. <i>drug related</i>), ≥ 1 SAE (z ang. <i>serious</i>), zgony |
| Nauck 2011 <u>Źródło finansowania</u> | Rodzaj badania: prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym z aktywną kontrolą Zaślepienie: podwójne | Faza stabilizacji dawki metforminy – 8 tygodni <ul style="list-style-type: none"> • chorzy spełniający kryteria włączenia otrzymujący monoterapię metforminy w stabilnej dawce < 1500 mg/dzień lub w dawce zmiennej, lub w skojarzeniu | Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • chorzy obu płci z cukrzycą typu 2 • niewystarczająca kontrola choroby (HbA1c $> 6,5\%$ i $\leq 10\%$) w trakcie stosowania metforminy lub metforminy i jednego innego OAD w dawce | Pierwszorzędowe (główne): <ul style="list-style-type: none"> • ocena różnicy zmian wartości HbA1c w 52. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych, z uwzględnieniem dopasowania |

| ID badania, źródło finansowania | Metodyka | Interwencje | Populacja | Punkty końcowe |
|---|--|--|---|--|
| <p>Bristol-Myers Squibb i AstraZeneca</p> | <p>Skala Jadad: 5 Klasyfikacja AOTM: IIA Liczba ośrodków: 95 (w 10 krajach w Am PD i PN, Europie, Afryce Pn) Okres obserwacji: 52 tygodnie</p> <p>Ocena równoważności (<i>noninferiority</i>) dapagliflozyny dodanej do metforminy i glipizydu dodanego do metforminy we wpływie na zmianę stężenia HbA1c u chorych z cukrzycą typu 2; interwencje uznano za równoważne jeżeli dolna granica przedziału ufności dla różnicy średniej zmiany stężenia HbA1c pomiędzy grupami od wartość wyjściowej do 52. tygodnia była < 0,35%; dla głównego punktu końcowego przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,025$ dla testu jednostronnego, a dla dodatkowych punktów końcowych $p < 0,05$ dla testów dwu-stronnych; analiza hierarchiczna – drugorzędowe punkty końcowe oceniano kolejno (po wykazaniu istotności dla punktu stojącego wyżej w hierarchii), tylko w przypadku wykazania równo-ważności analizowanych interwencji dla głównego punktu</p> | <p>z innym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym (OAD, z ang. <i>oral antidiabetic drug</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> wycofanie OADs innych niż metformina stabilizacja dawki metforminy do 1500-2500 mg/dzień u wszystkich chorych etap ten pomijano u chorych otrzymujących stabilną dawkę monoterapii metforminą (1500-2500 mg/dziennie) przez ≥ 8 tyg. przed włączeniem po ustabilizowaniu dawki metforminy zabroniona była jakkolwiek zmiana chorzy otrzymali porady dotyczące diety i stylu życia <p>Okres wprowadzający (lead-in) – 2 tygodnie</p> <ul style="list-style-type: none"> wprowadzenie placebo <p>Faza podwójnie zaślepienia (52 tygodnie): randomizacja do grup: dapagliflozyna vs glipizyd:</p> <ul style="list-style-type: none"> faza zwiększania dawki – 18 tygodni <ul style="list-style-type: none"> kontynuacja metforminy w ustalonej dawce 1500-2500 mg/dzień dapagliflozyna 2,5 mg lub glipizyd 5 mg zwiększanie dawki dapagliflozyny i glipizydu w 21-dniowych okresach, gdy stężenie FPG $\geq 6,1$ mmol/l dawki 2. etapu zwiększenia: dapagliflozyna 5 mg, glipizyd 10 mg dawki 3. etapu zwiększenia: dapagliflozyna 10 mg, glipizyd 20 mg zwiększanie dawek leków kontynuowano do uzyskania maksymalnej tolerowanej dawki (dla glipizydu przyjęto maksymalną | <p>wynoszącej max połowę naj-większej tolerowanej dawki, przez ≥ 8 tyg. przed włączeniem do badania</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat FPG ≤ 15 mmol/l stężenie peptydu C $\geq 0,33$ nmol/l <p>Kryteria wykluczenia: Kryteria wykluczenia związane z cukrzycą: <u>cukrzyca typu 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> moczówka prosta (<i>diabetes insipidus</i>) cukrzyca typu 2 wywołana kortykosteroidami kwasica ketonowa (<i>diabetic ketoacidosis</i>) lub hiperosmotyczna nieketonowa śpiączka cukrzycowa w wywiadzie słabo kontrolowana cukrzyca charakteryzująca się poliurią/polidypsją z $> 10\%$ utratą masy ciała stosowanie insuliny w ciągu 1 roku przed włączeniem, z wyjątkiem hospitalizacji lub użycia w cukrzycy ciężarnych <p><u>Ogólne kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> BMI $> 45,0$ kg/m² klirens kreatyniny < 60 ml/min stosunek albuminy w moczu do kreatyniny $> 203,4$ mg/mmol aktywność AST i/lub ALT i/lub kinazy kreatynowej $\geq 3 \times$ GGN całkowite stężenie bilirubiny w osoczu > 34 μmol/l całkowite stężenie hemoglobiny (Hb) ≤ 11 g/dl dla mężczyzn i ≤ 10 g/dl dla kobiet nieprawidłowe stężenie tyreotropiny (TSH) skurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≥ 180 mmHg i/lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≥ 110 mmHg zdarzenie sercowo-naczyniowe w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem zastoinowa niewydolność serca wrodzony cukromocz nerkowy istotne zaburzenia nerek, wątroby, oddechowe, hematologiczne, onkologiczne, endokrynne, immunologiczne (włącznie z nadwrażliwością na leki badane), nadużywanie alkoholu i/lub substancji psychoaktywnych | <p>Drugorzędowe (dodatkowe):</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena zmian masy ciała (TBW, z ang. <i>total body weight</i>) w 52. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych odsetek chorych z ≥ 1 zdarzeniem hipoglikemii (poważny „major”, łagodny „minor”, inny „other”) w trakcie 52-tygodniowego okresu podwójnie zaślepienia <ul style="list-style-type: none"> o poważna hipoglikemia – epizod objawowej hipoglikemii wymagający interwencji osób trzecich w związku ze znacznym ograniczeniem świadomości, cechujący się stężeniem glukozy w surowicy krwi lub w krwi łośniczkowej < 3 mmol/l (< 54 mg/dl) oraz ustępujący po zastosowaniu glukozy lub glukagonu o łagodna hipoglikemia – epizod objawowej hipoglikemii cechujący się stężeniem glukozy w surowicy krwi lub w krwi łośniczkowej $< 3,5$ mmol/l (< 63 mg/dl), bez względu czy była konieczna interwencja osób trzecich, lub epizod bezobjawowej hipoglikemii cechujący się stężeniem glukozy w surowicy krwi lub w krwi łośniczkowej $< 3,5$ mmol/l (< 63 mg/dl) nie kwalifikujący się jako poważny epizod o inne – epizod z objawami wskazującymi na hipoglikemię, ale bez potwierdzenia w pomiarach odsetek chorych uzyskujących zmniejszenie TBW $\geq 5\%$ w 52. tygodniu względem wartości wyjściowych |

| ID badania, źródło finansowania | Metodyka | Interwencje | Populacja | Punkty końcowe |
|---------------------------------|---|---|--|---|
| | <p>końcowego</p> <p>(Nauck 2011, doniesienia konferencyjne: Del Prato 2010, Langkilde 2012, Nauck 2011a; oraz Wygant 2012 NCT00660907)</p> | <p>dawkę 20 mg ze względu korzyści glikemicznych, wyższe dawki nie są rekomendowane)</p> <ul style="list-style-type: none"> • faza podtrzymania dawki – 34 tygodnie <ul style="list-style-type: none"> ○ zabronione było dalsze zwiększanie dawek leków ○ dozwolone było zmniejszenie dawek (aż do 0, wtedy podawano placebo) w przypadku nawracającej hipoglikemii <p>Faza dodatkowa: 156 tygodni</p> <ul style="list-style-type: none"> • od 31 maca 2008, w momencie daty publikacji obserwacja była kontynuowana <p>Leczenie dodatkowe: zabronione było stosowanie OADs innych niż metformina</p> | <ul style="list-style-type: none"> • ciąża i/lub karmienie piersią • stosowanie systemowych kortykosteroidów w dawce > 10 mg prednizolonu lub jego ekwiwalent w ciągu 30 dni przed włączeniem • operacyjne zmniejszenie żołądka w wywiadzie • stosowanie preparatów odchudzających w ciągu 30 dni przed włączeniem <p>Liczebność grup: DAPA + MET: 400 GLIP + MET: 401</p> | <ul style="list-style-type: none"> • eksploracyjne punkty końcowe: zmiana masy ciała w 52. tygodniu względem wartości wyjściowych w podgrupach z wyjściowo BMI ≥ 30 kg/m², BMI ≥ 27 kg/m², ze względu na obwód talii, zmiana stężenia HbA1c u chorych z wyjściowym HbA1c $\geq 7\%$ i FGP • odsetek chorych z HbA1c < 7% w 52. tygodniu u chorych z wyjściowo HbA1c $\geq 7\%$ i odsetek chorych z HbA1c $\leq 6,5\%$ w 52. tygodniu • zmiana skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w 52. tygodniu względem wartości wyjściowych • procentowa zmiana stężenie całkowitego cholesterolu, LDL, HDL, trójglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych w 52. tygodniu względem wartości wyjściowych • ocena bezpieczeństwa <p>Bezpieczeństwo: ≥ 1 AE, ≥ 1 AE związane z leczeniem, AE prowadzące do zakończenia badania, ≥ 1 SAE, ≥ 1 SAE związane z leczeniem, SAE prowadzące do zakończenia badania, zgony, AEs specjalnego znaczenia: zdarzenia hipoglikemii, prowadzące do zakończenia badania, zaklasyfikowane jako SAE, przedwczesne zakończenie leczenia, zgony</p> |

Wyniki doniesień konferencyjnych *Bailey et al. 2011* oraz *Bailey et al. 2012* zaktualizowano o wyniki publikacji *Bailey et al. 2013*. *Bailey et al. 2013* jest wydłużoną do 102 tygodni obserwacją (faza dodatkowa) 24 tygodniowego badania *Bailey et al. 2010*.

Tabela 15. Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Nazwa skali/ kwestionariusza | Opis skali/kwestionariusza |
|---------------------------------|---|
| ICD-10 | Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 to system diagnozy nozologicznej opracowywany przez WHO (<i>World Health Organization</i>) w 1994; w Polsce obowiązuje od 1996 roku. Każda jednostka nozologiczna posiada oznaczenie alfanumeryczne o schemacie: LCC.X, gdzie C to cyfra, L to litera, X to jej podtyp. X przyjmuje wartości od 0 do 7, 8 oznacza „inne”, a cyfra 9 – „bliżej nie określone” (<i>WHO 2010</i>). |
| EQ-5D | Narzędzie EQ-5D, służące do oceny jakości życia chorych, opracowane przez grupę EuroQoL, składa się z kwestionariusza dotyczącego stanu zdrowia oraz skali analogowej oceny dolegliwości (VAS). Część kwestionariusza dotycząca badającego stanu zdrowia obejmuje 5 jego wymiarów: zdolność do poruszania się, samoopiekę (z ang. <i>self-care</i>), zwykłą działalność (z ang. <i>usual activity</i>), ból lub dyskomfort oraz niepokój lub przygnębienie. W każdym z tych wymiarów ankietowana osoba może udzielić jednej z trzech odpowiedzi: wskazujących na brak trudności, ich niewielkie albo bardzo duże nasilenie (<i>Brooks 1996</i>). Jako następny element oceny choroby określają swój stan zdrowia przy użyciu skali VAS, w której wartość 100 oznacza najlepszy wyobrażalny, zaś 0 – najgorszy z możliwych stan zdrowia. Uzyskana w ten sposób informacja może być wykorzystana w ocenach ekonomicznych, jako wartość użyteczności danego stanu zdrowia (<i>Brooks 1996</i>) i wyrażana jest wówczas jako liczba w zakresie od 0 do 1. Zasadniczą częścią narzędzia jest kwestionariusz oceniający 5 wymiarów zdrowia i to jego wyniki prezentowane są w badaniach klinicznych jako rezultat oceny EQ-5D. Zmiana w kierunku wartości wyższych oznacza subiektywną poprawę stanu zdrowia. |

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Analiza podstawowa: dapagliflozyna vs placebo oraz pochodne sulfonilomocznika (w skojarzeniu z metforminą) – porównanie bezpośrednie

- Bailey 2010 i Bolinder 2012 (dapagliflozyna + metformina vs placebo + metformina) – prospektywne badania III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. Obie próby miały na celu wykazanie wyższości (superiority) dapagliflozyny dodanej do metforminy nad kontynuacją metforminy (+ placebo). Próba Bailey 2010 była prowadzona w 80 ośrodkach na terenie Ameryki Północnej i Południowej, okres obserwacji wyniósł 24 tygodnie; w badaniu Bolinder 2012 uczestniczyli chorzy z 40 ośrodków z Bułgarii, Czech, Węgier, Polski i Słowacji, okres obserwacji wyniósł 24 tygodnie. Badania charakteryzowały się bardzo dobrą jakością, uzyskały maksymalną liczbę 5 punktów wg skali Jadad. Oba badania finansowane były przez firmę AstraZeneca i Bristol-Myers Squibb.
- Nauck 2011 (dapagliflozyna + metformina vs pochodne sulfonilomocznika-glipizyd + metformina) – badanie III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. Celem badania była ocena równoważności (noninferiority) dapagliflozyny i glipizydu (oba w skojarzeniu z metforminą) pod względem wpływu na zmianę stężenia HbA1c – zdefiniowanej jako bezwzględna zmiana w 52. tygodniu próby w porównaniu do wartości początkowych. Badanie Nauck 2011 prowadzone było w 95 ośrodkach na terenie 10 krajów: Argentyny (17 ośrodków), Francji (7), Niemiec (16), Wielkiej Brytanii (12), Włoch (3), Meksyku (4), Holandii (10), Południowej Afryki (10), Hiszpanii (6) i Szwecji (10). Charakteryzowało się bardzo dobrą jakością, uzyskało maksymalną liczbę 5 punktów wg skali Jadad. Badanie zostało sfinansowane przez firmę AstraZeneca i Bristol-Myers Squibb.

Analiza dodatkowa: dapagliflozyna vs inhibitory DPP-4 oraz pochodne sulfonilomocznika (w skojarzeniu z metforminą) – porównanie pośrednie, metaanaliza sieciowa.

- Göke 2010 (saksagliptyna + metformina vs glipizyd + metformina) – badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. Badanie miało na celu wykazanie nie mniejszej skuteczności saksagliptyny w porównaniu do glipizydu (podejście non-inferiority), w ramach podwójnie ślepej próby w układzie równoległym. Badanie było wieloośrodkową próbą kliniczną, sponsorowaną przez firmy Bristol-Myers Squibb oraz AstraZeneca. Okres obserwacji wyniósł 52

tygodnie. Charakteryzowało się bardzo dobrą jakością, uzyskało maksymalną liczbę 5 punktów wg skali Jadad.

- Nauck 2007 (sitagliptyna + metformina vs glipizyd + metformina) – badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. Badanie Nauck 2007 było wieloośrodkową próbą kliniczną (sponsorowaną przez firmę Merc & Co.), mającą na celu wykazanie, że sitagliptyna jest nie mniej skuteczna niż glipizyd (hipoteza non-inferiority), w przypadku gdy oba leki podawane są jako terapia dodana do metforminy. Charakteryzowało się średnią jakością, uzyskało liczbę 3 punktów wg skali Jadad. Okres obserwacji wyniósł 52 tygodnie.
- Ferrannini 2009 (wildagliptyna + metformina vs glimepiryd + metformina) – badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. W próbie starano się wykazać nie mniejszą (hipoteza non-inferiority) skuteczność wildagliptyny niż glimepirydu, w sytuacji gdy oba te leki były stosowane jako terapia dodana do monoterapii metforminą. Było to duże, wieloośrodkowe badanie z randomizacją (sponsorowane przez firmę Novartis) z okresem obserwacji wynoszącym 52 tygodnie. Charakteryzowało się dobrą jakością, uzyskało liczbę 4 punktów wg skali Jadad.
- Filozof 2010 (wildagliptyna + metformina vs gliklazyd + metformina) – wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. Celem badania było wykazanie równoważności obu rozpatrywanych interwencji (hipoteza non-inferiority). Sponsorem badania była firma Novartis. Charakteryzowało się dobrą jakością, uzyskało liczbę 4 punktów wg skali Jadad. Okres obserwacji wyniósł 52 tygodnie.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

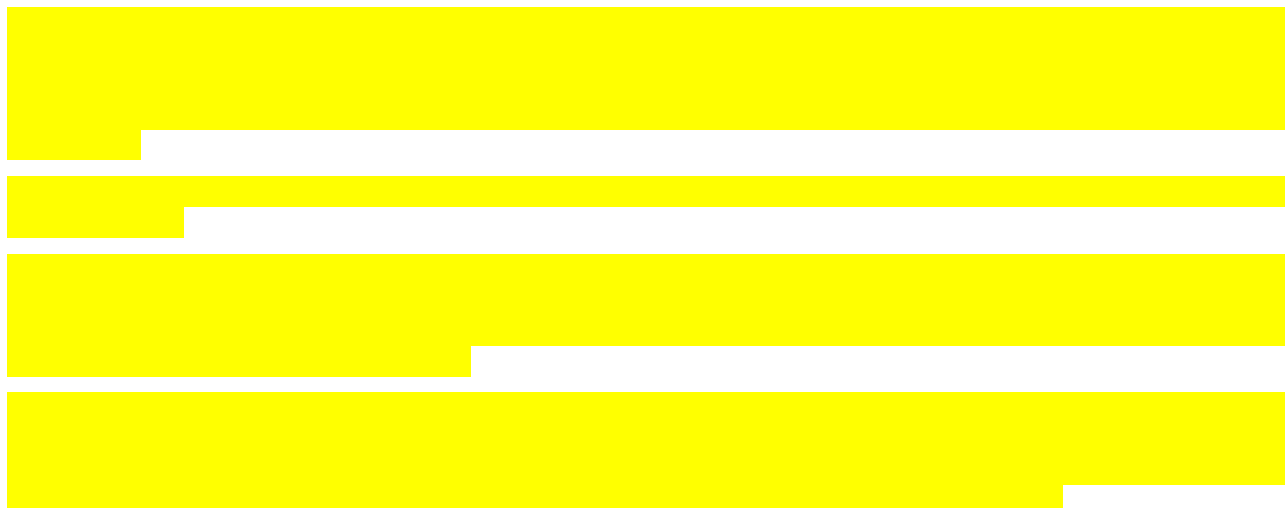
Jakościowa oraz ilościowa synteza wyników w analizie wnioskodawcy była czytelna, przejrzysta. Wyniki badań przedstawiono w tabelach i w formie opisowej. W weryfikacji nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych.

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków dochodzono do konsensusu z pomocą trzeciej osoby.

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie, także parametry bezwzględne: NNT/NNH. W przypadku punktów końcowych typu czas do zdarzenia posługiwano się wartością hazardu względnego (HR). W przypadku agregacji wyników kilku badań obliczano średnią ważoną różnicę (WMD).

Metaanalizę wyników wykonywano w przypadku podobieństwa metodyki (ocenianych badań), zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych, z użyciem testu dokładnego. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych oraz analizę wrażliwości w podgrupach.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy



3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki analizy dodatkowej są dostępne w analizach Wnioskodawcy. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Dapagliflozyna versus placebo (w skojarzeniu z metforminą)

Ocenę skuteczności stosowania dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą w populacji chorych z cukrzycą typu 2, nieuzyskujących prawidłowej kontroli glikemii pomimo stosowania metforminy, przeprowadzono w 2 próbach klinicznych, z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem: Bailey 2010 i Bolinder 2012.

W badaniu Bailey 2010 głównym punktem końcowym była ocena różnicy zmian wartości HbA1c w 24. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych, natomiast w próbie Bolinder 2012 była to ocena zmiany masy ciała w 24. tygodniu leczenia względem wartości początkowych. Dodatkowo w publikacji Ljunggren 2012 do badania Bolinder 2012 przedstawiono ocenę niektórych punktów skuteczności (zmiana zawartości HbA1c, zmiana masy ciała, ocena gęstości mineralnej kości) w okresie 50 tygodni leczenia.

Ponadto odnaleziono 5 doniesień konferencyjnych – w Ingelgård 2012 przedstawiono informacje o ocenie jakości życia w 24. tygodniu badania Bolinder 2012, w Ljunggren 2012 i Bolinder 2012a dane na temat ocenianych punktów końcowych w dłuższym okresie obserwacji (102 tygodnie) próby Bolinder 2012, a także doniesienia Bailey 2011 oraz Bailey 2012, gdzie zamieszczono informacje o skuteczności i bezpieczeństwie w okresie 102 tygodni obserwacji z próby Bailey 2010.

1. Zmiana zawartości HbA1c

Zarówno w próbie Bailey 2010, jak i Bolinder 2012 odnotowano, że redukcja zawartości HbA1c była większa w grupie chorych otrzymujących dapagliflozynę w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio: -0,84 vs -0,30 p.p. oraz -0,39 vs -0,10 p.p.). Obserwowane różnice były istotne statystycznie (dla obu badań $p < 0,0001$) i dowodzą, że dapagliflozyna jako terapia dodana do metforminy skuteczniej obniża zawartość hemoglobiny glikowanej w ciągu 24. tygodni leczenia niż dalsza monoterapia metforminą.

Wyniki z dłuższego okresu obserwacji badania Bolinder 2012 (dla 50 i 102 tygodni) potwierdzają te wnioski – dla danych z publikacji Ljunggren 2012 oraz doniesień konferencyjnych Ljunggren 2012a i Bolinder 2012a różnice średnich zmian wynosiły odpowiednio -0,40 (95% CI: -0,56; -0,23) i -0,42 (95% CI: -0,62; -0,22). Również dane z badania Bailey 2013 są zgodne z obserwacjami z 24. tygodnia próby Bailey 2010 i dowodzą, że w 102. tygodniu próby redukcja HbA1c była większa w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo.

Tabela 16. Zmiana zawartości HbA1c

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | MD (95% CI) |
|----------------------|-----------------------|-----------------|---------------------------|----------------------------|-----------|---------------------------|----------------------------|---|
| | | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | |
| Bailey 2010 | 24 tyg. | 132 | 7,92 (0,82) | -0,84 (0,82*) | 134 | 8,11 (0,96) | -0,30 (0,83*) | -0,54 (-0,74; -0,34)*; p < 0,0001 |
| Bailey 2013 | 102 tyg. | 135 | 7,92 (0,82) | -0,78 (0,09 [^]) | 137 | 8,12 (0,96) | 0,02 (0,11 [^]) | -0,80 (-1,08; -0,52) p < 0,0001 |
| Bolinder 2012 | 24 tyg. | 88 | - | -0,39 (bd.) | 91 | - | -0,10 (bd.) | -0,28 (-0,42; -0,15); p < 0,0001 |
| | 50 tyg.** | 86 | 7,19 (0,44 [^]) | -0,38 (0,54*) | 90 | 7,16 (0,53 [^]) | 0,02 (0,56*) | -0,40 (-0,56; -0,23); IS |
| | 102 tyg. [^] | 89 | - | -0,30 (0,65*) | 91 | - | 0,12 (0,68*) | -0,42 (-0,62; -0,22); IS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** dane z publikacji Ljunggren 2012;

^ dane z doniesienia konferencyjnego Ljunggren 2012a i Bolinder 2012a;

^^ SE;

Na podstawie danych uzyskanych z badań wykonano metaanalizę różnicy średnich zmian zawartości HbA1c po 24. tygodniach obserwacji. Wynik metaanalizy dowodzi, że zastosowanie dapagliflozyny jako terapii dodanej do metforminy skutkuje redukcją zawartości HbA1c, o 0,4 punktu procentowego większą niż w grupie kontrolnej – średnia ważona różnica zmian pomiędzy grupami osiągnęła wartość -0,40 (95%: -0,65; -0,15), co było wynikiem znamiennej statystycznie ($p = 0,0021$).

1.1. Zmiana zawartości HbA1c w podgrupie chorych z wyjściową zawartością HbA1c $\geq 9,0\%$

Wyniki z badania Bailey 2010 dowodzą, że podobnie jak w populacji ogólnej, również w podgrupie chorych z wyjściową zawartością HbA1c $\geq 9\%$, dapagliflozyna skuteczniej redukuje zawartość hemoglobiny glikowanej w porównaniu do monoterapii metforminą – średnie zmiany wyniosły odpowiednio -1,32 (SD: 1,11) p.p. i -0,53 (SD: 1,12) p.p. Różnica między grupami była znamienna statystycznie, MD = -0,79 (95% CI: -1,48; -0,10), $p = 0,0290$.

Tabela 17. Zmiana zawartości HbA1c w podgrupie chorych z wyjściową zawartością HbA1c $\geq 9,0\%$

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | MD (95% CI) |
|-------------|----------------|-----------------|---------------|----------------------------|-----------|---------------|----------------------------|--|
| | | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | |
| Bailey 2010 | 24 tyg. | 18 | 9,42 (0,31) | -1,32 (1,11*) | 22 | 9,70 (0,57) | -0,53 (1,12*) | -0,79 (-1,48; -0,10)*; $p = 0,0290$ |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1.2. Zmiana zawartości HbA1c w podgrupie chorych z wyjściową wartością BMI ≥ 27 kg/m²

Średnia różnica zmian zawartości HbA1C uzyskana na podstawie danych z próby Bailey 2010 wyniosła MD = -0,57 (95% CI: -0,79; -0,35) i była znamienna statystycznie $p < 0,0001$. Oznacza to, że dapagliflozyna dodana do metforminy istotnie skuteczniej, o 0,57 punktów procentowych, obniża zawartość hemoglobiny glikowanej u pacjentów z nadwagą w porównaniu do leczenia samą metforminą.

Tabela 18. Zmiana zawartości HbA1c w podgrupie chorych z wyjściową wartością BMI ≥ 27 kg/m²

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | MD (95% CI) |
|-------------|----------------|-----------------|---------------|----------------------------|-----------|---------------|----------------------------|--|
| | | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | |
| Bailey 2010 | 24 tyg. | 104 | bd. (bd.) | -0,88 (0,82*) | 113 | bd. (bd.) | -0,31 (0,85*) | -0,57 (-0,79; -0,35)*; $p < 0,0001$ |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

2. Odsetek chorych z HbA1c we krwi $< 7\%$

Odsetek chorych uzyskujących zawartość HbA1c $< 7\%$ był wyższy w grupie pacjentów leczonych dapagliflozyną w porównaniu do grupy kontrolnej. Obliczona korzyść względna, wynosząca 1,78 (95% CI: 1,26; 2,55), wskazuje, że prawdopodobieństwo uzyskania kontroli glikemii na poziomie $< 7\%$ było o 78% wyższe w trakcie leczenia dapagliflozyną dodaną do terapii metforminą niż w przypadku stosowania samej metforminy, a wynik był istotny statystycznie ($p = 0,0062$).

Tabela 19. Odsetek chorych z HbA1c we krwi $< 7\%$

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | RR (95% CI) * |
|-------------|----------------|-----------------|------|-------|-----------|------|-------|---------------------------------------|
| | | N | N | % | N | n | % | |
| Bailey 2010 | 24 tyg. | 132 | 58 | 40,6% | 134 | 33 | 25,9% | 1,78 (1,26; 2,55)*; $p = 0,0062$; |
| Bailey 2013 | 102 tyg. | 135 | 15,4 | 11,4% | 137 | 31,5 | 22,9% | 16,1 (6,4; 25,7) $p = 0,0011$ |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

3. Odsetek chorych z HbA1c we krwi $\leq 6,5\%$ w 24. tygodniu leczenia

Częstość uzyskiwania zawartości HbA1c $\leq 6,5\%$ w 24. tygodniu próby była prawie dwukrotnie większa w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy kontrolnej (25,2% vs 13,8%). Obliczona korzyść względna wyniosła 2,03 (95% CI: 1,23; 3,39) i była istotna statystycznie, $p = 0,0149$.

Tabela 20. Odsetek chorych z HbA1c we krwi $\leq 6,5\%$ w 24. tygodniu leczenia

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | RR (95% CI) * |
|-------------|----------------|-----------------|----|-------|-----------|----|-------|------------------------------------|
| | | N | n | % | N | n | % | |
| Bailey 2010 | 24 tyg. | 132 | 36 | 25,2% | 134 | 18 | 13,8% | 2,03 (1,23; 3,39)*; p = 0,0149; |

* obliczono na podstawie dostępnych danych

4. Hipoglikemia

W obu analizowanych próbach częstość występowania hipoglikemii po 24 tygodniach leczenia była podobna i nie różniła się istotnie między grupą dapagliflozyny a grupą kontrolną – w żadnej z prób nie przekroczyła 5%. Także w dłuższym okresie obserwacji (102 tygodnie), zarówno w badaniu *Bailey 2010*, jak i *Bolinder 2012*, nie zaobserwowano znamienych różnic w ryzyku występowania zdarzeń hipoglikemii między analizowanymi grupami.

Wykonana metaanaliza nie wykazała znamienych różnic w częstości występowania hipoglikemii u chorych leczonych dapagliflozyną jako dodatkiem do metforminy a grupą kontrolną otrzymującą monoterapię metforminą w okresie 24 tygodni: RR = 1,01 (95% CI: 0,36; 2,83). Wynik ten nie był istotny statystycznie (p = 0,9857).

Tabela 21. Hipoglikemia

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | RR (95% CI) * |
|---------------|-----------------------|-----------------|----|------|-----------|----|------|-----------------------|
| | | N | n | % | N | n | % | |
| Bailey 2010 | 24 tyg. | 135 | 5 | 4% | 137 | 4 | 3% | 1,27 (0,38; 4,29); NS |
| Bailey 2013 | 102 tyg. | 135 | 7 | 5,2% | 137 | 8 | 5,8% | 0,89 (0,34; 2,29); NS |
| Bolinder 2012 | 24 tyg. | 91 | 2 | 2,2% | 91 | 3 | 3,3% | 0,67 (0,14; 3,27); NS |
| | 102 tyg. [^] | 91 | 4* | 4,4% | 91 | 5* | 5,5% | 0,80 (0,24; 2,67); NS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z doniesienia konferencyjnego *Bolinder 2012a*;

5. Zmiana stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG)

W obu ocenianych badaniach dowiedziono, że dapagliflozyna jako terapia dodana do metforminy znamienne skuteczniej niż monoterapia metforminą obniża stężenie glukozy na czczo (p < 0,0001). W grupie chorych stosujących dapagliflozynę redukcja stężenia glukozy na czczo była około 5-krotnie większa niż w grupie kontrolnej – w badaniu *Bailey 2010* odpowiednio -23,40 mg/dl (-1,3 mmol/l) vs -5,94 mg/dl (-0,33 mmol/l), a w badaniu *Bolinder 2012* -14,7 mg/dl (-0,82 mmol/l) vs 2,4 mg/dl (0,13 mmol/l). W dłuższym okresie obserwacji w badaniu *Bolinder 2012* także stwierdzono znamienne różnice między dapagliflozyną a placebo, wskazujące na istotnie większy wpływ tej pierwszej na redukcję stężenia glukozy na czczo w 102. tygodniu terapii – MD = -14,4 mg/dl (95% CI: -20,88; -7,92) (-0,8 mmol/l [95% CI: -1,16; -0,44]). Podobnie dla 102. tygodnia okresu obserwacji w badaniu *Bailey 2010* w grupie dapagliflozyny odnotowano o 14,1 mg/dl (0,78 mmol/l) większą redukcję stężenia glukozy na czczo niż w grupie placebo, jednak brak danych o liczebności grup uniemożliwił ocenę istotności statystycznej tej różnicy.

W oparciu o wykonaną metaanalizę można stwierdzić, że dapagliflozyna w skojarzeniu z metforminą obniża średnie stężenie glukozy na czczo o około 17 mg/dl (0,94 mmol/l) w porównaniu do terapii samą metforminą; WMD = -17,26 mg/dl (95% CI: -22,32; -12,20). Wynik okazał się istotny statystycznie (p < 0,0001).

Tabela 22. Zmiana stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG)

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | MD (95% CI) |
|---------------|-----------------------|-----------------|-----------------------------|------------------------------|-----------|-----------------------------|-----------------------------|--|
| | | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | |
| Bailey 2010 | 24 tyg. | 132 | 155,88 (38,70) [^] | -23,40 (31,65) [^] | 136 | 165,42 (46,26) [^] | -5,94 (31,06) [^] | -17,46 (-24,97; -9,95)*; p < 0,0001 |
| Bailey 2013 | 102tyg. | 135 | 8,66 (2,15) | -1,36 | 137 | 9,19 (2,58) | -0,58 | -0,78 (-1,25; -0,31) p=0,0012 |
| Bolinder 2012 | 24 tyg. | 88 | 147,9 (bd.) | -14,7 (bd.) | 91 | 149,6 (bd.) | 2,4 (bd.) | -17,1 (-23,9; -10,2); p < 0,0001 |
| | 102 tyg. [^] | 89 | 147,78 (24,66) [^] | -23,04 (22,96*) [^] | 91 | 149,4 (25,02) [^] | -8,64 (19,71*) [^] | -14,4 (-20,88; -7,92); IS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

*** SE;

[^] obliczono na podstawie dostępnych danych; przyjęto, że 18 mg/dl = 1 mmol/l;

^^ dane z doniesienia konferencyjnego *Bolinder 2012a*;

5.1. Zmiana stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG) w 1. tygodniu badania

Podobnie, jak w dłuższym okresie obserwacji, po tygodniu leczenia dapagliflozyną odnotowano istotny spadek stężenia glukozy na czczo w porównaniu do grupy kontrolnej. Dołączenie dapagliflozyny do metforminy powoduje istotną, wynoszącą około 18 mg/dl (1 mmol/l), redukcję wartości analizowanej zmiennej glikemicznej wobec monoterapii metforminą, MD = -17,82 mg/dl (95% CI: -23,35; -12,29), $p < 0,0001$.

Tabela 23. Zmiana stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG) w 1. tygodniu badania

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | MD (95% CI) |
|-------------|----------------|-----------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------|-----------------------------|----------------------------|--|
| | | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | |
| Bailey 2010 | 1 tydz. | 115 | 155,70 (38,88) [^] | -16,56 (22,16) [^] | 126 | 165,96 (46,98) [^] | 1,26 (21,65) [^] | -17,82 (-23,35; -12,29)*; $p < 0,0001$ |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] obliczono na podstawie dostępnych danych; przyjęto, że 18 mg/dl = 1 mmol/l;

6. Zmiana masy ciała

W obu analizowanych próbach w grupie chorych stosujących dapagliflozynę i metforminę zmniejszenie masy ciała wynosiło około 3 kg, natomiast w grupie chorych leczonych tylko metforminą blisko 1 kg – obserwowane różnice były znamienne statystycznie ($p < 0,0001$). Dane przedstawione w publikacji Ljunggren 2012 do badania Bolinder 2012 wskazują, że w dłuższym, 50-tygodniowym okresie obserwacji w obu grupach średnia zmian była około 2-krotnie większa niż w czasie 24 tygodni, a znamienność różnicy między grupami na korzyść dapagliflozyny utrzymała się, MD = -2,37 kg (95% CI: -3,41; -1,32). Podobnie w dalszym okresie obserwacji (102 tygodnie) różnice między dapagliflozyną a placebo były znamienne statystycznie, MD = -2,42 kg (95% CI: -3,64; -1,21) (Bolinder 2012a). Również w próbie Bailey 2013 dla 102. tygodnia obserwacji odnotowano większą redukcję masy ciała w grupie chorych otrzymujących dapagliflozynę niż w grupie samej metforminy.

W wyniku przeprowadzonej metaanalizy wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami otrzymującymi dapagliflozynę i metforminę w porównaniu do grupy kontrolnej w średnich zmianach masy ciała, WMD = -2,03 kg (95% CI: -2,54; -1,53), $p < 0,0001$.

Tabela 24. Zmiana masy ciała

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | MD (95% CI) |
|---------------|------------------------|-----------------|----------------------------|----------------------------|-----------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| | | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | |
| Bailey 2010 | 24 tyg. | 133 | 86,3 (17,5) | -2,9 (2,65*) | 136 | 87,7 (19,2) | -0,9 (2,97*) | -2,00 (-2,67; -1,33)*; $p < 0,0001$ |
| Bailey 2013 | 102 tyg. | 135 | 86,28 (17,53) | -1,74 | 137 | 87,74 (19,24) | 1,36 | -3,10 (-4,24; -1,96) $p < 0,0001$ |
| Bolinder 2012 | 24 tyg. | 89 | 92,1 (14,13 [^]) | -2,96 (2,65*) | 91 | 90,9 (13,73 [^]) | -0,88 (2,65*) | -2,08 (-2,84; -1,31); $p < 0,0001$ |
| | 50 tyg. ^{***} | | | -4,39 (4,40*) | | | -2,03 (4,26*) | -2,37 (-3,41; -1,32); IS |
| | 102 tyg. [^] | | | -4,54 (4,26*) | | | -2,12 (4,14*) | -2,42 (-3,64; -1,21); IS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

*** dane z publikacji *Ljunggren 2012*;

[^] dane z doniesienia konferencyjnego *Bolinder 2012a*;

^{^^} SE;

6.1. Zmiana masy ciała w podgrupie chorych z wyjściową wartością BMI ≥ 27 kg/m²

Obliczona na podstawie danych z badania Bailey 2010 średnia różnica zmian masy ciała wskazuje, że dapagliflozyna podawana wraz z metforminą istotnie skuteczniej obniża masę ciała u pacjentów z nadwagą w porównaniu do monoterapii metforminą, MD = -2,08 kg (95% CI: -2,82; -1,34), $p < 0,0001$.

Tabela 25. Zmiana masy ciała w podgrupie chorych z wyjściową wartością BMI ≥ 27 kg/m²

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | MD (95% CI) |
|--------------------|----------------|-----------------|---------------|----------------------------|-----------|---------------|----------------------------|---|
| | | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | |
| Bailey 2010 | 24 tyg. | 105 | Bd. (bd.) | -3,09 (2,77*) | 114 | bd. (bd.) | -1,01 (2,78*) | -2,08 (-2,82; -1,34*); p < 0,0001 |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

7. Odsetek chorych z redukcją masy ciała $\geq 5\%$

Na podstawie danych z badania *Bolinder 2012* można wnioskować, że prawdopodobieństwo uzyskania redukcji masy ciała większej lub równej 5% jest znamienne, około 7-krotnie większe podczas terapii dapagliflozyną dodaną do metforminy w porównaniu do monoterapii metforminą, RB = 6,90 (95% CI: 2,67; 18,39), p < 0,0001. Z kolei w dłuższym okresie obserwacji (*Bolinder 2012a*) różnica między analizowanymi grupami utraciła znamienność statystyczną – RR = 1,64 (95% CI: 0,93; 2,90).

W próbie *Bailey 2010* podano jedynie, że o 22,1% (95% CI: 13,5%; 30,6%) więcej pacjentów w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy kontrolnej uzyskało ocenianą redukcję masy ciała.

Tabela 26. Odsetek chorych z redukcją masy ciała $\geq 5\%$

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | MD (95% CI) |
|----------------------|-----------------------|-----------------|---------------|----------------------------|-----------|---------------|----------------------------|--|
| | | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | |
| Bolinder 2012 | 24 tyg. | 89 | 27 | 30,5% | 91 | 4 | 4,3% | 6,90 (2,67; 18,39); p < 0,0001** |
| | 102 tyg. [^] | 89 | 24* | 27,1% | 91 | 15* | 16,5% | |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** istotność statystyczna wykazana metodą Hochberga;

[^] dane z doniesienia konferencyjnego *Bolinder 2012a*.**8. Zmiana obwodu talii**

W obu analizowanych badaniach średnia zmiana obwodu w talii podczas stosowania dapagliflozyny wyniosła około 2,5 cm. W grupach kontrolnych zmiana ta była mniejsza, wynosiła około 1 cm. Obserwowane różnice były istotne statystycznie w badaniu *Bolinder 2012* (p = 0,0143), zaś w próbie *Bailey 2010* nie osiągnęły progu znamienności statystycznej. Również dla dłuższego okresu obserwacji (102 tygodnie) badania *Bolinder 2012* różnica między analizowanymi grupami była znamienna statystycznie, RR = -2,1 (95% CI: -3,9; -0,3).

Wynik metaanalizy wskazuje, że zastosowanie dapagliflozyny jako terapii dodanej do metforminy skutkuje istotną redukcją obwodu talii, o ponad 1 cm większą niż w grupie kontrolnej. Średnia ważona różnica zmian od wartości wyjściowej wyniosła -1,37 cm (95%: -2,25; -0,49) i była to wartość znamienna statystycznie, p = 0,0023.

Tabela 27. Zmiana obwodu talii

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | MD (95% CI) |
|----------------------|----------------|------------------|---------------|----------------------------|------------------|---------------|----------------------------|---|
| | | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | |
| Bailey 2010 | 24 tyg. | 135 [^] | bd. (bd.) | -2,5 (5,04*) | 137 [^] | bd. (bd.) | -1,30 (5,67*) | -1,20 (-2,48; 0,08)*; NS |
| Bolinder 2012 | 24 tyg. | 89 | 105,6 (10,1&) | -2,51 (bd.) | 91 | 104,5 (12,3&) | -0,99 (bd.) | -1,52 (-2,74; -0,31); p = 0,0143^^ |
| | 102 tyg.& | | | -5,0 (6,50*) | | | -2,9 (6,08*) | |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] przyjęto liczebności populacji mITT;^{^^} istotność statystyczna wykazana metodą Hochberga;& dane z doniesienia konferencyjnego *Bolinder 2012a*;**9. Zmiana całkowitej masy tkanki tłuszczowej**

W badaniu *Bolinder 2012* zaobserwowano, że zastosowanie dapagliflozyny wraz z metforminą redukuje całkowitą masę tkanki tłuszczowej znamienne skuteczniej niż podawanie samej metforminy – średnia zmiana od wartości początkowej była o około 1,5 kg większa niż w grupie kontrolnej: MD = -1,48 kg (95% CI: -2,22; -0,74), p = 0,0001. Obserwacje poczynione w 102. tygodniu badania potwierdzają te wnioski – zmiana od wartości początkowej była istotnie, około 1,3 kg większa podczas leczenia dapagliflozyną niż podczas stosowania monoterapii metforminą, MD = -1,34 kg (95% CI: -2,44; -0,23).

Tabela 28. Zmiana całkowitej masy tkanki tłuszczowej

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | MD (95% CI) |
|---------------|-----------------------|-----------------|---------------|----------------------------|-----------|---------------|----------------------------|---------------------------------------|
| | | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | |
| Bolinder 2012 | 24 tyg. | 82 | 33,6 (bd.) | -2,22 (bd.) | 79 | 33,1 (bd.) | -0,74 (bd.) | -1,48 (-2,22; -0,74); p = 0,0001** |
| | 102 tyg. [^] | 89 | 33,72 (8,63) | -2,80 (4,19*) | 91 | 33,40 (9,73) | -1,46 (3,82*) | -1,34 (-2,44; -0,23); IS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** istotność statystyczna wykazana metodą Hochberga;

[^] dane z doniesienia konferencyjnego *Bolinder 2012a*;

10. Zmiana całkowitej masy tkanki beztłuszczowej

Podobnie, jak w przypadku masy tkanki tłuszczowej, również redukcja masy tkanki beztłuszczowej była znamienne większa podczas leczenia dapagliflozyną i metforminą w porównaniu do monoterapii metforminą, MD = -0,60 kg (95% CI: -1,10; -0,10), p = 0,0211.

Tabela 29. Zmiana całkowitej masy tkanki beztłuszczowej

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | MD (95% CI) |
|---------------|----------------|-----------------|---------------|----------------------------|-----------|---------------|----------------------------|---------------------------------------|
| | | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | |
| Bolinder 2012 | 24 tyg. | 82 | bd. (bd.) | -1,1 (bd.) | 79 | bd. (bd.) | -0,6 (bd.) | -0,60 (-1,10; -0,10); p = 0,0211** |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** wartość nominalna;

11. Gęstość mineralna kości

W badaniu *Bolinder 2012* nie odnotowano znamienych różnic we wpływie badanych leków na całkowitą gęstość mineralną kości po 24. tygodniach obserwacji, MD = 0,006 g/cm² (95% CI: -0,030; 0,041).

Tabela 30. Gęstość mineralna kości

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | MD (95% CI) |
|---------------|----------------|-----------------|---------------|----------------------------|-----------|---------------|----------------------------|------------------------------|
| | | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | |
| Bolinder 2012 | 24 tyg. | 88 | 1,193 (0,127) | -0,194 (bd.) | 88 | 1,200 (0,115) | -0,200 (bd.) | 0,006 (-0,030; 0,041); NS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

12. Zakończenie leczenia z powodu braku kontroli glikemii

Dane dla 102-tygodniowego okresu obserwacji dla badania *Bolinder 2012* dowodzą, że dapagliflozyna w skojarzeniu z metforminą istotnie, o prawie 60% redukuje ryzyko konieczności wdrożenia leczenia ratunkowego lub przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu złej kontroli glikemii, RR = 0,41 (95% CI: 0,22; 0,73).

Tabela 31. Zakończenie leczenia z powodu braku kontroli glikemii

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | MD (95% CI) |
|---------------|-----------------------|-----------------|---------------|----------------------------|-----------|---------------|----------------------------|-----------------------|
| | | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | |
| Bolinder 2012 | 102 tyg. [^] | 89 | 12* | 1,5% | 91 | 30* | 33,3% | 0,41 (0,22; 0,73); IS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z doniesienia konferencyjnego *Bolinder 2012a*.

13. Jakość życia

Zarówno w przypadku oceny wskaźnika jakości życia EQ-5D, jak i EQ-5D VAS, nie zaobserwowano istotnych różnic między analizowanymi schematami leczenia, odpowiednio MD = -0,01 (95% CI: -0,05; 0,03), p = 0,49 i MD = -0,6 (95% CI: -3,9; 2,8), p = 0,74.

W publikacji Ingelgård 2012 podano także, że wysoka punktacja wskaźnika EQ-5D oraz wizualnej skali analogowej EQ-5D utrzymywała się od początku badania do 24. tygodnia próby na wysokim poziomie. Podano także, że podczas leczenia dapagliflozyną status zdrowia oraz jakość życia pacjentów pozostawały na wysokim poziomie.

Tabela 32. Jakość życia

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | MD (95% CI) |
|----------------------|----------------|-----------------|---------------|----------------------------|-----------|---------------|----------------------------|----------------------------------|
| | | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | |
| EQ-5D | | | | | | | | |
| Bolinder 2012 | 24 tyg. | 87 | 0,85 (0,16) | 0,88 (0,17) | 89 | 0,82 (0,15) | 0,87 (0,16) | -0,01 (-0,05; 0,03); p = 0,49 |
| EQ-5D VAS | | | | | | | | |
| Bolinder 2012 | 24 tyg. | 87 | 72,8 (19,39) | 77,4 (15,21) | 89 | 73,7 (15,49) | 78,3 (10,65) | -0,6 (-3,9; 2,8); p = 0,74 |

* dane z doniesienia konferencyjnego *Ingelgård 2012*;

Dapagliflozyna versus pochodne sulfonilomocznika (w skojarzeniu z metforminą)

Ocenę skuteczności stosowania dapagliflozyny jako terapii dodanej do metforminy w odniesieniu do glipizydu w skojarzeniu z metforminą w populacji z cukrzycą typu 2, bez prawidłowej kontroli glikemii podczas stosowania metforminy lub metforminy w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym, przedstawiono w 1 badaniu klinicznym: Nauck 2011. Do analizy włączono również 3 doniesienia konferencyjne Del Prato 2010, Langkilde 2012 i Nauck 2011a, które prezentują dane o skuteczności w 2-letnim okresie obserwacji, oraz doniesienie Wygant 2012 przedstawiające analizę dodatkowego, złożonego punktu końcowego – wystąpienia łącznie kontroli glikemii, spadku masy ciała oraz braku zdarzeń hipoglikemii (ocena w 52. tygodniu badania).

Głównym punktem końcowym badania była ocena wpływu analizowanych leków na zmianę zawartości HbA1c – zdefiniowana jako bezwzględna zmiana w 52. tygodniu próby w porównaniu do wartości początkowych.

Ocenę skuteczności w obu analizowanych próbach wykonano w zmodyfikowanej populacji ITT, którą stanowiła grupa chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę interwencji i mieli dane dla pomiaru wyjściowego i ≥ 1 pomiaru z późniejszego okresu dla ≥ 1 punktu końcowego.

1. Zmiana zawartości HbA1c

W obu analizowanych grupach zmniejszenie zawartości HbA1c w 52. tygodniu badania było takie samo i wynosiło -0,52 (95% CI: -0,60; -0,44) p.p. W próbie wykazano równoważność (noninferiority) dapagliflozyny jako terapii dodanej do metforminy oraz glipizydu, również w skojarzeniu z metforminą.

W badaniu zaznaczono, że pomimo większego początkowego spadku zawartości hemoglobiny glikowanej podczas okresu dostosowywania dawki w grupie glipizydu w porównaniu do dapagliflozyny w okresie dawkowania ustabilizowanego odnotowano zanik skuteczności terapii skojarzonej glipizydu i metforminy.

Z kolei dane dla dłuższego okresu obserwacji wskazują, że dapagliflozyna istotnie skuteczniej niż glipizyd zmniejsza zawartość HbA1c, MD = -0,18 (95% CI: -0,33; -0,03).

Tabela 33. Zmiana zawartości HbA1c

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | GLIP + MET | | | MD (95% CI) |
|-------------------|-----------------------|-----------------|---------------|----------------------------|------------|---------------|----------------------------|----------------------------------|
| | | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | |
| Nauck 2011 | 52 tyg. | 400 | 7,69 (0,9) | -0,52 (0,82*) | 401 | 7,74 (0,9) | -0,52 (0,82*) | 0,00 (-0,11; 0,11); NS |
| | 104 tyg. [^] | 315 | bd. | -0,32 (0,95*) | 309 | bd. | -0,14 (0,99*) | -0,18 (-0,33; -0,03); IS* |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z doniesienia konferencyjnego *Del Prato 2010* i *Nauck 2011a*;

1.1. Zmiana zawartości HbA1c w podgrupie chorych z wyjściową zawartością HbA1c $\geq 7,0\%$

Wyniki z badania *Nauck 2011* wskazują, że tak, jak w populacji ogólnej, również w podgrupie chorych z wyjściową zawartością HbA1c $\geq 7\%$, dapagliflozyna nie różni się istotnie od glipizydu (oba w skojarzeniu z metforminą) – średnie zmiany HbA1c wyniosły odpowiednio -0,65 (95% CI: -0,74; -0,56) p.p. i -0,63 (95% CI: -0,73; -0,54) p.p. Różnica zmian między grupami nie osiągnęła progu znamienności statystycznej, MD = -0,02 (95% CI: -0,15; 0,11) p.p.

Tabela 34. Zmiana zawartości HbA1c w podgrupie chorych z wyjściową zawartością HbA1c $\geq 7,0\%$

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | GLIP + MET | | | MD (95% CI) |
|-------------------|----------------|-----------------|---------------|----------------------------|------------|---------------|----------------------------|-------------------------|
| | | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | |
| Nauck 2011 | 52 tyg. | 316 | 7,96 (bd.) | -0,65 (0,82*) | 323 | 8,01 (bd.) | -0,63 (0,87*) | -0,02 (-0,15; 0,11); NS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

2. Chorzy z zawartością HbA1c < 7% w 52. tygodniu leczenia (z wyjściową zawartością HbA1c ≥ 7%)

Odsetek chorych uzyskujących zawartość HbA1c < 7% był zbliżony w obu grupach i wynosił około 30%. Obliczona korzyść względna dowodzi, że prawdopodobieństwo uzyskania kontroli glikemii na poziomie < 7% w 52. tygodniu próby u chorych z wyjściową zawartością HbA1c ≥ 7% nie różni między dapagliflozyną a glipizydem – RB = 0,86 (95% CI: 0,70; 1,07).

Tabela 35. Chorzy z zawartością HbA1c < 7% w 52. tygodniu leczenia (z wyjściową zawartością HbA1c ≥ 7%)

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | GLIP + MET | | | RR (95% CI) * |
|------------|----------------|-----------------|-----|-------|------------|-----|-------|--------------------------|
| | | N | N | % | N | N | % | |
| Nauck 2011 | 52 tyg. | 400 | 110 | 27,4% | 401 | 128 | 32,0% | 0,86 (0,70; 1,07); NS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

3. Chorzy z zawartością HbA1c ≤ 6,5% w 52. tygodniu leczenia

Odsetek chorych z zawartością HbA1c ≤ 6,5% w 52. tygodniu próby był o 38% mniejszy w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą w odniesieniu do glipizydu w skojarzeniu z metforminą, odpowiednio 16,5% vs 27,5%. Korzyść względna była istotna statystycznie i wynosiła 0,62 (95% CI: 0,47; 0,81). Stosując glipizyd jako leczenie dodane do metforminy u 10 chorych zamiast terapii dapagliflozyną z metforminą przez 52 tygodnie należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku osiągnięcia HbA1c ≤ 6,5%, NNH = 10 (95% CI: 7; 22).

Tabela 36. Chorzy z zawartością HbA1c ≤ 6,5% w 52. tygodniu leczenia

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | GLIP + MET | | | RR (95% CI) * |
|------------|----------------|-----------------|----|-------|------------|-----|-------|------------------------------|
| | | N | N | % | N | N | % | |
| Nauck 2011 | 52 tyg. | 400 | 67 | 16,5% | 401 | 109 | 27,5% | 0,62 (0,47; 0,81); IS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych

4. Hipoglikemia

W grupie dapagliflozyny częstość zdarzeń hipoglikemii była przeszło 10-krotnie mniejsza niż w grupie glipizydu, odpowiednio 3,4% vs 39,7%. Podobne obserwacje poczyniono również dla 2-krotnie dłuższego okresu leczenia, gdzie odsetki te wynosiły 4,2% w grupie dapagliflozyny i 45,8% w grupie glipizydu. Obliczone ryzyko względne dla obu okresów terapii wskazuje, że w grupie dapagliflozyny ryzyko wystąpienia hipoglikemii jest o 91% mniejsze niż w przypadku leczenia glipizydem, RR = 0,09 (95% CI: 0,05; 0,15).

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | GLIP + MET | | | RR (95% CI) * |
|------------|----------------|-----------------|-----|--------|------------|------|---------|------------------------------|
| | | N | n | % | N | N | % | |
| Nauck 2011 | 52 tyg. | 406 | 14 | 3,4%** | 408 | 162 | 39,7%** | 0,09 (0,05; 0,15); IS |
| | 104 tyg.^ | 315 | 13* | 4,2% | 309 | 142* | 45,8% | |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w badaniu podano również inną wartość odsetków; biorąc pod uwagę populację skuteczności odsetki te wynosiły 3,5% i 40,8%;

^ dane z doniesienia konferencyjnego *Del Prato 2010* i *Nauck 2011a*;

5. Zmiana stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG)

W badaniu *Nauck 2011* dowiedziono, że dapagliflozyna nie wpływa w większym stopniu niż glipizyd na redukcję stężenia glukozy w osoczu na czczo, różnica zmian pomiędzy grupami wyniosła -3,6 mg/dl (95% CI: -7,92; 0,9) i nie był to statystycznie znamieny wynik.

Informacje z doniesienia *Langkilde 2012* dowodzą, że w 104. tygodniu próby redukcja FPG była większa w grupie dapagliflozyny niż w grupie glipizydu, jednakże brak danych o liczebności grup uniemożliwił na ocenę istotności tych różnic.

Tabela 37. Zmiana stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG)

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | GLIP + MET | | | MD (95% CI) |
|------------|----------------|-----------------|---------------|----------------------------|------------|---------------|----------------------------|---------------------------|
| | | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | |
| Nauck 2011 | 52 tyg. | 399 | 162,18 (2,1)^ | -22,32 (32,10)^ | 394 | 164,16 (2,3)^ | -18,72 (21,87)^ | -3,6 (-7,92; 0,9)^; NS |
| | 104 tyg.** | bd. | bd. | -20,2 (bd.) | bd. | bd. | -12,2 (bd.) | -8,0* |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** dane z doniesienia konferencyjnego *Langkilde 2012*;

^ obliczono na podstawie dostępnych danych; przyjęto, że 18 mg/dl = 1 mmol/l;

6. Zmiana masy ciała

Dane z próby *Nauck 2011* wskazują, że po 52 tygodniach leczenia w grupie dapagliflozyny nastąpiła redukcja masy ciała, natomiast w grupie glipizydu jej wzrost – różnica między grupami była istotna statystycznie i wskazuje na korzystny wpływ dapagliflozyny na redukcję masy ciała u chorych z cukrzycą typu 2, MD = -4,65 kg (95% CI: -5,14; -4,17), $p < 0,0001$.

Podobnie dla oceny w 104. tygodniu próby odnotowano, że dapagliflozyna zwiększała redukcję masy ciała, podczas gdy w grupie glipizydu odnotowano wzrost masy ciała – różnica między grupami pozostała znamienna statystycznie, MD = -5,06 kg (95% CI: -5,72; -4,40).

Tabela 38. Zmiana masy ciała

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | GLIP + MET | | | MD (95% CI) |
|------------|-----------------------|-----------------|---------------|----------------------------|------------|---------------|----------------------------|---------------------------------------|
| | | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | |
| Nauck 2011 | 52 tyg. | 400 | 88,4 (bd.) | -3,22 (3,52*) | 401 | 87,6 (bd.) | 1,44 (3,52*) | -4,65 (-5,14; -4,17); $p < 0,0001$ |
| | 104 tyg. [^] | 315 | bd. | -3,70 (4,17*) | 309 | bd. | 1,36 (4,30*) | -5,06 (-5,72; -4,40); IS* |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z doniesienia konferencyjnego *Del Prato 2010* i *Nauck 2011a*;

6.1. Zmiana masy ciała w podgrupie chorych w zależności od wyjściowej wartości BMI

Średnia różnica zmian masy ciała podana w badaniu *Nauck 2011* wskazuje, że dapagliflozyna podawana wraz z metforminą w porównaniu do glipizydu dodanego do metforminy istotnie skuteczniej obniża masę ciała u pacjentów zarówno z wyjściowym BMI ≥ 27 kg/m², jak i ≥ 30 kg/m², odpowiednio MD = -4,76 kg (95% CI: -5,3; -4,19) i MD = -5,15 kg (95% CI: -5,8; -4,42)

Tabela 39 Zmiana masy ciała w podgrupie chorych w zależności od wyjściowej wartości BMI

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | GLIP + MET | | | MD (95% CI) |
|--|----------------|-----------------|---------------|----------------------------|------------|---------------|----------------------------|----------------------------|
| | | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | |
| Chorzy z wyjściowym BMI ≥ 27 kg/m² | | | | | | | | |
| Nauck 2011 | 52 tyg. | 331 | 91,8 (bd.) | -3,35 (3,71*) | 317 | 92,3 (bd.) | 1,41 (3,68*) | -4,76 (-5,3; -4,19); IS |
| Chorzy z wyjściowym BMI ≥ 30 kg/m² | | | | | | | | |
| Nauck 2011 | 52 tyg. | 228 | 96,4 (bd.) | -3,60 (3,97*) | 222 | 96,5 (bd.) | 1,55 (3,95*) | -5,15 (-5,8; -4,42); IS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

w.p. średnia wartość początkowa;

7. Odsetek chorych z redukcją masy ciała $\geq 5\%$

Na podstawie danych z badania *Nauck 2011* można wnioskować, że prawdopodobieństwo uzyskania redukcji masy ciała większej lub równej 5% jest istotnie, około 13-krotnie większe w trakcie leczenia dapagliflozyną dodaną do metforminy w porównaniu do skojarzenia glipizydu i metforminy, RB = 13,33 (95% CI: 7,23; 24,81), $p < 0,0001$.

Tabela 40. Odsetek chorych z redukcją masy ciała $\geq 5\%$

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | GLIP + MET | | | MD (95% CI) |
|------------|-----------------------|-----------------|-----|-------|------------|----|------|---|
| | | N | n | % | N | N | % | |
| Nauck 2011 | 52 tyg. | 400 | 133 | 33,3% | 401 | 10 | 2,5% | 13,33 (7,23; 24,81)*; $p < 0,0001$; |
| | 104 tyg. [^] | 315 | 75* | 23,8% | 309 | 9* | 2,8% | 8,17 (4,25; 15,89)* |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z doniesienia konferencyjnego *Del Prato 2010*.

8. Zmiana obwodu talii

W badaniu *Nauck 2011* średnia zmiana obwodu w talii podczas stosowania dapagliflozyny wynosiła -2,33 cm, natomiast podczas leczenia glipizydem 1,09 cm. Obserwowana różnica między grupami była znamieną statystycznie, MD = -3,42 cm (95% CI: -4,14; -2,69).

Tabela 41. Zmiana obwodu talii

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | GLIP + MET | | | MD (95% CI) |
|-------------------|----------------|-----------------|---------------|----------------------------|------------|---------------|----------------------------|---------------------------------|
| | | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | N | w.p. (SD) [%] | Średnia zmiana (SD) [p.p.] | |
| Nauck 2011 | 52 tyg. | 368 | 105,6 (bd.) | -2,33 (5,09*) | 379 | 104,8 (bd.) | 1,09 (5,07*) | -3,42 (-4,14; -2,69); IS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

9. Zakończenie leczenia z powodu braku kontroli glikemii

Obliczenia przeprowadzone na podstawie danych z badania *Nauck 2011* wskazują, że ryzyko zakończenia leczenia z powodu braku kontroli glikemii było znamienne, o 93% mniejsze w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy glipizydu, RR = 0,07 (95% CI: 0,01; 0,42).

W próbie podano także, że czas do przerwania leczenia był dłuższy w grupie dapagliflozyny w porównaniu do glipizydu.

Tabela 42. Zakończenie leczenia z powodu braku kontroli glikemii

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | GLIP + MET | | | MD (95% CI) |
|-------------------|----------------|-----------------|----|------|------------|-----|------|-------------------------------|
| | | N | n | % | N | N | % | |
| Nauck 2011 | 52 tyg. | 400 | 1* | 0,2% | 401 | 14* | 3,6% | 0,07 (0,01; 0,42); IS* |

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

10. Odsetek chorych uzyskujących jednocześnie kontrolę glikemii, zmniejszenie masy ciała oraz brak hipoglikemii

Chorzy otrzymujący dapagliflozynę znamienne częściej uzyskiwali opisany złożony punkt końcowy, niż chorzy leczeni glipizydem (20,6% vs 1,9%). Prawdopodobieństwo uzyskania tego punktu końcowego było około 11 razy większe w grupie dapagliflozyny: RB = 11,07 (95% CI: 5,01; 24,73)

Tabela 43. Odsetek chorych uzyskujących jednocześnie kontrolę glikemii, zmniejszenie masy ciała oraz brak hipoglikemii

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | GLIP + MET | | | MD (95% CI) |
|---------------------------------|----------------|-----------------|----|-------|------------|---|------|----------------------------|
| | | N | N | % | N | N | % | |
| Wygant 2012 (Nauck 2011) | 52 tyg. | 316 | 65 | 20,6% | 323 | 6 | 1,9% | 11,07 (5,01; 24,73) |

* obliczono na podstawie dostępnych danych

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Dapagliflozyna versus placebo

Analiza bezpieczeństwa terapii dapagliflozyną podawaną w skojarzeniu z metforminą w populacji chorych z cukrzycą typu 2, z nieodpowiednią kontrolą glikemii podczas wcześniejszej terapii metforminą, wykonana została na podstawie dwóch badań z randomizacją: *Bailey 2010* i *Bolinder 2012*. Ponadto odnaleziono dodatkową publikację do badania *Bolinder 2012* (*Ljunggren 2012*), w której zaprezentowano wyniki dotyczące bezpieczeństwa w 50-tygodniowym okresie obserwacji. W analizie uwzględniono również 3 doniesienia konferencyjne: *Bailey 2011* oraz *Bolinder 2012a* i *Ljunggren 2012a*, które prezentują informacje dla 102-tygodniowego okresu obserwacji, odpowiednio dla badań *Bailey2010* i *Bolinder 2012*.

1. Jakiegokolwiek działania niepożądane

Częstość występowania jakiegokolwiek działań niepożądanych była większa w próbie *Bailey 2010* w porównaniu do badania *Bolinder 2012* – o około 20-30 punktów procentowych. Jednak w żadnym z badań nie zaobserwowano znamienych różnic w ryzyku wystąpienia przynajmniej jednego działania niepożądanego między grupą dapagliflozyny a grupą placebo. W dłuższych okresach obserwacji w badaniu *Bolinder 2012* (50 i 102 tygodnie) częstość działań niepożądanych w obu analizowanych grupach wzrosła, ale różnice między analizowanymi grupami nadal nie osiągnęły istotności statystycznej, odpowiednio $RR = 1,04$ (95% CI: 0,81; 1,34) i $RR = 1,03$ (95% CI: 0,85; 1,25). Podobnie w doniesieniu konferencyjnym *Bailey 2011* podano, że w dłuższym okresie obserwacji badania *Bailey 2010* (102 tygodnie) również nie odnotowano istotnych różnic w ocenie tego punktu końcowego pomiędzy dapagliflozyną a grupą kontrolną.

Wynik metaanalizy przeprowadzonej na podstawie wyjściowych danych dotyczących 24-tygodniowego okresu obserwacji z prób $RR = 1,12$ (95% CI: 0,96; 1,30), $p = 0,1577$, wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic w ocenie ryzyka występowania jakiegokolwiek działania niepożądanego między grupą z dapagliflozyną dodaną do metforminy a monoterapią metforminą w czasie 24 tygodni leczenia

Tabela 44. Jakiegokolwiek działania niepożądane

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | RR (95% CI)* |
|----------------------|----------------|-----------------|-----|-------|-----------|-----|-------|--------------------------|
| | | N | N | % | N | n | % | |
| Bailey 2010 | 24 tyg. | 135 | 98 | 73% | 137 | 88 | 64% | 1,13 (0,96; 1,34); NS |
| Bolinder 2012 | 24 tyg. | 91 | 39 | 42,9% | 91 | 36 | 39,6% | 1,08 (0,77; 1,54); NS |
| | 50 tyg.^ | 91 | 53* | 58,2% | 91 | 51* | 56,0% | 1,04 (0,81; 1,34); NS |
| | 102 tyg.** | 91 | 65* | 71,4% | 91 | 63* | 69,2% | 1,03 (0,85; 1,25); NS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** dane z doniesienia konferencyjnego *Bolinder 2012a*;

^ dana z publikacji *Ljunggren 2012*;

2. Jakiegokolwiek działania niepożądane związane z leczeniem

W obu analizowanych próbach częstość występowania jakiegokolwiek działań niepożądanych związanych z prowadzonym leczeniem była większa wśród chorych leczonych dapagliflozyną w porównaniu do grupy kontrolnej – w badaniu *Bailey 2010* odpowiednio 23% vs 16%, a w próbie *Bolinder 2012* 9,9% vs 5,5%. Jednak w żadnym z porównań różnice te nie osiągnęły znamienności statystycznej.

Ryzyko względne wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego związanego z leczeniem otrzymane w wyniku metaanalizy wyniosło 1,50 (95% CI: 0,96; 2,34). Wynik nie był istotny statystycznie ($p = 0,0755$). Ponieważ heterogeniczność danych wykorzystanych w metaanalizie była nieistotna ($p = 0,6975$), w obliczeniach skorzystano z modelu efektów stałych.

Tabela 45. Jakiegokolwiek działania niepożądane związane z leczeniem

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | RR (95% CI)* |
|----------------------|----------------|-----------------|----|------|-----------|----|------|--------------------------|
| | | N | N | % | N | n | % | |
| Bailey 2010 | 24 tyg. | 135 | 31 | 23% | 137 | 22 | 16% | 1,43 (0,88; 2,33); NS |
| Bolinder 2012 | 24 tyg. | 91 | 9 | 9,9% | 91 | 5 | 5,5% | 1,80 (0,66; 4,97); NS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

3. Poważne działania niepożądane

W badaniu *Bailey 2010* poważne działania niepożądane występowały z podobną częstością w obu analizowanych grupach (dapagliflozyna 3% vs placebo 4%). Z kolei w badaniu *Bolinder 2012* ta grupa działań niepożądanych była częstsza u chorych leczonych dapagliflozyną w porównaniu do stosowania placebo (6,6% vs 1,1%), jednak obserwowana różnica nie była znamienna statystycznie.

Na podstawie informacji z doniesienia konferencyjnego *Bailey 2011* i publikacji *Ljunggren 2012* można stwierdzić, że także w dłuższym okresie obserwacji (odpowiednio 102 tygodnie w badaniu *Bailey 2010* i 50 tygodni w próbie *Bolinder 2012*) nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania poważnych działań niepożądanych pomiędzy grupą dapagliflozyny a grupą kontrolną.

Tabela 46. Poważne działania niepożądane

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | RR (95% CI)* |
|---------------------------------|----------------------|-----------------|-----|-------|-----------|-----|------|---------------------------|
| | | N | n | % | N | n | % | |
| Bailey 2010 ¹ | 24 tyg. | 135 | 4 | 3% | 135 | 5 | 4% | 0,81 (0,24; 2,74); NS |
| Bolinder 2012 | 24 tyg. | 91 | 6** | 6,6% | 91 | 1** | 1,1% | 6,00 (0,98; 37,60); NS |
| | 50 tyg. [^] | 91 | 11* | 12,2% | 91 | 8* | 8,8% | 1,38 (0,60; 3,19); NS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** SAEs obejmowały w grupie dapagliflozyny: zapalenie płuc, krwawienie z żyłaków przełyku, zawroty głowy, zapalenie kości i stawów kręgosłupa, przemijający atak niedokrwienny i nadciśnienie tętnicze; a w grupie placebo: wrzodziejące zapalenie rogówki;

¹ u każdego z chorych zaobserwowano tylko 1 poważne działanie niepożądane;

[^] dane z publikacji *Ljunggren 2012*; poważne działania niepożądane obejmowały w grupie dapagliflozyny: zapalenie płuc (3 przypadki), zawroty głowy (2 przypadki), rak piersi, rak gruczołu krokowego, przemijająca ogólna amnezja, przemijający napad niedokrwienny, nadciśnienie (2 przypadki), krwawienie z żyłaków przełyku, zapalenie kości i stawów kręgosłupa; a w grupie placebo: zapalenie wyrostka robaczkowego, rak podstawnomórkowy, gruczolak prostaty, bóle pleców i ostry zawał mięśnia sercowego;

4. Poważne działania niepożądane związane z leczeniem

Informacje na temat poważnych działań niepożądanych związanych z prowadzonym leczeniem przedstawiono jedynie w badaniu *Bolinder 2012*, gdzie podano, że żadne z zaobserwowanych SAEs nie zostało uznane za związane ze stosowaną terapią.

5. Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

Ogółem w obu badaniach odsetek chorych kończących leczenie z powodu działań niepożądanych był mniejszy niż 5%. Należy zaznaczyć, że w próbie *Bolinder 2012* żaden chory z grupy kontrolnej nie zakończył przedwcześnie terapii w wyniku AEs.

Ponadto informacje z doniesienia konferencyjnego *Bailey 2011*, jak i dane z publikacji *Ljunggren 2012* wskazują, że również w dłuższym okresie obserwacji (odpowiednio 102 tygodnie w badaniu *Bailey 2010* i 50 tygodni w próbie *Bolinder 2012*) nie odnotowano istotnych różnic w częstości zakończeń leczenia z powodu działań niepożądanych pomiędzy grupą dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą a samą metforminą.

Przeprowadzona metaanaliza nie wykazała znamiennych różnic w ryzyku wystąpienia przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych między chorymi leczonymi dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą a samą metforminą. Oszacowane ryzyko względne nie osiągnęło progu znamienności statystycznej – RR = 1,56 (95% CI: 0,54; 4,51), p = 0,4106.

Tabela 47. Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | RR (95% CI)* |
|----------------------|----------------------|-----------------|------|------|-----------|-----|------|---------------------------|
| | | N | n | % | N | n | % | |
| Bailey 2010 | 24 tyg. | 135 | 4** | 3% | 135 | 5** | 4% | 0,81 (0,24; 2,74); NS |
| Bolinder 2012 | 24 tyg. | 91 | 4*** | 4,4% | 91 | 0 | 0,0% | 9,00 (0,88; 93,51); NS |
| | 50 tyg. [^] | 91 | 6* | 6,6% | 91 | 2* | 2,2% | 3,00 (0,71; 12,79); NS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** przedstawiono dane z tabeli zamieszczonej w publikacji; informacje przedstawione na wykresie przepływu chorych w publikacji podają natomiast, że leczenie z powodu AEs zakończyło 3 chorych z grupy dapagliflozyny i 4 z grupy placebo; w analizie przyjęto podejście konserwatywne i podano większą liczbę zdarzeń;

*** obejmowały one: krwawienie z żyłaków przełyku, zapalenie kości i stawów kręgosłupa, trudności w oddawaniu moczu i świąd sromu i pochwy;

[^] dane z publikacji *Ljunggren 2012*;

6. Zakończenie leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych

Wynik obliczeń na podstawie danych z próby dowodzi braku istotnych różnic w częstości występowania zakończenia leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących dapagliflozynę w porównaniu do grupy placebo zarówno przez 24, jak i 50 tygodni: odpowiednio RR = 3,00 (95% CI: 0,25; 36,31) i RR = 5,00 (95% CI: 0,46; 55,38).

Tabela 48. Zakończenie leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | RR (95% CI)* |
|---------------|----------------------|-----------------|----|------|-----------|----|------|--------------------------|
| | | N | n | % | N | n | % | |
| Bolinder 2012 | 24 tyg. | 91 | 1 | 1,1% | 91 | 0 | 0,0% | 3,00 (0,25; 36,31);NS |
| | 50 tyg. [^] | 91 | 2* | 2,2% | 91 | 0* | 0,0% | 5,00 (0,46;55,38);NS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z publikacji *Ljunggren 2012*;

7. Ból głowy

W badaniu *Bailey 2010* częstość występowania bólu głowy była dwukrotnie większa u chorych leczonych dapagliflozyną w porównaniu do kontroli (8% vs 4%). Odmienne, w próbie *Bolinder 2012* w grupie pacjentów przyjmujących aktywną interwencję była o połowę mniejsza, wynosiła 1,1%, podczas gdy w grupie placebo 2,2%. W żadnym przypadku różnice nie były znamienne.

Tabela 49. Ból głowy

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | RR (95% CI)* |
|---------------|----------------|-----------------|----|-------|-----------|---|------|--------------------------|
| | | N | n | % | N | n | % | |
| Bailey 2010 | 24 tyg. | 135 | 11 | 8% | 137 | 6 | 4% | 1,86 (0,74; 4,74); NS |
| Bailey 2013 | 102 tyg. | 135 | 15 | 11,1% | 137 | 8 | 5,5% | Bd |
| Bolinder 2012 | 24 tyg. | 91 | 1 | 1,1% | 91 | 2 | 2,2% | 0,50 (0,07; 3,76); NS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

8. Zakażenie górnych dróg oddechowych

Ryzyko wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych jest o 70% mniejsze w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą w odniesieniu do monoterapii metforminą, RR = 0,304 (95% CI: 0,092; 0,999). Wynik ten znajduje się jednak na granicy istotności statystycznej (autorzy badania nie przedstawili informacji o ocenie istotności statystycznej danego działania niepożądanego).

Tabela 50. Zakażenie górnych dróg oddechowych

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | RR (95% CI)* |
|-------------|----------------|-----------------|---|------|-----------|----|-------|-------------------------|
| | | N | N | % | N | n | % | |
| Bailey 2010 | 24 tyg. | 135 | 3 | 2% | 137 | 10 | 7% | 0,304 (0,092; 0,999) |
| Bailey 2013 | 102 tyg. | 135 | 5 | 3,7% | 137 | 14 | 10,2% | Bd |

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

9. Zapalenie śluzówki nosa i gardła

W obu analizowanych badaniach częstość występowania zapalenia śluzówki nosa i gardła wynosiła około 6-8% w każdej z grup. W żadnym z analizowanych badań różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

Tabela 51. Zapalenie śluzówki nosa i gardła

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | RR (95% CI)* |
|---------------|----------------|-----------------|----|------|-----------|----|------|--------------------------|
| | | N | N | % | N | n | % | |
| Bailey 2010 | 24 tyg. | 135 | 8 | 6% | 137 | 11 | 8% | 0,74 (0,31; 1,73); NS |
| Bailey 2013 | 102 tyg. | 135 | 12 | 8,9% | 137 | 12 | 8,8% | Bd |
| Bolinder 2012 | 24 tyg. | 91 | 6 | 6,6% | 91 | 5 | 5,5% | 1,20 (0,40; 3,59); NS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

10. Kaszel

Terapia dapagliflozyną dodaną do metforminy wiąże się z około 85% obniżeniem ryzyka wystąpienia kaszlu, w porównaniu do stosowania samej metforminy. Oszacowane ryzyko względne wyniosło 0,14 (95% CI: 0,02; 0,88) i wynik ten był istotny statystycznie.

Tabela 52. Kaszel

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | RR (95% CI)* |
|-------------|----------------|-----------------|---|-----|-----------|---|----|--------------------------|
| | | N | n | % | N | n | % | |
| Bailey 2010 | 24 tyg. | 135 | 1 | <1% | 137 | 7 | 5% | 0,14 (0,02; 0,88): IS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

11. Grypa

Wykonane obliczenia wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania grypy u chorych leczonych dapagliflozyną w porównaniu do placebo (oba wraz z metforminą): RR = 0,81 (95% CI: 0,34; 1,94).

Tabela 53. Grypa

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | RR (95% CI)* |
|-------------|----------------|-----------------|----|-------|-----------|----|-------|--------------------------|
| | | N | n | % | N | n | % | |
| Bailey 2010 | 24 tyg. | 135 | 8 | 6% | 137 | 10 | 7% | 0,81 (0,34; 1,94); NS |
| Bailey 2013 | 102 tyg. | 135 | 17 | 12,6% | 137 | 15 | 10,9% | Bd |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

12. Zapalenie płuc

W badaniu *Bolinder 2012* zapalenie płuc stwierdzono tylko u chorych leczonych dapagliflozyną dodaną do metforminy. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w częstości występowania zapalenia płuc między grupą dapagliflozyny a placebo: RR = 7,00 (95% CI: 0,67; 74,44).

Tabela 54. Zapalenie płuc

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | RR (95% CI)* |
|---------------|----------------|-----------------|---|------|-----------|---|------|---------------------------|
| | | N | n | % | N | n | % | |
| Bolinder 2012 | 24 tyg. | 91 | 3 | 3,3% | 91 | 0 | 0,0% | 7,00 (0,67; 74,44); NS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

13. Dławica piersiowa

Dane z badania *Bolinder 2012* wskazują na brak znamienych różnic między dapagliflozyną a kontrolą w ryzyku występowania dławicy piersiowej, RR = 5,00 (95% CI: 0,46; 55,38).

Tabela 55. Dławica piersiowa

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | RR (95% CI)* |
|---------------|----------------|-----------------|---|-----|-----------|---|------|---------------------------|
| | | N | n | % | N | n | % | |
| Bolinder 2012 | 24 tyg. | 91 | 2 | 2,2 | 91 | 0 | 0,0% | 5,00 (0,46; 55,38); NS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

14. Nadciśnienie tętnicze

Zarówno w badaniu *Bailey 2010*, jak i *Bolinder 2012*, częstość występowania nadciśnienia była taka sama w obu analizowanych ramionach badań i wynosiła około 4%.

Tabela 56. Nadciśnienie tętnicze

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | RR (95% CI)* |
|---------------|----------------|-----------------|---|------|-----------|---|------|--------------------------|
| | | N | n | % | N | n | % | |
| Bailey 2010 | 24 tyg. | 135 | 5 | 4% | 137 | 6 | 4% | 0,85 (0,28; 2,55); NS |
| Bolinder 2012 | 24 tyg. | 91 | 4 | 4,4% | 91 | 4 | 4,4% | 1,00 (0,28; 3,56); NS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

15. Biegunka

W badaniu *Bailey 2010* częstość występowania biegunki była podobna między grupą dapagliflozyny i placebo (7% vs 5%). Z kolei w próbie *Bolinder 2012* w grupie dapagliflozyny nie odnotowano żadnego przypadku biegunki, a w grupie placebo częstość ocenianego działania niepożądanego wynosiła 2,2%, jednak różnica ta nie była znamienna.

Tabela 57. Biegunka

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | RR (95% CI)* |
|---------------|----------------|-----------------|----|-------|-----------|----|------|--------------------------|
| | | N | n | % | N | n | % | |
| Bailey 2010 | 24 tyg. | 135 | 10 | 7% | 137 | 7 | 5% | 1,45 (0,59; 3,59); NS |
| Bailey 2013 | 102 tyg. | 135 | 16 | 11,9% | 137 | 10 | 7,3% | Bd |
| Bolinder 2012 | 24 tyg. | 91 | 0 | 0% | 91 | 2 | 2,2% | 0,20 (0,02; 2,19); NS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

16. Zakażenie dróg moczowych

W próbie *Bailey 2010* zaobserwowano, że odsetki chorych, u których wystąpiło zakażenie dróg moczowych były zbliżone między analizowanymi grupami i wynosiły dla dapagliflozyny 7%, a dla grupy placebo 5%. Nieco mniejszą częstość tego działania niepożądanego odnotowano w grupie dapagliflozyny w badaniu *Bolinder 2012* (2,2%). W grupie kontrolnej tego badania nie stwierdzono żadnego przypadku zakażenia dróg moczowych, ale różnice względem ocenianej interwencji nie były istotne statystycznie.

Tabela 58. Zakażenie dróg moczowych

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | RR (95% CI)* |
|---------------|----------------|-----------------|----|-------|-----------|---|------|---------------------------|
| | | N | n | % | N | n | % | |
| Bailey 2010 | 24 tyg. | 135 | 9 | 7% | 137 | 7 | 5% | 1,30 (0,52; 3,30); NS |
| Bailey 2013 | 102 tyg. | 135 | 16 | 11,9% | 137 | 8 | 5,8% | bd |
| Bolinder 2012 | 24 tyg. | 91 | 2 | 2,2% | 91 | 0 | 0,0% | 5,00 (0,46; 55,38); NS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

17. Zapalenie pęcherza

U chorych leczonych dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą zapalenie pęcherza stwierdzono u 2,2% pacjentów, natomiast w grupie metforminy takie zdarzenia odnotowano u 1,1% chorych. Obliczone ryzyko względne wystąpienia zapalenia pęcherza wyniosło 2,00 (95% CI: 0,27; 15,13) i nie było istotne statystycznie.

Tabela 59. Zapalenie pęcherza

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | RR (95% CI)* |
|---------------|----------------|-----------------|---|------|-----------|---|------|---------------------------|
| | | N | n | % | N | n | % | |
| Bolinder 2012 | 24 tyg. | 91 | 2 | 2,2% | 91 | 1 | 1,1% | 2,00 (0,27; 15,13); NS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

18. Ból pleców

Ryzyko względne występowania bólu pleców u chorych leczonych dapagliflozyną w porównaniu do kontroli przyjmującej placebo (oba w skojarzeniu z metforminą) wyniosło 1,45 (95% CI: 0,59; 3,59), co wskazuje na brak znamiennych różnic w ocenie tego punktu końcowego między grupami.

Tabela 60. Ból pleców

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | RR (95% CI)* |
|-------------|----------------|-----------------|----|------|-----------|----|-----|--------------------------|
| | | N | n | % | N | n | % | |
| Bailey 2010 | 24 tyg. | 135 | 10 | 7% | 137 | 7 | 5% | 1,45 (0,59; 3,59); NS |
| Bailey 2013 | 102 tyg. | 135 | 18 | 13,3 | 137 | 11 | 8,0 | bd |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

19. Ból stawów

Większość obserwowanych przypadków bólu stawów w badaniu odnotowano w grupie chorych otrzymujących monoterapię metforminą (5,5%); w grupie dapagliflozyny częstość tego działania niepożądanego wyniosła 1,1%, a różnice między grupami okazały nieznamiennie statystycznie, RR = 0,20 (95% CI: 0,03; 1,26).

Tabela 61. Ból stawów

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | RR (95% CI)* |
|----------------------|----------------|-----------------|---|------|-----------|---|------|-----------------------|
| | | N | n | % | N | n | % | |
| Bolinder 2012 | 24 tyg. | 91 | 1 | 1,1% | 91 | 5 | 5,5% | 0,20 (0,03; 1,26); NS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

20. Złamania kości

W czasie 102-tygodniowego okresu leczenia w badaniu *Bolinder 2012* w każdej z grup zaobserwowano po jednym przypadku złamania i u obu chorych dotyczyło ono przedramienia – obliczone ryzyko względne wskazuje na brak istotnych różnic między dapagliflozyną a placebo, RR = 1,00 (95% CI: 0,11; 9,49).

Tabela 62. Złamania kości

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | RR (95% CI)* |
|----------------------|----------------|-----------------|---|-------|-----------|---|-------|-----------------------|
| | | N | n | % | N | n | % | |
| Bolinder 2012 | 24 tyg.** | 91 | 1 | 1,1%* | 91 | 1 | 1,1%* | 1,00 (0,11; 9,49); NS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

21. Zgony

W trakcie badania *Bailey 2010* nie zaobserwowano zgonów, z kolei w próbie *Bolinder 2012* odnotowano jeden zgon w grupie dapagliflozyny. W badaniu tym nie stwierdzono znamienych różnic w częstości występowania zgonów między grupą chorych leczonych dapagliflozyną a pacjentami przyjmującymi placebo, RR = 3,00 (95% CI: 0,25; 36,31).

Tabela 63. Zgony

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | RR (95% CI)* |
|----------------------|----------------|-----------------|-----|------|-----------|---|------|-----------------------|
| | | N | n | % | N | n | % | |
| Bailey 2010 | 24 tyg. | 135 | 0 | 0,0% | 137 | 0 | 0,0% | - |
| Bailey 2013 | 102 tyg. | 135 | 0 | 0,0% | 137 | 1 | 0,7% | bd |
| Bolinder 2012 | 24 tyg. | 91 | 1** | 1,1% | 91 | 0 | 0,0% | 3,00 (0,25; 36,31);NS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

22. Działania niepożądane o szczególnym znaczeniu**22. 1 Zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg płciowych**

W obu analizowanych badaniach częstość występowania zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg płciowych była większa wśród pacjentów przyjmujących dapagliflozynę w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej (w badaniu *Bailey 2010* 9% vs 5%, a w próbie *Bolinder 2012* 3,3% vs 0%). Różnice te nie były jednak istotne statystycznie. Podobnie, znamienych różnic między analizowanymi grupami nie odnotowano w 102-tygodniowym okresie obserwacji w badaniu *Bolinder 2012a* – RR = 2,00 (95% CI: 0,27; 15,13). Natomiast w dłuższym okresie leczenia w próbie *Bailey 2010* (doniesienie konferencyjne *Bolinder 2012a*) zaobserwowano, że terapia dapagliflozyną wraz z metforminą istotnie, około 2,5-krotnie zwiększa ryzyko zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg płciowych niż monoterapia metforminą, RR = 2,46 (95% CI: 1,09; 5,64)

Tabela 64. Zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg płciowych

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | RR (95% CI)* |
|----------------------|----------------|-----------------|-----|-------|-----------|----|------|------------------------------|
| | | N | n | % | N | n | % | |
| Bailey 2010 | 24 tyg. | 135 | 12 | 9% | 137 | 7 | 5% | 1,74 (0,73; 4,18); NS |
| Bailey 2013 | 102 tyg. | 135 | 17 | 12,6% | 137 | 7 | 5,1% | 2,46 (1,09; 5,64); IS |
| Bolinder 2012 | 24 tyg. | 91 | 3** | 3,3% | 91 | 0 | 0,0% | 7,00 (0,67; 74,44);NS |
| | 102 tyg.^ | 91 | 2* | 2,2% | 91 | 1* | 1,1% | 2,00 (0,27; 15,13);NS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** zdarzenia raportowano częściej u kobiet niż mężczyzn, odpowiednio 4,8% vs 2,0%;

^^ dane z doniesienia konferencyjnego *Bolinder 2012a*;

22.2 Zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg moczowych

W badaniu *Bailey 2010* odsetek chorych ze zdarzeniami wskazującymi na zakażenie dróg moczowych był taki sam w obu analizowanych grupach i wynosił 8%. Odmienne w próbie *Bolinder 2012* częstość ocenianej grupy działań niepożądanych była większa u chorych stosujących dapagliflozynę w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do pacjentów leczonych tylko metforminą (6,6% vs 2,2%), ale różnice nie osiągnęły progu znamienności statystycznej. Warto zaznaczyć, że w dłuższym okresie obserwacji (102 tygodnie) badania *Bolinder 2012* nastąpił wzrost częstości omawianych działań niepożądanych w grupie placebo, tak, że była ona nieznacznie większa niż w grupie dapagliflozyny (odpowiednio 7,7% vs 6,6%), ale różnica między grupami dalej była nieistotna statystycznie. Również w badaniu *Bailey 2010* w czasie 102 tygodni obserwacji odnotowano wzrost częstości omawianych działań niepożądanych, dotyczył on jednak grupy dapagliflozyny, ale podobnie jak w badaniu *Bolinder 2012*, różnice między grupami pozostały niezamienne.

Tabela 65. Zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg moczowych

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | RR (95% CI)* |
|---------------|----------------|-----------------|-----|-------|-----------|----|------|---------------------------|
| | | N | n | % | N | n | % | |
| Bailey 2010 | 24 tyg. | 135 | 11 | 8% | 137 | 11 | 8% | 1,01 (0,46; 2,22); NS |
| Bailey 2010 | 102 tyg. | 135 | 18 | 13,3% | 137 | 11 | 8,0% | 1,66 (0,83; 3,35); NS |
| Bolinder 2012 | 24 tyg. | 91 | 6** | 6,6% | 91 | 2 | 2,2% | 3,00 (0,71; 12,79); NS |
| | 102 tyg.^^ | 91 | 6* | 6,6% | 91 | 7* | 7,7% | 0,86 (0,31; 2,35); NS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** zdarzenia raportowano częściej u kobiet niż mężczyzn, odpowiednio 11,9% vs 2,0%;

^^ dane z doniesienia konferencyjnego *Bolinder 2012a*;

22.3 Niedociśnienie tętnicze

W obu analizowanych badaniach zaobserwowano po jednym przypadku niedociśnienia tętniczego – w badaniu *Bailey 2010* odnotowano go w grupie pacjentów leczonych wyłącznie metforminą, a w badaniu *Bolinder 2012* w grupie chorych przyjmujących dapagliflozynę razem z metforminą. Różnice między grupami nie były jednak istotne statystycznie w żadnej z analizowanych prób klinicznych.

Tabela 66. Niedociśnienie tętnicze

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | RR (95% CI)* |
|---------------|----------------|-----------------|------|------|-----------|---|------|---------------------------|
| | | N | n | % | N | n | % | |
| Bailey 2010 | 24 tyg. | 135 | 0 | 0% | 137 | 1 | <1% | 0,34 (0,03; 4,08); NS |
| Bolinder 2012 | 24 tyg. | 91 | 1*** | 1,1% | 91 | 0 | 0,0% | 3,00 (0,25; 36,31); NS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w badaniu *Bailey 2010* w tej grupie uwzględniono również omdlenie;

*** działanie ustąpiło po leczeniu amlodypiną;

23. Zmiana ciśnienia tętniczego krwi w pozycji siedzącej i zmiana tętna

W oparciu o dane z badania *Bailey 2010* można stwierdzić, że stosowanie dapagliflozyny istotnie wpływa na obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w pozycji siedzącej w odniesieniu do grupy kontrolnej, MD = -4,9 mmHg (95% CI: -8,38; -1,42). W przypadku oceny rozkurczowego ciśnienia krwi różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Z kolei w badaniu *Bolinder 2012* ani w przypadku skurczowego, ani w przypadku rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowane różnice nie osiągnęły progu znamienności statystycznej (odpowiednio p = 0,0637 i p = 0,3458).

Na podstawie danych z badania *Bolinder 2012* można wnioskować, że w 24. tygodniu obserwacji różnica w częstotliwości tętna w grupie chorych leczonych dapagliflozyną a pacjentami przyjmującymi placebo nie osiągnęła progu znamienności statystycznej.

Tabela 67. Zmiana ciśnienia tętniczego krwi w pozycji siedzącej oraz zmiana tętna w 24. tygodniu próby

| Ciśnienie tętnicze | Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | MD (95% CI)* |
|--------------------|---------------|----------------|-----------------|--------------|---------------------|-----------|--------------|---------------------|----------------------------|
| | | | N | w.p. (SD) | Średnia zmiana (SD) | N | w.p. (SD) | Średnia zmiana (SD) | |
| Skurczowe [mmHg] | Bailey 2010 | 24 tyg. | 122 | 126,0 (15,9) | -5,1 (14,4*) | 119 | 127,7 (14,6) | -0,2 (13,1*) | -4,9 (-8,38; -1,42); IS |
| | Bolinder 2012 | 24 tyg. | 88 | 135,9 (bd.) | -2,7 (bd.) | 91 | 133,3 (bd.) | 0,1 (bd.) | -2,8 (-5,9; 0,2); p=0,0637 |
| Rozkurczowe [mmHg] | Bailey 2010 | 24 tyg. | 122 | 79,0 (10,2) | -1,8 (8,8*) | 119 | 80,9 (9,0) | -0,1 (7,6*) | -1,7 (-3,78; 0,38); NS |
| | Bolinder 2012 | 24 tyg. | 88 | 80,6 (bd.) | -0,7 (bd.) | 91 | 80,4 (bd.) | 0,3 (bd.) | -1,0 (-2,9; 1,0); p=0,3458 |
| - | Bolinder 2012 | 24 tyg. | 82 | 70,9 (10,0) | 0,2 (7,2*) | 85 | 71,9 (7,8) | 0,1 (8,3*) | -0, (-2,26; 2,46); NS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

W próbie *Bailey 2010*, u chorych, którzy mieli nieprawidłowe wartości ciśnienia krwi, w 24. tygodniu leczenia istotnie więcej pacjentów leczonych dapagliflozyną wraz z metforminą uzyskało prawidłowe wartości tego parametru, niż w grupie chorych leczonych samą metforminą (37,5% vs 8,8%). Oszacowana korzyść względna wskazuje na ponad 4-krotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania prawidłowego ciśnienia tętniczego krwi podczas leczenia dapagliflozyną niż w grupie kontrolnej, RB = 4,28 (95% CI: 1,80; 10,50).

Tabela 68. Liczba i odsetek chorych, którzy uzyskali prawidłową wartość ciśnienia krwi w 24. tygodniu badania

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | PBO + MET | | | RR (95% CI)* |
|-------------|----------------|-----------------|----|-------|-----------|---|------|-----------------------|
| | | N | n | % | N | n | % | |
| Bailey 2010 | 24 tyg. | 48 | 18 | 37,5% | 57 | 5 | 8,8% | 4,28 (1,80; 10,50) IS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

Dapagliflozyna versus pochodne sulfonilomocznika

Ocenę bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do terapii glipizydem, również podawanym z metforminą przedstawiono w próbie *Nauck 2011*. Ponadto do analizy włączono 3 doniesienia konferencyjne *Del Prato 2010*, *Langkilde 2012* i *Nauck 2011a*, które prezentują informacje o bezpieczeństwie w 2-letnim okresie obserwacji tego badania.

Analizę przeprowadzono w populacji chorych na cukrzycę typu 2, z nieodpowiednią kontrolą glikemii podczas wcześniejszej monoterapii metforminą lub metforminą i jednym innym OAD (w dawce wynoszącej maksymalnie połowę największej tolerowanej) przez ≥ 8 tygodni przed włączeniem do badania.

Ocena bezpieczeństwa wykonana została w grupie chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Uwzględniono w niej analizę częstości występowania działań niepożądanych, działań niepożądanych sugerujących zakażenie dróg płciowych oraz dróg moczowych (z ang. *reports suggestive of genital infection and of urinary tract infection*) i przyczyn przedwczesnego zakończenia leczenia, a także ocenę parametrów życiowych i laboratoryjnych oraz wyniki badań fizykalnych.

1. Jakiegokolwiek działania niepożądane

W obu analizowanych grupach z badania *Nauck 2011* częstość występowania jakiegokolwiek działań niepożądanych była podobna i wynosiła około 78%. Obliczenia przeprowadzone na podstawie wyjściowych danych wskazują na brak znamienych różnic w ryzyku występowania jakiegokolwiek działań niepożądanych, RR = 1,00 (95% CI: 0,93; 1,08).

Tabela 69. Jakiegokolwiek działania niepożądane

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | GLIP + MET | | | RR (95% CI)* |
|------------|----------------|-----------------|-----|-------|------------|-----|-------|-----------------------|
| | | N | n | % | N | n | % | |
| Nauck 2011 | 52 tyg. | 406 | 318 | 78,3% | 408 | 318 | 77,9% | 1,00 (0,93; 1,08); NS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

2. Jakiegokolwiek działania niepożądane związane z leczeniem

Zarówno, w grupie chorych leczonych dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą, jak i grupie pacjentów przyjmujących glipizyd i metforminę jakiegokolwiek działania niepożądane związane z prowadzonym leczeniem stwierdzono u około 27% chorych. Obliczone ryzyko względne wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem wyniosło 1,00 (95% CI: 0,80; 1,26) i nie było istotne statystycznie.

Tabela 70. Jakikolwiek działania niepożądane związane z leczeniem

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | GLIP + MET | | | RR (95% CI)* |
|------------|----------------|-----------------|-----|-------|------------|-----|-------|--------------------------|
| | | N | n | % | N | n | % | |
| Nauck 2011 | 52 tyg. | 406 | 110 | 27,1% | 408 | 110 | 27,0% | 1,00 (0,80; 1,26); NS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

3. Poważne działania niepożądane

W badaniu *Nauck 2011* poważne działania niepożądane występowały z podobną częstością w obu analizowanych grupach – dla dapagliflozyny wynosiła ona 8,6%, a dla glipizydu 11,3%. Obserwowane niewielkie różnice nie osiągnęły poziomu znamienności statystycznej, RR = 0,76 (95% CI: 0,50, 1,16).

Tabela 71. Poważne działania niepożądane

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | GLIP + MET | | | RR (95% CI)* |
|------------|----------------|-----------------|----|------|------------|----|-------|--------------------------|
| | | N | n | % | N | n | % | |
| Nauck 2011 | 52 tyg. | 406 | 35 | 8,6% | 408 | 46 | 11,3% | 0,76 (0,50; 1,16); NS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

4. Poważne działania niepożądane związane z leczeniem

Dane z badania *Nauck 2011* dowodzą braku znamiennych różnic między dapagliflozyną a glipizydem w ryzyku występowania poważnych działań niepożądanych związanych z prowadzonym leczeniem, RR = 1,51 (95% CI: 0,46; 4,94).

Tabela 72. Poważne działania niepożądane związane z leczeniem

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | GLIP + MET | | | RR (95% CI)* |
|------------|----------------|-----------------|-----|------|------------|-----|------|--------------------------|
| | | N | n | % | N | n | % | |
| Nauck 2011 | 52 tyg. | 406 | 6** | 1,5% | 408 | 4** | 1,0% | 1,51 (0,46; 4,94); NS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w grupie dapagliflozyny obejmowały one złożoną arytmie komorową, obniżenie wartości klirensu kreatyniny, ból w nadbrzuszu, rak gruczołu krokowego, zatorowość płucną i nasilenie choroby wiecowej, zaś w grupie glipizydu 3 przypadki hipoglikemii i odmiedniczkowe zapalenie nerek;

5. Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

W badaniu *Nauck 2011* przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych zaobserwowano u większego odsetka chorych w grupie dapagliflozyny podawanej z metforminą w porównaniu do skojarzenia glipizydu i metforminy, odpowiednio 9,1% vs 5,9%. Różnice te nie były jednak znamienne statystycznie, RR = 1,55 (95% CI: 0,95; 2,53).

Tabela 73. Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | GLIP + MET | | | RR (95% CI)* |
|------------|----------------|-----------------|------|------|------------|------|------|--------------------------|
| | | N | n | % | N | n | % | |
| Nauck 2011 | 52 tyg. | 406 | 37** | 9,1% | 408 | 24** | 5,9% | 1,55 (0,95; 2,53); NS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w badaniu podano, że najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do przedwczesnego zakończenia leczenia był obniżony klirens kreatyniny – w grupie dapagliflozyny częstość tego działania wynosiła 3,2%, a w grupie glipizydu 1,5%;

6. Zakończenie leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych

Przeprowadzone obliczenia wskazują na brak istotnych różnic w ocenie częstości zakończenia leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych pomiędzy chorymi leczonymi dapagliflozyną, a glipizydem (oba w skojarzeniu z metforminą) – RR = 1,13 (95% CI: 0,45; 2,81).

Tabela 74. Zakończenie leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | GLIP + MET | | | RR (95% CI)* |
|------------|----------------|-----------------|---|------|------------|---|------|--------------------------|
| | | N | N | % | N | n | % | |
| Nauck 2011 | 52 tyg. | 406 | 9 | 2,2% | 408 | 8 | 2,0% | 1,13 (0,45; 2,81); NS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

7. Zgony

W próbie *Nauck 2011* nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku wystąpienia zgonów między grupą chorych stosujących dapagliflozynę a chorymi leczonymi glipizydem, RR = 0,14 (95% CI: 0,01; 1,53).

Tabela 75. Zgony

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | GLIP + MET | | | RR (95% CI)* |
|------------|----------------|-----------------|---|------|------------|-----|------|-----------------------|
| | | N | N | % | N | n | % | |
| Nauck 2011 | 52 tyg. | 406 | 0 | 0,0% | 408 | 3** | 0,7% | 0,14 (0,01; 1,53); NS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** obejmowały: zawał krezki, zgon nagły i ostry zawał mięśnia sercowego;

8. Działania niepożądane o szczególnym znaczeniu

8.1 Zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg płciowych

Częstość występowania zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg płciowych była wyższa w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy glipizydu. Przeprowadzone obliczenia wskazują, że ryzyko wystąpienia opisywanych zdarzeń jest istotnie, około 4,5 razy większe w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy glipizydu, RR = 4,57 (95% CI: 2,45; 8,58). Otrzymana wartość NNH = 11 (95% CI: 8; 17) wskazuje, że leczenie 11 chorych dapagliflozyną zamiast glipizydem (oba w skojarzeniu z metforminą) przez 52 tygodnie może skutkować jednym dodatkowym przypadkiem zdarzenia wskazującego na zakażenie dróg płciowych. Podobnie w dłuższym okresie obserwacji (104 tygodnie) u chorych leczonych dapagliflozyną ryzyko wystąpienia omawianych zdarzeń było znamienne, około 5-krotnie większe niż w grupie kontrolnej, RR = 5,12 (95% CI: 2,60; 10,17).

Tabela 76. Zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg płciowych

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | GLIP + MET | | | RR (95% CI)* |
|------------|----------------|-----------------|------|---------|------------|----|--------|--------------------|
| | | N | N | % | N | n | % | |
| Nauck 2011 | 52 tyg. | 406 | 50 | 12,3% | 408 | 11 | 2,7% | 4,57 (2,45; 8,58); |
| | 102 tyg.** | 315 | 47*^ | 14,8%*^ | 309 | 9* | 2,9%^^ | 5,12 (2,60;10,17); |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** dane z doniesienia konferencyjnego *Del Prato 2010* i *Nauck 2011a*;

^ 3 chorych zakończyło leczenie z powodu zakażenia dróg płciowych podczas pierwszego roku leczenia; podczas drugiego roku terapii nie odnotowano przypadków zakończenia leczenia spowodowanych tym działaniem niepożądanym;

^^ zdarzenia te stwierdzono u 8% mężczyzn i 23,3% kobiet;

^^^ zdarzenia te stwierdzono u 0,4% mężczyzn i 5,9% kobiet.

8.2 Zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg moczowych

Przeprowadzone obliczenia wskazują, że ryzyko wystąpienia zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg moczowych jest znamienne, około 2 razy większe w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy glipizydu, RR = 1,70 (95% CI: 1,07; 2,70). W 104. tygodniu próby częstość występowania analizowanych działań niepożądanych wzrosła o około 3% w gru-pach obu interwencji – różnice między dapagliflozyną a glipizydem utraciły jednak istotność statystyczną.

Tabela 77. Zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg moczowych

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | GLIP + MET | | | RR (95% CI)* |
|------------|----------------|-----------------|------|-------|------------|------|------|-----------------------|
| | | N | N | % | N | n | % | |
| Nauck 2011 | 52 tyg. | 406 | 44 | 10,8% | 408 | 26 | 6,4% | 1,70 (1,07; 2,70); IS |
| | 102 tyg.** | 315 | 43*^ | 1,5% | 309 | 28*^ | 9,1% | 1,51 (0,97; 2,36); NS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** dane z doniesienia konferencyjnego *Del Prato 2010* i *Nauck 2011a*;

^ w każdej z grup leczenie z powodu zakażenia dróg moczowych podczas pierwszego roku terapii zakończył 1 chory; podczas drugiego roku terapii nie odnotowano przypadków zakończenia leczenia spowodowanych tym działaniem niepożądanym;

8.3 Niedociśnienie tętnicze, odwodnienia lub hipowolemia

Oszacowane ryzyko względne występowania niedociśnienia tętniczego, odwodnienia lub hipowolemii pomiędzy terapią dapagliflozyną a glipizydem wynosiło RR = 2,01 (95% CI: 0,55; 7,29) i był to wynik nieistotny statystycznie.

Tabela 78. Niedociśnienie tętnicze, odwodnienia lub hipowolemia

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | GLIP + MET | | | RR (95% CI)* |
|------------|----------------|-----------------|-----|------|------------|-----|------|-----------------------|
| | | N | N | % | N | n | % | |
| Nauck 2011 | 52 tyg. | 406 | 6** | 1,5% | 408 | 3** | 0,7% | 2,01 (0,55; 7,29); NS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** żadne z obserwowanych działań nie zostało ocenione jako ciężkie i nie doprowadziło do przedwczesnego zakończenia leczenia;

8.4 Upośledzenie czynności lub niewydolność nerek

Dane z badania *Nauck 2011* dowodzą, że ryzyko występowania upośledzenia czynności lub niewydolności nerek nie różni się znamienne pomiędzy terapią dapagliflozyną a glipizydem, RR = 1,72 (95% CI: 0,91; 3,25).

Tabela 79. Upośledzenie czynności lub niewydolność nerek

| Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | GLIP + MET | | | RR (95% CI)* |
|------------|----------------|-----------------|----|------|------------|----|------|-----------------------|
| | | N | n | % | N | n | % | |
| Nauck 2011 | 52 tyg. | 406 | 24 | 5,9% | 408 | 14 | 3,4% | 1,72 (0,91; 3,25); NS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych

9. Zmiana ciśnienia tętniczego krwi i zmiana tętna w pozycji siedzącej

Zarówno w przypadku skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia krwi, odnotowano, że stosowanie dapagliflozyny przez 52 tygodnie istotnie wpływa na ich obniżenie w porównaniu do leczenia glipizydem, odpowiednio MD = -5,0 mmHg (95% CI: -6,7; -3,4) i MD = -1,2 mmHg (95% CI: -2,3; -0,2).

W oparciu o dane z badania *Nauck 2011* można wnioskować, że stosowanie dapagliflozyny nie wpływa znamienne na obniżenie częstotliwości tętna serca mierzonego w pozycji siedzącej w odniesieniu do grupy kontrolnej, MD = -0,4 (95% CI: -1,79; 0,99).

Tabela 80. Zmiana ciśnienia tętniczego krwi w pozycji siedzącej oraz zmiana tętna w 24. tygodniu próby

| Ciśnienie tętnicze | Badanie | Okres leczenia | DAPA10 mg + MET | | | GLIP + MET | | | MD (95% CI)* |
|---|------------|----------------|-----------------|-------------|---------------------|------------|-------------|---------------------|------------------------|
| | | | N | w.p. (SD) | Średnia zmiana (SD) | N | w.p. (SD) | Średnia zmiana (SD) | |
| Zmiana ciśnienia tętniczego krwi | | | | | | | | | |
| Skurczowe [mmHg] | Nauck 2011 | 52 tyg. | 400 | 132,8 (bd.) | -4,3 (1,16**) | 401 | 133,8 (bd.) | 0,8 (1,15**) | -5,0 (-6,7; -3,4); IS |
| | | 104 tyg.*** | bd | bd | -2,7 (-4,2; -1,2^) | Bd | bd | 1,2 (-0,4; 2,8^) | -1,5*^^ |
| Rozkurczowe [mmHg] | Nauck 2011 | 52 tyg. | 400 | 80,6 (bd.) | -1,6 (0,67*) | 401 | 80,6 (bd.) | -0,4 (0,69*) | -1,2 (-2,3; -0,2); IS |
| Zmiana tętna | | | | | | | | | |
| - | Nauck 2011 | 52 tyg. | 406 | 74,1 (10,9) | -0,1 (10,07*) | 408 | 73,7 (10,3) | 0,3 (10,10*) | -0,4 (-1,79; 0,99); NS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych; g

** odczytano z wykresu i obliczono na podstawie dostępnych danych;

*** dane z doniesienia konferencyjnego Del Prato 2010;

^ 95% CI;

^^ brak danych o liczebności grup uniemożliwił ocenę istotności statystycznej tej różnicy;

10. Poszczególne działania niepożądane

Ryzyko wystąpienia większości AEs odnotowanych w badaniu *Nauck 2011* nie różniło się znamienne statystycznie w grupie dapagliflozyny w porównaniu z glipizydem. Jedynie w przypadku zakażenia dróg moczowych, obniżenia klirensu kreatyniny oraz kandydozy sromu i pochwy ryzyko wystąpienia tych działań niepożądanych było istotnie, od 2% do 7% wyższe u chorych stosujących dapagliflozynę jako terapię dodaną do metforminy w porównaniu z glipizydem, również w skojarzeniu z metforminą, odpowiednio RR = 1,77 (95% CI: 1,003; 3,143), RR = 2,44 (95% CI: 1,05; 5,68) i RR = 7,03 (95% CI: 1,80; 27,63). Na podstawie wartości wskaźnika NNH równego 32 (95% CI: 16; 6114), 41 (95% CI: 20; 636) i 34 (95% CI: 19; 83) można stwierdzić, że zastosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą odpowiednio u 32, 41 i 34 chorych zamiast glipizydu wraz z metforminą przez 52 tygodnie skutkować będzie jednym dodatkowym przypadkiem odpowiednio zakażenia dróg moczowych, obniżenia klirensu kreatyniny lub kandydozy sromu i pochwy. Z kolei w przypadku zawrotów głowy ryzyko było istotnie, o około 60% niższe w grupie dapagliflozyny w porównaniu do glipizydu, RR = 0,41 (95% CI: 0,23; 0,72). Podanie 19 pacjentom

dapagliflozyny i metforminy zamiast glipizydu i metforminy przez 52 tygodnie prowadzić będzie do uniknięcia jednego dodatkowego przypadku zawrotów głowy, NNT = 19 (95% Ci: 12; 49).

Tabela 81. Najczęstsze działania niepożądane w 52 tygodniu- badanie Nauck 2011

| AEs ¹ | DAPA10 mg + MET | | | GLIP + MET | | | RR (95% CI)* |
|------------------------------------|-----------------|----|-------|------------|----|-------|-------------------------------|
| | N | n | % | N | n | % | |
| Zapalenie śluzówki nosa i gardła | 406 | 43 | 10,6% | 408 | 61 | 15,0% | 0,71 (0,49; 1,02); NS |
| Nadciśnienie tętnicze | 406 | 30 | 7,4% | 408 | 35 | 8,6% | 0,86 (0,54; 1,37); NS |
| Grypa | 406 | 30 | 7,4% | 408 | 30 | 7,4% | 1,00 (0,62; 1,63); NS |
| Zakażenie dróg moczowych | 406 | 30 | 7,4% | 408 | 17 | 4,2% | 1,77 (1,003; 3,143) IS |
| Zakażenie górnych dróg oddechowych | 406 | 24 | 5,9% | 408 | 31 | 7,6% | 0,78 (0,47; 1,29); NS |
| Ból głowy | 406 | 21 | 5,2% | 408 | 17 | 4,2% | 1,24 (0,67; 2,30); NS |
| Ból pleców | 406 | 19 | 4,7% | 408 | 20 | 4,9% | 0,95 (0,52; 1,75); NS |
| Zapalenie oskrzeli | 406 | 19 | 4,7% | 408 | 14 | 3,4% | 1,36 (0,70; 2,65); NS |
| Biegunka | 406 | 19 | 4,7% | 408 | 26 | 6,4% | 0,73 (0,42; 1,29); NS |
| Obniżenie klirensu kreatyniny | 406 | 17 | 4,2% | 408 | 7 | 1,7% | 2,44 (1,05; 5,68); IS |
| Kaszel | 406 | 15 | 3,7% | 408 | 20 | 4,9% | 0,75 (0,40; 1,43); NS |
| Zawroty głowy | 406 | 15 | 3,7% | 408 | 37 | 9,1% | 0,41 (0,23; 0,72); IS |
| Nieżyt żołądka i jelit | 406 | 14 | 3,4% | 408 | 14 | 3,4% | 1,00 (0,49; 2,05); NS |
| Nudności | 406 | 14 | 3,4% | 408 | 15 | 3,7% | 0,94 (0,47; 1,89); NS |
| Kandydoza sromu i pochwy | 406 | 14 | 3,4% | 408 | 2 | 0,5% | 7,03 (1,80; 27,63); IS |
| Ból stawów | 406 | 11 | 2,7% | 408 | 21 | 5,1% | 0,53 (0,26; 1,06); NS |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 występujące u . 3% chorych w którejkolwiek z grup (również tych nie opisywanych w raporcie);

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Forxiga®

We wstępnie zdefiniowanej sumarycznej analizie 12 badań klinicznych kontrolowanych placebo, 1193 ochotników stosowało dapagliflozynę w dawce 10 mg, a 1393 stosowało placebo. Całkowita częstość występowania działań niepożądanych (leczenie krótkotrwałe) u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg była taka sama jak w grupie placebo. Kilka działań niepożądanych spowodowało przerwanie terapii, a ich odsetek był podobny wśród badanych grup.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii dapagliflozyną w dawce 10 mg to: zwiększone stężenie kreatyniny we krwi (0,4%), zakażenia układu moczowego (0,3%), nudności (0,2%), zawroty głowy (0,2%), i wysypka (0,2%). U jednego ochotnika otrzymującego dapagliflozynę wystąpiło działanie niepożądane dotyczące wątroby, zdiagnozowane jako polekowe zapalenie wątroby i (lub) autoimmunologiczne zapalenie wątroby.

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym była hipoglikemia, która zależała od rodzaju stosowanej w każdym badaniu terapii podstawowej. Częstość występowania niegroźnej hipoglikemii była zbliżona w badanych grupach, w tym w grupie placebo, z wyjątkiem badań dotyczących terapii skojarzonej, dodaniu do istniejącej terapii sulfonilomocznikiem (SU) lub insuliną. Przypadki hipoglikemii obserwowano częściej w przypadku terapii skojarzonych z sulfonilomocznikiem i insuliną.

Poniższe działania niepożądane zostały zgłoszone podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo. Żadne z nich nie było zależne od dawki. Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania i systematyką układową (SOC). Częstość występowania została zdefiniowana zgodnie z poniższym schematem: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 82. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo^a

| Układy i narządy | Bardzo często | Często* | Niezbyt często** |
|---|--|---|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i powiązane zakażenia narządów płciowych ^b zakażenia układu moczowego ^b | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania z SU lub insuliną) ^b | | niedobór płynów ^b , nadmierne pragnienie |
| Zaburzenia żołądka i jelit | | | zaparcia |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | | nadmierna potliwość |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | ból pleców | |
| Zaburzenia nerek i układu moczowego | | dysuria wielomocz ^d | nykturia |
| Badania laboratoryjne | | dyslipidemia ^f zwiększony hematokryt ^g | zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi zwiększenie stężenia mocznika we krwi |

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

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

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

^d Wielomocz dotyczy następujących określeń: częstomocz, wielomocz, zwiększone wydalanie moczu.

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

^f Średnie zmiany procentowe, w stosunku do wartości wyjściowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. placebo, wynosiły: całkowity cholesterol 1,4% vs. -0,4%; frakcja HDL cholesterolu 5,5% vs. 3,8%; frakcja LDL cholesterolu 2,7% vs. -1,9%; trójglicerydy -5,4% vs. -0,7%.

^g Średnie zmiany wartości hematokrytu w stosunku do wartości wyjściowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg wynosiły 2,15% w stosunku do -0,40% w grupie placebo.

* zgłaszano u $\geq 2\%$ pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i $\geq 1\%$ częściej niż w grupie placebo.

**zgłaszano u $\geq 0,2\%$ ochotników i o $\geq 1\%$ częściej i co najmniej 3 ochotników więcej leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg bez względu na ochronę glikemiczną w porównaniu z placebo.

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia

Częstość występowania hipoglikemii zależy od rodzaju terapii podstawowej stosowanej w każdej z grup. Częstość występowania zdarzeń lekkiej hipoglikemii była podobna (< 4%) pomiędzy grupami leczonych pacjentów, z uwzględnieniem grupy placebo. We wszystkich badaniach klinicznych zdarzenia ciężkiej hipoglikemii występowały niezbyt często, a częstość ta była porównywalna we wszystkich grupach leczonych pacjentów, z uwzględnieniem grupy placebo. Częstość występowania 9 hipoglikemii była większa w badaniach klinicznych, w których dodatkowo podawano sulfonilomocznik lub insulinę.

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo glimepiryd, częściej obserwowano lekką hipoglikemię w grupie pacjentów stosujących glimepiryd z dapagliflozyną w dawce 10 mg (6.0 %), niż w grupie pacjentów stosujących glimepiryd z placebo (2,1 %).

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo insulinę, częściej obserwowano zdarzenia lekkiej hipoglikemii w grupie pacjentów stosujących insulinę z dapagliflozyną w dawce 10 mg (40.3 %), niż w grupie pacjentów stosujących insulinę z placebo (34,0 %).

Niedobór płynów

Reakcje związane z niedoborem płynów (w tym, odwodnienie, hipowolemia lub hipotensja) zgłaszano u 0,8% osobników stosujących 10 mg dapagliflozyny i u 0,4% u pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie działania niepożądane związane z niedoborem płynów wystąpiły u < 0,2% pacjentów i były zrównoważone w obydwu grupach, z dapagliflozyną i z placebo.

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

Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i powiązane zakażenia narządów płciowych zgłaszano u 4,8% ochotników stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i u 0,9% ochotników stosujących placebo. Większość zdarzeń miało nasilenie łagodne do umiarkowanego, a pacjenci reagowali na rozpoczęte standardowe leczenie i rzadko dochodziło do przerwania stosowania dapagliflozyny. Zakażenia zgłaszano częściej u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio 9.7% i 3.4% dla dapagliflozyny i placebo), a osobnicy, którzy mieli podobne zakażenia w wywiadzie, częściej ulegali zakażeniom nawracającym.

Zakażenia układu moczowego

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

Parathormon (PTH)

Obserwowano niewielki wzrost stężenia parathormonu w surowicy, przy czym wzrost stężenia był większy u pacjentów z większą wartością wyjściową parathormonu. Po rocznym leczeniu pacjentów z normalną lub łagodnie zaburzoną czynnością nerek, pomiary gęstości kości nie wykazały utraty masy.

Nowotwory złośliwe

W badaniach klinicznych, ogólny odsetek pacjentów z nowotworami złośliwymi lub nowotworami o nieokreślonej złośliwości był zbliżony wśród leczonych dapagliflozyną (1,47%) i placebo lub lekiem porównawczym (1,35%), a w badaniach na zwierzętach nie obserwowano objawów działania rakotwórczego lub mutagennego. Rozważając przypadki nowotworów występujących w różnych narządach, ryzyko względne związane z dapagliflozyną przekroczyło 1 dla niektórych nowotworów (guzy pęcherza moczowego, prostaty, piersi) i było poniżej 1 dla innych (np. nowotwory krwi i układu chłonnego, jajnika, nerki), co nie wpłynęło na ogólny wzrost ryzyka wystąpienia nowotworu związanego z przyjmowaniem dapagliflozyny.

Zwiększone lub zmniejszone ryzyko nie było znamienne statystycznie w żadnym z narządów. Ze względu na brak stwierdzanego rakotwórczego działania w badaniach nieklinicznych, jak również krótki czas, który występował między pierwszą ekspozycją na lek a zdiagnozowaniem nowotworów, związek przyczynowo skutkowy jest mało prawdopodobny. Stwierdzana numeryczna przewaga nowotworów piersi, pęcherza moczowego i prostaty musi być interpretowana z ostrożnością, dlatego badania nad tym zagadnieniem będą kontynuowane po wprowadzeniu do obrotu.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Skuteczność dapagliflozyny zależy od czynności nerek, dlatego u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek jej skuteczność jest zmniejszona, a u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek skuteczność leku jest znikoma. Produkt leczniczy Forxiga nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z umiarkowaną do ostrej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny [CrCl] < 60 ml/min lub oszacowany stopień filtracji kłębuszkowej [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m²).

Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

W tej grupie działania niepożądane związane z zaburzeniami czynności nerek lub ich niewydolnością wystąpiły u 2,5 % pacjentów leczonych dapagliflozyną i u 1,1% pacjentów przyjmujących placebo. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym było zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. W większości przypadków te działania niepożądane były przemijające i odwracalne. U pacjentów w wieku ≥ 65 lat najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym dotyczącym niedoboru płynów był spadek ciśnienia krwi; dotyczyło to 1,5% pacjentów leczonych dapagliflozyną i 0,4% pacjentów przyjmujących placebo.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie danych z URPL, FDA i EMA

W celu pełnej oceny bezpieczeństwa dapagliflozyny przeszukano strony Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Na stronie internetowej **Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych** nie odnaleziono ostrzeżeń ani komunikatów dotyczących stosowania dapagliflozyny.

Informacje odnalezione przez podmiot odpowiedzialny na stronie FDA:

„Na stronach internetowych **Food and Drug Administration** podano informację, że profil bezpieczeństwa dapagliflozyny podawanej w dobowej dawce 2,5 mg, 5 mg lub 10 mg w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipoglikemizującymi w dotychczasowych badaniach klinicznych, wynikał z mechanizmu działania leku oraz był związany z diurezą i glukozurią”.

„W badaniach klinicznych u chorych otrzymujących dapagliflozynę w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą lub pioglitazonem w porównaniu do kontroli placebo nie odnotowano większego ryzyka wystąpienia hipoglikemii. Ryzyko wystąpienia hipoglikemii było zwiększone w przypadku stosowania dapagliflozyny w skojarzeniu z glipizydem lub insuliną. Ponadto u chorych leczonych dapagliflozyną, prawdopodobnie z powodu podwyższonego stężenia glukozy w wydalonym moczu, obserwowano niewielkie zwiększenie częstości występowania zakażeń dróg moczowych i narządów płciowych (takich jak zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołędzi prącia i innych podobnych zakażeń, z wyjątkiem zakażeń przenoszonych drogą płciową). Większość przypadków zakażeń miała łagodne lub umiarkowane nasilenie i była skutecznie kontrolowana za pomocą powszechnie stosowanych antybiotyków (bez konieczności przerywania leczenia dapagliflozyną). Zakażenia dróg moczowych oraz zapalenie sromu i pochwy rzadko prowadziły do przerwania leczenia (u 0,2% vs 0,1% chorych, odpowiednio z grup dapagliflozyny i kontrolnych). Obserwowano również rzadkie przypadki odmiedniczkowego zapalenia nerek (0,1% vs 0,2%). Ogółem w badaniach klinicznych większość zakażeń dróg moczowych była wywołana powszechnymi w populacji generalnej bakteriami *Escherichia coli* i *Klebsiella*. Dodatkowo u chorych otrzymujących dapagliflozynę obserwowano umiarkowane zmniejszenie ciśnienia skurczowego krwi, natomiast nie odnotowano zwiększenia częstości występowania ortostatycznego niedociśnienia tętniczego. Ogółem pacjenci otrzymujący ten lek w porównaniu do chorych otrzymujących placebo częściej raportowali obecność zmian hemodynamicznych (związanych z niedoborem płynów), najczęściej niedociśnienie tętnicze krwi. W badaniach klinicznych nie zaobserwowano znaczącego wpływu dapagliflozyny na wartości estymowanego współczynnika przesączania komórkowego (eGFR, z ang. *estimated glomerular filtration rate*) zarówno u chorych z prawidłową czynnością nerek, jak i z lekkim jej upośledzeniem. Dodatkowo stosowanie leku

zgodnie z zaleceniami nie powodowało zwiększonego (w porównaniu do komparatorów) ryzyka wystąpienia złamao kości. (po roku obserwacji nie odnotowano zmian w gęstości mineralnej kości pacjentów otrzymujących dapagliflozynę w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo). Jednakże ryzyko złamao kości występowało u chorych z bardziej zaawansowanymi stadiami upośledzenia czynności nerek (tj. eGFR ≥ 30 i < 45 ml/min./1,73 m²), przy czym stosowanie dapagliflozyny nie jest wskazane w tej populacji (FDA 2011).

„Innymi działaniami niepożądanymi, obserwowanym w badaniach klinicznych dotyczących dapagliflozyny, były nowotwory, zaburzenia czynności wątroby i incydenty sercowo-naczyniowe. U chorych leczonych dapagliflozyną odnotowano większą w porównaniu do pacjentów z grup placebo częstość występowania raka piersi (odpowiednio 0,4% vs 0,09%) oraz raka pęcherza moczowego (0,3% vs 0,05%), ale bez istotnych statystycznie różnic w częstości występowania nowotworów ogółem (1,4% vs 1,3%)”.

„W badaniach klinicznych nie zaobserwowano bezpośredniego związku między leczeniem dapagliflozyną a występowaniem toksyczności wątroby, ostrych polekowych uszkodzeń wątroby (z ang. *severe drug-induced liver injury*) lub zaburzeń wyników testów czynności tego narządu. U 5 chorych przyjmujących dapagliflozynę stwierdzono aktywność enzymów ALT lub AST $> 3 \times$ GGN, której towarzyszyło zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej $> 2 \times$ GGN. W przypadku 2 chorych możliwą przyczyną po-wyższych zaburzeń mogło być polekowe zapalenie wątroby, prawdopodobnie związane z przyjmowaniem dapagliflozyny. Związek ten nie został jednoznacznie potwierdzony z uwagi na rozpoznanie różnicowe autoimmunologicznego zapalenia wątroby. W badaniach klinicznych nie wykazano, aby terapia dapagliflozyną zwiększała ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych”.

„Według opinii Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) z dnia 19 lipca 2011 roku wyniki dotychczasowych prób klinicznych nie są wystarczające do jednoznacznej oceny profilu bezpieczeństwa dapagliflozyny stosowanej jako terapia dodana do diety i aktywności fizycznej u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemicznej, głównie z powodu zwiększonej częstości występowania nowotworów piersi i pęcherza moczowego oraz ryzyka wystąpienia toksyczności wątroby. Dodatkowo z uwagi na zwiększoną częstość występowania zakażeń narządów płciowych i dróg moczowych i z powodu braku danych dotyczących efektywności stosowania dapagliflozyny w populacjach chorych z ograniczoną czynnością wątroby lub łagodnym do umiarkowanego upośledzeniem czynności nerek i u chorych w podeszłym wieku, konieczne są kolejne próby kliniczne oceniające bezpieczeństwo leku w dłuższym okresie obserwacji”.

Według FDA (Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research - Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee – głosowanie z dn. 19 lipca 2011)

Większość członków Rady (9 z 15) zgodziła się, że dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leku nie są wystarczające do zatwierdzenia stosowania dapagliflozyny jako terapia dodanej do diety i aktywności fizycznej w celu poprawy kontroli glikemicznej u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2.

Zwrócono uwagę na zwiększony odsetek nowotworów piersi i pęcherza oraz na potencjalne ryzyko wystąpienia toksyczności wątroby w grupie leczonej dapagliflozyną. Rekomendowano zebranie danych dotyczących bezpieczeństwa w populacji chorych z ograniczoną czynnością wątroby lub łagodnym do umiarkowanego upośledzeniem czynności nerek i u chorych w podeszłym wieku.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Dapagliflozyna vs placebo (w skojarzeniu z metforminą)

Do analizy włączono 2 RCT III fazy, z podwójnym zaślepieniem, porównujące dapagliflozynę dodaną do metforminy z placebo i metforminą, u pacjentów z cukrzycą typu 2 z brakiem kontroli glikemii w czasie monoterapii metforminą – Bailey 2010, Bailey 2013 i Bolinder 2012. Są to badania typu superiority, z okresem obserwacji od 24 tygodni do 78 lub 102 tygodni w fazie dodatkowej, odpowiednio w badaniu Bolinder 2012 i Bailey 2013.

Skuteczność - wyniki istotne statystycznie:

- **Zmiany zawartości hemoglobiny glikowanej (HbA1c).** Zastosowanie dapagliflozyny jako terapii dodanej do metforminy w okresie 24 tygodni skutkuje znamienne większą niż w grupie kontrolnej redukcją zawartości HbA1c. Wyniki z dłuższego okresu obserwacji badania *Bolinder 2012* (dla 50 i 102 tygodni) potwierdzają te wnioski.
- **Chorzy z zawartością HbA1c < 7%.** Korzyść względna obliczona na podstawie danych z badania *Bailey 2010* (24 tygodnie leczenia), wskazuje, że prawdopodobieństwo uzyskania kontroli glikemii na poziomie < 7% było o 78% wyższe w trakcie leczenia dapagliflozyną dodaną do terapii metforminą niż w przypadku stosowania samej metforminy przez 24 tygodnie.
- **Chorzy z zawartością HbA1c < 6,5% w 24. tygodniu leczenia.** Częstość uzyskiwania zawartości HbA1c ≤ 6,5% podczas 24 tygodni obserwacji próby *Bailey 2010* była około dwukrotnie większa w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy kontrolnej.
- **Zmiany stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG).** Dapagliflozyna w skojarzeniu z metforminą podczas 24 tygodni leczenia znamienne obniża średnie stężenie glukozy na czczo o około 17 mg/dl (0,94 mmol/l) w porównaniu do terapii placebo i metforminą. W 102. tygodniu obserwacji w badaniu *Bolinder 2012* także stwierdzono znamienne różnice między dapagliflozyną a placebo.
- **Zmiana masy ciała.** W obu analizowanych próbach w grupie chorych stosujących dapagliflozynę i metforminę zmniejszenie masy ciała wynosiło około 3 kg, natomiast w grupie chorych leczonych tylko metforminą blisko 1 kg – obserwowane różnice były znamienne statystycznie ($p < 0,0001$).
- **Odsetek chorych z redukcją masy ciała ≥ 5%.** Dane z badania *Bolinder 2012* wskazują, że prawdopodobieństwo uzyskania redukcji masy ciała większej lub równej 5% jest znamienne, około 7-krotnie większe podczas terapii dapagliflozyną dodaną do metforminy w porównaniu do monoterapii metforminą z placebo,
- **Zmiana obwodu talii.** W obu analizowanych badaniach średnia zmiana obwodu w talii podczas stosowania dapagliflozyny wyniosła około 2,5 cm. W grupach kontrolnych zmiana ta była mniejsza, wynosiła około 1 cm. Obserwowane różnice były istotne statystycznie w badaniu *Bolinder 2012* ($p = 0,0143$), zaś w próbie *Bailey 2010* nie osiągnęły progu znamienności statystycznej.
- **Zmiana całkowitej masy tkanki tłuszczowej.** Wyniki próby *Bolinder 2012* wskazują, że stosowanie przez 24 tygodnie dapagliflozyny i metforminy redukuje całkowitą masę tkanki tłuszczowej znamienne skuteczniej niż podawanie placebo i metforminy
- **Zmiana całkowitej masy tkanki beztłuszczowej.** Redukcja masy tkanki beztłuszczowej była w badaniu *Bolinder 2012* znamienne większa podczas leczenia dapagliflozyną i metforminą w porównaniu do monoterapii metforminą,
- **Zakończenie leczenia z powodu braku kontroli glikemii.** Dane dla 102-tygodniowego okresu obserwacji dla badania *Bolinder 2012* dowodzą, że dapagliflozyna w skojarzeniu z metforminą istotnie, o prawie 60% redukuje ryzyko konieczności wdrożenia leczenia ratunkowego lub przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu złej kontroli glikemii,

Skuteczność - wyniki nieistotne statystycznie:

- **Hipoglikemia.** Zarówno dla krótszego (24 tygodnie), jak i dłuższego okresu obserwacji (102 tygodnie) nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania hipoglikemii u chorych leczonych dapagliflozyną dodaną do metforminy, a grupą kontrolną otrzymującą metforminę i placebo (*Bailey 2010* i *Bolinder 2012*).
- **Gęstość mineralna kości.** Nie odnotowano znamiennych różnic we wpływie badanych leków (dapagliflozyna i metformina vs metformina) na całkowitą gęstość mineralną kości po 24. tygodniach obserwacji.
- **Jakość życia.** Zarówno w przypadku oceny wskaźnika jakości życia EQ-5D, jak i EQ-5D VAS, w próbie *Bolinder 2012* nie zaobserwowano istotnych różnic między analizowanymi schematami leczenia.

Bezpieczeństwo:

- Zarówno w przypadku jakichkolwiek działań niepożądanych, jak i poważnych (*serious*) działań niepożądanych, nie stwierdzono istotnych różnic między dapagliflozyną i metforminą a placebo i metforminą w okresie 24 tygodni obserwacji. W dłuższym okresie obserwacji w badaniu *Bolinder 2012*

- (102 tygodnie) częstość jakichkolwiek działań niepożądanych w obu analizowanych grupach wzrosła około dwukrotnie, ale różnice między analizowanymi grupami nadal nie osiągnęły istotności statystycznej.
- Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych było rzadkie i występowało z częstością mniejszą niż 5%. Również ryzyko występowania jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z prowadzoną terapią w czasie 24 tygodni było podobne między grupami,
 - W trakcie badania *Bailey 2010* nie zaobserwowano zgonów, z kolei w próbie *Bolinder 2012* odnotowano jeden zgon w grupie dapagliflozyny.
 - Zaobserwowano, że podczas stosowania dapagliflozyny ryzyko występowania kaszlu jest znamienne mniejsze niż podczas leczenia placebo.
 - **Zaobserwowano, że istotnie większe ryzyko występowania w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do monoterapii placebo z metforminą występuje dla zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg płciowych w 102-tygodniowym okresie obserwacji. Częstość występowania zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg płciowych w 24-tygodniowym okresie obserwacji (metaanaliza), jak również zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg moczowych i niedociśnienia tętniczego nie była znamienne różna między analizowanymi grupami.**
 - W oparciu o dane z badania *Bailey 2010* można stwierdzić, że stosowanie dapagliflozyny istotnie wpływa na obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w pozycji siedzącej w odniesieniu do grupy kontrolnej, MD = -4,9 mmHg (95% CI: -8,38; -1,42). W przypadku oceny rozkurczowego ciśnienia krwi różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Z kolei w badaniu *Bolinder 2012* ani w przypadku skurczowego, ani w przypadku rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowane różnice nie osiągnęły progu znamienności statystycznej (odpowiednio p = 0,0637 i p = 0,3458).
 - Na podstawie danych z badania *Bolinder 2012* można wnioskować, że w 24. tygodniu obserwacji różnica w częstotliwości tętna w grupie chorych leczonych dapagliflozyną a pacjentami przyjmującymi placebo nie osiągnęła progu znamienności statystycznej

Dapagliflozyna vs pochodne sulfonilomocznika [glipizyd] (w skojarzeniu z metforminą)

Do analizy włączono 1 RCT III fazy z podwójnym zaślepieniem, porównujące dapagliflozynę dodaną do metforminy z pochodną sulfonilomocznika (glipizydem) i metforminą, u chorych z cukrzycą typu 2, u których monoterapia metforminą nie zapewniała odpowiedniej kontroli glikemii – *Nauck 2011*. Do analizy włączono również 3 doniesienia konferencyjne Del Prato 2010, Langkilde 2012 i Nauck 2011a, w których zawarto wyniki dla dłuższego okresu obserwacji (104 tygodni). Jest to badanie typu non-inferiority.

Skuteczność - wyniki istotne statystycznie:

- **Zmiany zawartości hemoglobiny glikowanej (HbA1c).** W dłuższym okresie obserwacji (104 tygodnie) wykazano, że dapagliflozyna istotnie skuteczniej niż glipizyd redukuje zawartość HbA1c. Wynik na podstawie abstraktu konferencyjnego.
- **Chorzy z zawartością HbA1c < 6,5% w 24. tygodniu leczenia.** Odsetek chorych z zawartością HbA1c ≤ 6,5% w 52. tygodniu próby był mniejszy w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą w odniesieniu do glipizydu w skojarzeniu z metforminą – różnice między grupami były znamienne statystycznie,
- **Hipoglikemia.** W grupie dapagliflozyny częstość zdarzeń hipoglikemii była przeszło 10-krotnie mniejsza niż w grupie glipizydu. Podobne obserwacje poczyniono również dla dłuższego okresu obserwacji, gdzie odsetki te wynosiły 4,2% w grupie dapagliflozyny i 45,8% w grupie glipizydu. Obliczone ryzyko względne dla obu okresów wskazuje, że w grupie dapagliflozyny ryzyko wystąpienia hipoglikemii jest o 91% mniejsze niż w przypadku leczenia glipizydem, dla obu okresów obserwacji
- **Zmiana masy ciała.** Po 52 tygodniach leczenia w grupie dapagliflozyny nastąpiła redukcja masy ciała, natomiast w grupie glipizydu jej wzrost – różnica między grupami była istotna statystycznie i wskazuje na korzystny wpływ dapagliflozyny na redukcję masy ciała u chorych z cukrzycą typu 2, Podobnie dla oceny w 104. tygodniu próby odnotowano, że dapagliflozyna zwiększała redukcję masy ciała, podczas gdy w grupie glipizydu odnotowano wzrost masy ciała – różnica między grupami pozostała znamienna statystycznie,
- **Odsetek chorych z redukcją masy ciała ≥ 5%.** Zarówno po 52, jak i 104 tygodniach leczenia prawdopodobieństwo uzyskania redukcji masy ciała większej lub równej 5% jest istotnie, odpowiednio około 13- i 8-krotnie większe w trakcie leczenia dapagliflozyną dodaną do metforminy w porównaniu do skojarzenia glipizydu i metforminy
- **Zmiana obwodu talii.** Średnia zmiana obwodu w talii podczas stosowania dapagliflozyny wynosiła -2,33 cm, natomiast podczas leczenia glipizydem 1,09 cm. Obserwowana różnica między grupami była znamienna statystycznie,

- **Zakończenie leczenia z powodu braku kontroli glikemii.** Ryzyko zakończenia leczenia z powodu braku kontroli glikemii było znamienne, o 93% mniejsze w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy glipizydu,
- **Odsetek chorych uzyskujących jednocześnie kontrolę glikemii, zmniejszenie masy ciała oraz brak hipoglikemii.** Chorzy otrzymujący dapagliflozynę znamienne częściej uzyskiwali opisywany złożony punkt końcowy, niż chorzy leczeni glipizydem

Skuteczność - wyniki nieistotne statystycznie:

- **Chorzy z zawartością HbA1c < 7% w 24. tygodniu leczenia (z wyjściową zawartością HbA1c ≥ 7%).** Prawdopodobieństwo uzyskania kontroli glikemii na poziomie < 7% w 52. tygodniu próby u chorych z wyjściową zawartością HbA1c ≥ 7% nie różni między dapagliflozyną a glipizydem
- **Zmiany zawartości hemoglobiny glikowanej (HbA1c).** W 52. tygodniu terapii w obu analizowanych grupach zmiana zawartości HbA1c była podobna. Różnica zmian między grupą nie osiągnęła istotności statystycznej.
- **Zmiany stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG).** Wpływ dapagliflozyny na redukcję stężenia glukozy w osoczu na czczo był zbliżony do glipizydu, różnica zmian pomiędzy grupami wyniosła -3,6 mg/dl i nie był to statystycznie znamiennej rezultat. W 104. tygodniu próby redukcja FPG była większa w grupie dapagliflozyny niż w grupie glipizydu.

Bezpieczeństwo:

- Zarówno jakiegokolwiek, jak i poważne (*serious*) działania niepożądane występowały w obu analizowanych grupach z podobną częstością w okresie 52 tygodni leczenia. Także w 2-letnim okresie obserwacji odsetek chorych z jakimikolwiek działaniami niepożądanymi był podobny w obu analizowanych grupach. W badaniu podano również, że większość obserwowanych działań niepożądanych wystąpiła w czasie pierwszego roku obserwacji i miała charakter łagodny do umiarkowanego oraz ustępowała po zastosowaniu leczenia standardowego.
- Brak istotnych różnic między dapagliflozyną jako terapią dodaną do metforminy a glipizydem z metforminą stwierdzono także w przypadku oceny zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych oraz jakiegokolwiek działań niepożądanych związanych z prowadzoną terapią
- Nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku wystąpienia zgonów między grupą chorych stosujących dapagliflozynę a chorymi leczonymi glipizydem.
- Ryzyko wystąpienia większości AEs odnotowanych w badaniu *Nauck 2011* nie różniło się znamienne statystycznie w grupie dapagliflozyny w porównaniu z glipizydem w okresie 52 tygodni terapii. **Jedynie w przypadku zakażenia dróg moczowych, obniżenia klirensu kreatyniny oraz kandydozy sromu i pochwy ryzyko wystąpienia tych działań niepożądanych było istotnie, od 2% do 7% wyższe u chorych stosujących dapagliflozynę jako terapię dodaną do metforminy w porównaniu z glipizydem, również w skojarzeniu z metforminą.** Z kolei w przypadku zawrotów głowy ryzyko było istotnie, o około 60% niższe w grupie dapagliflozyny w porównaniu do glipizydu,
- **Zaobserwowano, że znamienne większe ryzyko w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą w odniesieniu do glipizydu i metforminy występuje w okresie 52 tygodni zarówno dla zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg płciowych, jak i moczowych.**

W badaniach klinicznych u chorych leczonych dapagliflozyną odnotowano większą w porównaniu do pacjentów z grup placebo częstość występowania raka piersi (odpowiednio 0,4% vs 0,09%) oraz raka pęcherza moczowego (0,3% vs 0,05%), ale bez istotnych statystycznie różnic w częstości występowania nowotworów ogółem (1,4% vs 1,3%). Według EMA „ze względu na brak stwierdzanego rakotwórczego działania w badaniach nieklinicznych, jak również krótki czas, który występował między pierwszą ekspozycją na lek a zdiagnozowaniem nowotworów, związek przyczynowo skutkowy jest mało prawdopodobny. Stwierdzana numeryczna przewaga nowotworów piersi, pęcherza moczowego i prostaty musi być interpretowana z ostrożnością, dlatego badania nad tym zagadnieniem będą kontynuowane po wprowadzeniu do obrotu”. Natomiast dla FDA przypadki raka piersi, prostaty i pęcherza były jedną z przesłanek do odrzucenia stosowania dapagliflozyny u chorych z cukrzycą typu 2.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Brak publikowanych analiz ekonomicznych

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

[Redacted]

Technika analityczna

Analiza kosztów użyteczności

Porównywane interwencje

[Redacted]

Perspektywa

Analizę podstawową wykonano w dwóch wariantach – z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjent (NFZ+P)

Horyzont czasowy

[Redacted]

Dyskontowanie

[Redacted]

Koszty

W modelu ekonomicznym wyróżniono następujące składowe koszty bezpośrednich:

[Redacted]

Źródła danych kosztowych: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r. Zarządzenie Nr 90/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 grudnia 2012 r; Zarządzenie Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r; Zarządzenie Nr 53/2010/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 września 2010 r; Zarządzenie Nr 51/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 sierpnia 2012 r.

Analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany następujących parametrów:

[Redacted]

Dodatkowo w ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości.

Model



Tabela 83. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

| Parametr | Wartość | Źródło |
|----------------|------------|------------|
| Średnia zmiana | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [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] |

Ograniczenia według wnioskodawcy

[redacted]

[redacted]

[redacted]

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 84. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

| Parametr* | Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy) | Komentarz oceniającego |
|---|--------------------------------------|------------------------|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)? | Tak | |
| Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji? | Tak | |
| Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów? | tak | |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem? | nie | [redacted] |

| | | |
|---|-----|--|
| | | |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem? | tak | |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem? | tak | |
| Czy przyjęto właściwą technikę analityczną? | tak | |
| Czy określono perspektywę analizy? | tak | |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego? | tak | |
| Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej? | tak | |
| Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)? | tak | |
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy? | tak | |
| Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów? | tak | |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony? | tak | |
| Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia? | tak | |
| Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?* | tak | |

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Uwagi analityków AOTM



4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

| [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] |

Tabela 86. [Redacted]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|
| [Redacted] | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | 1 |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | 1 |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted]

| [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

[Redacted text block]

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

[Redacted text block]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

brak

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

[Redacted text block]

Populacja i wielkość sprzedaży

[Redacted text block]

Tabela 88. Kalkulacja liczebności populacji docelowej dla terapii dapagliflozyną – wariant podstawowy

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | 1 | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | 1 | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | 1 | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

Źródło: Analiza przedstawiona przez wnioskodawcę;

[Redacted text block]

[Redacted]

Perspektywa

W analizie przyjęto perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (NFZ+P), a także perspektywę tylko podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Koszty nie zostały poddane dyskontowaniu.

Horyzont czasowy

[Redacted]

Kluczowe założenia

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Koszty

Kategorie kosztów uwzględnione w analizie:

- Koszty nabycia leków - [Redacted]

- Koszty leczenia działań niepożądanych:



5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 89. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy) | Komentarz oceniającego |
|---|--------------------------------------|------------------------|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione? | TAK | Brak |
| Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku? | TAK | Brak |
| Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym? | TAK | |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione? | TAK | Brak |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej? | TAK | Brak |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ? | TAK | Brak |
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji? | TAK | Brak |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji? | TAK | Brak |
| Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów? | TAK | Brak |
| Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia? | Nie dotyczy | Brak |
| Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy? | NIE | |

| | | |
|--|-----|------|
| | | |
| Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań? | TAK | Brak |

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 90. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

| Populacja | Roczna liczba pacjentów | | |
|---|-------------------------|--|--|
| Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek | | | |
| Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku | | | |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | | | |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący) | | | |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) | | | |

| |
|--|
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |

Tabela 91. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący, wariant podstawowy [w PLN]

| Kategoria kosztów | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|-------------------|-------|-------|-------|
| Perspektywa NFZ | | | |
| | | | |

| | | | |
|---|------------|------------|------------|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent | | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

W scenariuszu aktualnym, w wariantcie podstawowym, sumaryczne wydatki wyniosą:

[redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]

| Kategoria kosztów | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|---|------------|------------|------------|
| Perspektywa NFZ | | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent | | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

W scenariuszu nowym, w wariantcie podstawowym, sumaryczne wydatki wyniosą:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| | Kategoria kosztów | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|---------------------------|---|------------|------------|------------|
| WARIANT PODSTAWOWY | Perspektywa NFZ | | | |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent | | | |
| | [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]

| | Kategoria kosztów | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|---|---|------------|------------|------------|
| WARIANT MINIMALNY | Perspektywa NFZ | | | |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent | | | |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| WARIANT MAKSYMALNY | Perspektywa NFZ | | | |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent | | | | |

| | | | |
|------------|------------|------------|------------|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

W wariancie minimalnym

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

W wariancie maksymalnym

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Tabela 95. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

| Rozwiązanie | Wielkość uwolnionych środków |
|-------------|------------------------------|
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |

Łączna suma szacowanych środków, które zostaną uwolnione wskutek zastosowania proponowanych rozwiązań, jest wyższa niż oszacowany przez wnioskodawcę wzrost kosztów refundacji, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych dla roku 2014.

Brak jest informacji w jakim horyzoncie czasowym została przeprowadzona analiza racjonalizacyjna.

8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

8.1. Rekomendacje kliniczne

brak

8.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 96. Rekomendacje refundacyjne

| Autorzy rekomendacji | Przedmiot rekomendacji | Treść rekomendacji/Uzasadnienie |
|---|---|---|
| Institute For Rational Pharmacotherapy (IRF), Dania, 2013 | Forxiga w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w cukrzycy typu 2. | Forxiga (dapagliflozin, DAPA) jest wskazana, w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, dla dorosłych (≥ 18 lat) z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glukemii. Dawka to zwykle 10 mg raz dziennie w leczeniu doustnym. W porównaniu do placebo DAPA w mono-lub terapii skojarzonej daje klinicznie istotne obniżenie HbA1c o 0,66% punktu i 0.54-0.68%-punktowy odpowiednio mierzone w okresie 24 tygodni. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są: hipoglikemia (w przypadku jednoczesnego stosowania z pochodnymi sulfonilomocznika i insuliny) i zakażenia narządów płciowych. W badaniach postmarketingowych sprawdzany jest potencjalny wzrost ryzyka nowotworów piersi, pęcherza moczowego i prostaty. W ogólnej ocenie IRF Forxiga w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, nie powinna być leczeniem pierwszego rzutu w cukrzycy typu 2. Mimo klinicznie istotnego obniżenia stężenia HbA1c w porównaniu z placebo, wciąż brakuje dowodów (zarówno w przypadku monoterapii jak i leczeniu skojarzonym) w porównaniu do aktywnego komparatora. Ponadto terapia jest znacznie bardziej kosztowna niż w przypadku innych odpowiednich rozwiązań, a profil bezpieczeństwa nie został jeszcze dokładnie opisany. |
| NICE, Wielka Brytania, 2013 | Forxiga w leczeniu skojarzonym w cukrzycy typu 2 | Dapagliflozyna w terapii skojarzonej z metforminą jest zalecana jako alternatywa dla leczenia cukrzycy typu 2, tylko wtedy, gdy jest stosowana, jak zostało to opisane dla inhibitorów dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4) w rekomendacjach: tj. Należy rozważyć dodanie inhibitora DPP-4 zamiast pochodnej sulfonilomocznika w drugiej linii leczenia do metforminy (zastosowanej w pierwszej linii), gdy kontrola glikemii pozostaje lub staje się niewystarczająca ($HbA1c \geq 6,5\%$, lub inny wyższy poziom uzgodniony indywidualnie): • u osób ze znacznym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii lub jej skutków (np. osoby starsze i ludzie wykonujący określone zawody [np. osoby pracujące na wysokościach lub przy wykorzystaniu ciężkiego sprzętu] lub osób w określonych warunkach społecznych [np. żyjące samotnie]) lub • osoba nie toleruje pochodnych sulfonilomocznika lub stosowanie pochodnych sulfonilomocznika jest przeciwwskazane. Dapagliflozyna w skojarzeniu z insuliną, z lub bez innych leków przeciwcukrzycowych jest zalecana jako alternatywa w leczeniu cukrzycy typu 2. Dapagliflozyna w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika nie jest zalecana w leczeniu cukrzycy typu 2 (z wyjątkiem badań klinicznych). |
| SMC, Szkocja, 2012 | | Dapagliflozyna (Forxiga) została przyjęta do ograniczonego stosowania w NHS w Szkocji. Oceniano stosowanie u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych z cukrzycą typu 2 w celu |

| | | |
|------------------------------|--|--|
| | | <p>poprawy kontroli glikemii, w terapii skojarzonej w połączeniu z innymi lekami hipoglikemizującymi, w tym z insuliną, gdy dotychczasowe leczenie, wraz z dietą i ćwiczeniami, nie zapewniało odpowiedniej kontroli glikemii.</p> <p>Dapagliflozyna jest ograniczona do stosowania w terapii skojarzonej, w połączeniu z metforminą, kiedy stosowanie jedynie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii i wykorzystanie pochodnych sulfonilomocznika jest niewłaściwe.</p> <p>W trzech badaniach RCT III fazy, dapagliflozyna w terapii skojarzonej z metforminą była nie gorsza od sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą, a w porównaniu z placebo skuteczniejsza w kontroli glikemii, mierzonej zmianą HbA1c. Towarzyszyło temu zmniejszenie masy ciała, a ryzyko hipoglikemii w grupie leczonej dapagliflozyną było podobne do grupy placebo i niższe, w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika.</p> <p>W badaniu RCT III fazy stosowanie dapagliflozyny, w skojarzeniu z insulinoterapią, wiązało się z: większą redukcją HbA1c, masy ciała oraz podobną częstością występowania hipoglikemii w porównaniu z placebo. Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił wystarczająco solidnej analizy ekonomicznej, aby uzyskać akceptację przez SMC do stosowania w terapii skojarzonej z insuliną u pacjentów, z nieodpowiednią kontrolą glikemii.</p> <p>Dapagliflozyna jest również dopuszczony do stosowania w monoterapii, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest uznane za niewłaściwe ze względu na jej nietolerancję. Wniosek podmiotu odpowiedzialnego dotyczył tylko wykorzystania dapagliflozyny w terapii skojarzonej w połączeniu z metforminą lub insuliną. SMC nie mogło zarekomendować stosowania dapagliflozyny w monoterapii.</p> |
| MTRAC, Wielka Brytania, 2012 | Forxiga w leczeniu cukrzycy typu 2 | <p>Dapagliflozyna powinna być stosowana jako trzecia linia po zastosowaniu leczenia inhibitorami DPP-4.</p> <p>Dapagliflozyna może stanowić alternatywę u otyłych pacjentów z cukrzycą typu 2.</p> |
| PBAC, Australia, 2012 | Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z metforminą lub z pochodnymi sulfonilomocznika | <p>Na podstawie przedstawionych dowodów, PBAC uważa, że brak jest wystarczających dowodów, aby zaakceptować twierdzenie, że dapagliflozyna w terapii skojarzonej z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika jest nie gorsza pod względem skuteczności i bezpieczeństwa od sitagliptyny w terapii skojarzonej z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika.</p> <p>Wniosek w tym zakresie będzie ponownie rozpatrywany przez PBAC w lipcu 2013 r.</p> |
| PBAC, Australia, 2013 | Re-submission | Dopuszczono dapagliflozynę w skojarzeniu z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika u pacjentów z cukrzycą typu 2 |

8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 97. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące dapagliflozyny w cukrzycy typu 2 - podsumowanie

| Kraj / region | Organizacja (skrót), rok | Rekomendacja | | | Uwagi |
|----------------------------------|--------------------------|--------------|----------------------------|-----------|--|
| | | Pozytywna | Pozytywna z ograniczeniami | Negatywna | |
| Rekomendacje kliniczne | | | | | |
| brak | | | | | |
| Rekomendacje refundacyjne | | | | | |
| Dania | IRF 2013 | | + | | Forxiga w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, nie powinna być leczeniem pierwszego rzutu w cukrzycy typu 2. Brakuje dowodów (zarówno w przypadku monoterapii jak i leczenia skojarzonym) w porównaniu do aktywnego komparatora. Ponadto terapia jest znacznie bardziej kosztowna niż w przypadku innych odpowiednich rozwiązań, a profil bezpieczeństwa nie został jeszcze dokładnie opisany. |
| Wielka Brytania | NICE 2013 | | + | | Dapagliflozyna w terapii skojarzonej z metforminą: gdy kontrola glikemii pozostaje lub staje się niewystarczająca (HbA1c \geq 6,5%, lub inny wyższy poziom uzgodniony indywidualnie): u osób ze znacznym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii lub jej skutków (np. osoby starsze i ludzie wykonujący określone zawody [np. osoby pracujące na wysokościach lub przy wykorzystaniu ciężkiego sprzętu] lub osób w określonych warunkach społecznych [np. żyjące samotnie]) lub osoba nie toleruje pochodnych sulfonilomocznika lub stosowanie pochodnych sulfonilomocznika jest przeciwwskazane |
| Wielka Brytania | MTRAC 2012 | | + | | |

| | | | | |
|-----------|-----------|--|---|---|
| Szkocja | SMC, 2012 | | + | Dapagliflozyna jest ograniczona do stosowania w terapii skojarzonej, w połączeniu z metforminą, kiedy stosowanie jedynie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii i wykorzystanie pochodnych sulfonilomocznika jest niewłaściwe. |
| Australia | PBAC 2013 | | + | Dapagliflozyna w skojarzeniu z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika u pacjentów z cukrzycą typu 2 |

9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Forxiga

10. Opinie ekspertów

Żaden z ekspertów nie przedstawił swojego stanowiska.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 06.06.2013 Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) 10 mg tabletki powlekane, 30 tabl., kod EAN13: 5909990975884 we

Problem zdrowotny

Cukrzyca należy do grupy chorób metabolicznych, których wspólną cechą kliniczną jest podwyższone stężenie glukozy we krwi. Może być ono spowodowane niedostatecznym wydzielaniem insuliny lub upośledzeniem działania insuliny. Konsekwencją tego jest zaburzony metabolizm węglowodanów, białek, tłuszczów a także zwiększone stężenie glukozy we krwi.

U większość chorych rozpoznana zostaje cukrzyca typu 2 (T2DM), inne typy występują rzadziej. Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się upośledzeniem wydzielania insuliny i brakiem dostatecznego kompensacyjnego wzrostu wydzielania tego hormonu.

Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością wielu narządów, szczególnie oczu, nerek, serca i naczyń krwionośnych. Najczęściej spotykane powikłania cukrzycy dzieli się na dwie grupy – ostre i przewlekłe. Do ostrych powikłań cukrzycy zalicza się: kwasicę i śpiączkę ketonową, zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny, kwasicę mleczanową oraz hipoglikemię polekową. Przewlekłe powikłania cukrzycy dzieli się na powikłania mikro- i makro- angiopatyczne. Dopowikłań mikroangiopatycznych zalicza się: powikłania oczne, powikłania nerkowe oraz neuropatię cukrzycową. Powikłania makroangiopatyczne związane są głównie z przyspieszonym rozwojem miażdżycy. Podstawowym celem leczenia cukrzycy wszystkich typów jest obniżenie stężenia glukozy do wartości zbliżonych do prawidłowych. W cukrzycy typu 2 wskazana jest stopniowa intensyfikacja leczenia w miarę narastania hiperglikemii.

Wskazaniem do rozpoczęcia farmakoterapii w cukrzycy jest brak wyrównania metabolicznego po leczeniu behawioralnym (dieta, aktywność fizyczna, zaprzestanie palenia tytoniu). W celu obniżenia podwyższonych wartości glikemii stosuje się: doustne leki przeciwcukrzycowe – hipoglikemizujące (OAD), leki działające na układ inkretynowy, insulinę. Wśród insulin ludzkich i ich analogów wyróżnia się: analogi insulin szybko działające (aspart, glulizyna, lispro), insuliny krótko działające (neutralna), insuliny o pośrednim czasie działania (izofanowa – NPH), analogi insulin długo działające (detemir – IDet, glargine – IGlar). Stosowane są także (szczególnie w T2DM, u osób starszych i mniej sprawnych) mieszanki insulinowe (insuliny złożone, dwufazowe). Wyróżnia się: mieszanki szybko działającego analogu insuliny z zawiesiną protaminową tego analogu oraz mieszanki krótko działających insulin z NPH.

Alternatywne technologie medyczne

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 i brakiem kontroli glikemii w trakcie monoterapii metforminą należą:

- pochodne sulfonilomocznika jako terapia dodana do metforminy;
- leki inkretynowe: inhibitory peptydazy dipeptydowej IV jako terapia dodana do metforminy oraz leki z grupy antagonistów receptora GLP-1 jako terapia dodana do metforminy;
- inhibitory alfa-glukozydazy (akarboza).

Wśród leków znajdujących się w wykazie leków refundowanych, stosowanych obecnie w Polsce w ww. wskazaniu, można wyróżnić: pochodne sulfonilomocznika i inhibitory alfa-glukozydazy.

Skuteczność kliniczna

Dapagliflozyna vs placebo (w skojarzeniu z metforminą)

Do analizy włączono 2 RCT III fazy, z podwójnym zaślepieniem, porównujące dapagliflozynę dodaną do metforminy z placebo i metforminą, u pacjentów z cukrzycą typu 2 z brakiem kontroli glikemii w czasie monoterapii metforminą – Bailey 2010, Bailey 2013 i Bolinder 2012. Bailey 2010/2013 i Bolinder 2012 są badaniami typu superiority.

W analizie klinicznej **wykazano istotne statystycznie (IS) różnice na korzyść** terapii dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do metforminy w odniesieniu do następujących punktów końcowych: zmiany zawartości hemoglobiny glikowanej (HbA1c), chorzy z zawartością HbA1c < 7%, chorzy z zawartością HbA1c < 6,5% w 24. tygodniu leczenia, zmiany stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG), zmiana masy ciała, odsetek chorych z redukcją masy ciała \geq 5%, zmiana obwodu talii, zmiana całkowitej masy tkanki tłuszczowej, zmiana całkowitej masy tkanki beztłuszczowej, zakończenie leczenia z powodu braku kontroli glikemii.

Nie wykazano IS różnic między analizowanymi interwencjami odnośnie częstości występowania następujących punktów końcowych: hipoglikemia, gęstość mineralna kości i jakość życia (na podstawie kwestionariusza EQ-5D i EQ-5D VAS).

Dapagliflozyna vs pochodne sulfonilomocznika [glipizyd] (w skojarzeniu z metforminą)

Do analizy włączono 1 RCT III fazy z podwójnym zaślepieniem, porównujące dapagliflozynę dodaną do metforminy z pochodną sulfonilomocznika (glipizydem) i metforminą, u chorych z cukrzycą typu 2, u których monoterapia metforminą nie zapewniała odpowiedniej kontroli glikemii – Nauck 2011. Do analizy włączono również 3 doniesienia konferencyjne Del Prato 2010, Langkilde 2012 i Nauck 2011a, w których zawarto wyniki dla dłuższego okresu obserwacji (104 tygodni). Nauck 2011 jest badaniem typu non-inferiority.

W analizie klinicznej **wykazano IS różnice na korzyść** terapii dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do pochodnej sulfonilomocznika i metforminy w odniesieniu do następujących punktów końcowych: zmiany zawartości hemoglobiny glikowanej HbA1c (wynik na podstawie abstraktu w 104 tygodniowym okresie obserwacji), chorzy z zawartością HbA1c < 6,5% w 52 tygodniu, hipoglikemia, zmiana masy ciała, odsetek chorych z redukcją masy ciała \geq 5%, zmiana obwodu talii, zakończenie leczenia z powodu braku kontroli glikemii, odsetek chorych uzyskujących jednocześnie kontrolę glikemii, zmniejszenie masy ciała oraz brak hipoglikemii.

W analizie klinicznej **wykazano IS różnice na nie korzyść** terapii dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do pochodnej sulfonilomocznika i metforminy w odniesieniu do następujących punktów końcowych: chorzy z zawartością HbA1c < 6,5% w 52 tygodniu leczenia.

Nie wykazano IS różnic między analizowanymi interwencjami odnośnie częstości występowania następujących punktów końcowych: zmiany zawartości hemoglobiny glikowanej HbA1c (w 52 tygodniu leczenia), chorzy z zawartością HbA1c < 7% w 52 tygodniu leczenia, zmiana stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG).

Bezpieczeństwo stosowania

Dapagliflozyna vs placebo (w skojarzeniu z metforminą)

Działaniami niepożądanymi **występującymi IS częściej** w grupie pacjentów leczonych dapagliflozyna w skojarzeniu z metformina niż w grupie leczonej samą metforminą były: zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg płciowych (w 102 tygodniu leczenia na podstawie badania Bailey 2013).

Wykazano **IS różnice na korzyść** w grupie pacjentów leczonych dapagliflozyna w skojarzeniu z metformina niż w grupie leczonej samą metforminą w odniesieniu do następujących działań niepożądanych: kaszel, zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w pozycji siedzącej w 24 tygodniu.

Nie wykazano IS różnicy w występowaniu działań niepożądanych takich jak: jakichkolwiek działania niepożądane, jakiegokolwiek działania niepożądane związane z leczeniem, poważne działania niepożądane, zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych, zakończenie leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych, ból głowy, zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie śluzówki nosa i gardła, grypa, zapalenie płuc, dławica piersiowa, nadciśnienie tętnicze, biegunka, zakażenie dróg moczowych, zapalenie pęcherza, ból pleców, ból stawów, złamania kości, zgon, niedociśnienie tętnicze, zmianę tętna, zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi (na podstawie badania Bailey 2010) .zmiany skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi (na podstawie badania Bolinder 2012), zakażenie dróg płciowych w 24-tygodniu.

Dapagliflozyna vs pochodne sulfonilomocznika [glipizyd] (w skojarzeniu z metforminą)

Działaniami niepożądanymi **występującymi IS częściej** w grupie pacjentów leczonych dapagliflozyna w skojarzeniu z metformina w porównaniu do pochodnej sulfonilomocznika i metforminy były: zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg moczowych (na podstawie badania Nauck 2011, w 52 tyg. leczenia), obniżenia klirensu kreatyniny, kandydozy sromu i pochwy, zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg płciowych, zakażenie dróg moczowych.

Wykazano **IS różnice na korzyść** w grupie pacjentów leczonych dapagliflozyna w skojarzeniu z metformina w porównaniu do pochodnej sulfonilomocznika i metforminy w odniesieniu do następujących działań niepożądanych: zawroty głowy, zmiana ciśnienia tętniczego krwi skurczowego i rozkurczowego w pozycji siedzącej (na podstawie badania Nauck 2011, w 52 tyg. leczenia)

Nie wykazano IS różnicy w występowaniu działań niepożądanych takich jak: jakichkolwiek działania niepożądane, jakiegokolwiek działania niepożądane związane z leczeniem, poważne działania niepożądane, poważne działania niepożądane związane z leczeniem, zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych, zakończenie leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych, zgon, niedociśnienie tętnicze, odwodnienia i hipowolemia, upośledzenie czynności lub niewydolność nerek, zmiana tętna serca w pozycji siedzącej.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych



Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

brak

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Żadna z odnalezionych rekomendacji klinicznych nie odnosiła się do zastosowania preparatu Forxiga w leczeniu cukrzycy typu 2.

Odnaleziono pięć pozytywnych rekomendacji z ograniczeniami (PBAC 2013, SMC 2012, MTRAC 2012, NICE 2013, IRF, 2013). Ograniczenia dotyczyły zawężenia wskazań rejestracyjnych, do stosowania preparatu Forxiga w skojarzeniu z metforminą.

12. Źródła

Piśmiennictwo

1. Ahren B, Foley JE, Ferrannini E, Matthews DR, Zinman B, Dejager S, Fonseca VA. Changes in prandial glucagon levels after a 2-year treatment with vildagliptin or gli-mepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. *Diabetes Care* 2010; 33(4):730-732.
2. Analiza weryfikacyjna AOTM-OT-4350-1/2013 „Wniosek o objęcie refundacją leku Lantus (insulinum glargine) w terapii cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku 2-6 lat oraz w terapii cukrzycy typu 2” marzec 2013
3. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, Iqbal N, Mansfield TA, List TF. Long-term efficacy of dapagliflozin as add-on to metformin (met) in t2dm inadequately controlled with met alone. *World Congress on Controversies to Consensus, Obesity and Hypertension 2012* (abstrakt konferencyjny).
4. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375(9733):2223-2233.
5. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled 102-weeks trial. *BMC Medicine* 2013;1741-7015/11/43:2-10.
6. Bailey CJ, Gross JL, Yadav M, Iqbal N, Mansfield TA, et al. Dapagliflozin Added-On to Pioglitazone Reduces HbA1c and Mitigates Weight Gain with Low Incidence of Hypoglycemia in Type 2 Diabetes [abstract 988-P]. *American Diabetes Association 71st Annual Scientific Session, 24-28 June 2011, San Diego, CA.* (abstrakt konferencyjny).
7. Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, Wilding JPH, Langkilde AM, et al. Dapagliflozin produces long-term reductions in body weight, waist circumference and total fat mass in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin [abstract 751]. *European Association for Study of Diabetes 48th Annual Meeting, 1-5 October 2012, Berlin, Germany* (abstrakt konferencyjny).
8. Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sugg J, Parikh S. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(3):1020-1031.
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Forxiga® 5 lub 10 mg, tabletki powlekane.
10. Dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes. NICE technology appraisal guidance 288. NICE 2013.
11. Del Prato S, Nauck MA, Rohwedder K, Theuerkauf A, Langkilde AM, et al. Long-term efficacy and safety of add-on dapagliflozin vs add-on glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: 2-year results [abstract 852]. *European Association for Study of Diabetes 47th Annual Meeting, 12-16 September 2011, Lisbon, Portugal* (abstrakt konferencyjny).
12. Ewen Cummins et al. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *ERG Report* 2012.
13. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahren B, Byiers S, Shao Q, Dejager S. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11(2):157-166.
14. Filozof C, Gautier JF. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. *Diabet Med* 2010; 27(3):318-326.
15. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Summary Minutes of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee. 2011
16. Goke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: A 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2010; 64(12):1619-1631.
17. Ingelgård A, Grandy S, Langkilde A, Sugg JE, et al. Health-related quality of life (EQ-5D) among type 2 diabetes mellitus patients treated with dapagliflozin for 24 weeks [abstract 777]. *European Association for Study of Diabetes 48th Annual Meeting, 1-5 October 2012, Berlin, Germany* (abstrakt konferencyjny).
18. Krobot KJ, Ferrante SA, Davies MJ, Seck T, Meininger GE, Williams-Herman D, Kaufman KD, Goldstein BJ. Lower risk of hypoglycemia with sitagliptin compared to glipizide when either is added to metformin therapy: a pre-specified analysis adjusting for the most recently measured HbA(1c) value. *Curr Med Res Opin* 2012.
19. Langkilde A, Rohwedder K, Iqbal N, Ying L, et al. Measures of beta cell function and insulin sensitivity over time in patients with type 2 diabetes receiving dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy to

- metformin [abstract 750]. European Association for Study of Diabetes 48th Annual Meeting, 1-5 October 2012, Berlin, Germany.
20. Langkilde A, Rohwedder K, Iqbal N, Ying L, et al. Measures of beta cell function and insulin sensitivity over time in patients with type 2 diabetes receiving dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy to metformin [abstract 750]. European Association for Study of Diabetes 48th Annual Meeting, 1-5 October 2012, Berlin, Germany (abstract konferencyjny).
 21. Ljunggren O, Bolinder J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjostrom CD, Sugg J, Parikh S. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2012; 9999(9999).
 22. Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L, Wilding JPH, et al. Dapagliflozin has no long-term effect on markers of bone turnover or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes on metformin [abstract 748]. European Association for Study of Diabetes 48th Annual Meeting, 1-5 October 2012, Berlin, Germany (abstract konferencyjny).
 23. McEwan P, Evans M, Kan H, Bergenheim K. Understanding the inter-relationship between improved glycaemic control, hypoglycaemia and weight change within a long-term economic model. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12(5):431-6.
 24. McEwan P, Evans M, Bergenheim K. A population model evaluating the costs and benefits associated with different oral treatment strategies in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12(7):623-30.
 25. Moczulski D. red. *Wielka Interna: Diabetologia*. Medical Tribune Polska 2010.
 26. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP, Sitagliptin Study G. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9(2):194-205.
 27. Nauck M. A. et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes care* 34, 2015–22 (2011).
 28. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Duran-Garcia S, Rohwedder K, Elze M, Parikh SJ. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011; 34(9):2015-2022.
 29. Nauck M, Del Prato S, Rohwedder K, Theuerkauf A, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Add-On Dapagliflozin vs Add-On Glipizide in Patients with T2DM Inadequately Controlled with Metformin: 2-Year Results [abstract 40-LB]. American Diabetes Association 71st Annual Scientific Session, 24-28 June 2011, San Diego, CA (abstract konferencyjny).
 30. Oxford Outcomes Societal and patient utilities for type 2 diabetes health states: A Canadian, Australian and United Kingdom perspective, Final Report, August 12. (2011).
 31. Oxford Outcomes BMS Dapagliflozin Model Inputs (Oct 19). T2D Network Meta Analysis Report-work in progress 14 Nov 2011
 32. Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S, Davies MJ, Stein PP, Kaufman KD, Amatruda JM. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: A 2-year study. *Int J Clin Pract* 2010; 64(5):562-576.
 33. Seck TL, Engel SS, Williams-Herman DE, Sisk CM, Golm GT, Wang H, Kaufman KD, Goldstein BJ. Sitagliptin more effectively achieves a composite endpoint for A1C reduction, lack of hypoglycemia and no body weight gain compared with glipizide. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 93(1):e15-17.
 34. Strojek K. *Diabetologia*. Termedia 2008.
 35. Szczeklik A red. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2012*. Medycyna Praktyczna 2012.
 36. Wygant GD, Chalamandaris AG, Iloeje UH, Salasali A, Grandy S, Sugg JE, Rohwedder K, Parikh SJ. Dapagliflozin is more effective than glipizide in achieving the composite outcome of glycaemic control, weight reduction and lack of hypoglycaemia [abstract 755]. European Association for Study of Diabetes 48th Annual Meeting, 1-5 October 2012, Berlin, Germany (abstract konferencyjny).

13. Załączniki

- Zal. 1.** Analiza kliniczna. [redacted] Kraków 2013.
- Zal. 2.** Analiza ekonomiczna. [redacted] Kraków 2013.
- Zal. 3.** Analiza problemu decyzyjnego. [redacted] Wersja 1.3. Aestimo s.c. Kraków 2013.
- Zal. 4.** Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. [redacted] Kraków 2013.
- Zal. 5.** Analiza racjonalizacyjna wydatków płatnika publicznego na refundację preparatu Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2. Bristol-Myers Squibb.
- Zal. 6.** Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu.

Tabela 98. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu (na podstawie Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r)

| Substancja czynna | Nazwa, postać, dawka | Zawartość opakowania | kod EAN | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena detaliczna | Limit finansowania | Wskazania objęte refundacją | Poziom odpłatności | Dopłata świadczenie-biorcy |
|-------------------|------------------------------|-------------------------------|-----------------------|--|---------------------|-----------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------------|
| Acarbosum | Adeksa, tabl., 100 mg | 30 tabl. | 59099 90893 423 | 17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inh bitory alfa-glukozydazy - akarboza | 10,44 | 14,78 | 14,78 | Cukrzyca | 30% | 4,43 |
| Acarbosum | Glucobay 100, tabl., 100 mg | 30 tabl. | 59099 90285 518 | 17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inh bitory alfa-glukozydazy - akarboza | 13,93 | 18,49 | 14,78 | Cukrzyca | 30% | 8,14 |
| Acarbosum | Glucobay 50, tabl., 50 mg | 30 tabl. | 59099 90285 419 | 17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inh bitory alfa-glukozydazy - akarboza | 11,02 | 13,84 | 7,39 | Cukrzyca | 30% | 8,67 |
| Acarbosum | Glucobay 50, tabl., 50 mg | 90 tabl. | 59099 90335 541 | 17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inh bitory alfa-glukozydazy - akarboza | 32,94 | 39,74 | 22,17 | Cukrzyca | 30% | 24,22 |
| Metforminum | Avamina, tabl. powl., 500 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 90765 379 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 3,11 | 4,52 | 4,19 | Cukrzyca | ryczałt | 3,53 |
| Metforminum | Avamina, tabl. powl., 500 mg | 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.) | 59099 90765 386 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 5,72 | 8,38 | 8,38 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |
| Metforminum | Avamina, tabl. powl., 850 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 90765 393 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 4,47 | 6,79 | 6,79 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |
| Metforminum | Avamina, tabl. powl., 850 mg | 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.) | 59099 90765 409 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 9,77 | 13,92 | 13,92 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać, dawka | Zawartość opakowania | kod EAN | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena detaliczna | Limit finansowania | Wskazania objęte refundacją | Poziom odpłatności | Dopłata świadczenie-biorcy |
|-------------------|---------------------------------------|-------------------------------|-----------------------|--|---------------------|-----------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------------|
| Metforminum | Avamina, tabl. powl., 1000 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 90765 423 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 5,5 | 8,15 | 8,15 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |
| Metforminum | Avamina, tabl. powl., 1000 mg | 60 kaps. (6 blist.po 10) | 59099 90765 430 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 11,56 | 16,17 | 16,17 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |
| Metforminum | Etform 500, tabl. powl., 500 mg | 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.) | 59099 90698 141 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 6,16 | 8,85 | 8,38 | Cukrzyca | ryczałt | 3,67 |
| Metforminum | Etform 500, tabl. powl., 500 mg | 90 tabl. (9 blist.po 10 szt.) | 59099 90698 172 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 8,42 | 12,16 | 12,16 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |
| Metforminum | Etform 850, tabl. powl., 850 mg | 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.) | 59099 90698 257 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 7,99 | 12,03 | 12,03 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |
| Metforminum | Etform 850, tabl. powl., 850 mg | 90 tabl. (9 blist.po 10 szt.) | 59099 90698 271 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 12,96 | 18,33 | 18,33 | Cukrzyca | ryczałt | 4,08 |
| Metforminum | Formetic, tabl. powl., 500 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 90078 943 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 3,43 | 4,85 | 4,19 | Cukrzyca | ryczałt | 3,86 |
| Metforminum | Formetic, tabl. powl., 500 mg | 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.) | 59099 90078 950 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 6,87 | 9,6 | 8,38 | Cukrzyca | ryczałt | 4,42 |
| Metforminum | Formetic, tabl. powl., 1000 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 90078 974 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 5,78 | 8,45 | 8,38 | Cukrzyca | ryczałt | 3,27 |
| Metforminum | Formetic, tabl. powl., 1000 mg | 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.) | 59099 90078 981 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 11,88 | 16,52 | 16,52 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |
| Metforminum | Formetic, tabl. powl., 850 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 90079 001 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 4,75 | 7,09 | 7,09 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |
| Metforminum | Formetic, tabl. powl., 850 mg | 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.) | 59099 90079 025 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 9,61 | 13,76 | 13,76 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |
| Metforminum | Glucophage, tabl. powl., 850 mg | blister 60 sztuk | 59099 90789 306 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 9,91 | 14,06 | 14,06 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |
| Metforminum | Glucophage 1000, tabl. powl., 1000 mg | 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) | 59099 90717 248 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 6,36 | 9,06 | 8,38 | Cukrzyca | ryczałt | 3,88 |
| Metforminum | Glucophage 500, tabl. powl., 500 mg | 30 tabl. | 59099 90789 276 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 4,05 | 5,5 | 4,19 | Cukrzyca | ryczałt | 4,51 |
| Metforminum | Glucophage 850, tabl. powl., 850 mg | 30 tabl. | 59099 90789 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 5,83 | 8,22 | 7,12 | Cukrzyca | ryczałt | 4,3 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać, dawka | Zawartość opakowania | kod EAN | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena detaliczna | Limit finansowania | Wskazania objęte refundacją | Poziom odpłatności | Dopłata świadczenia -biorcy |
|-------------------|---|-------------------------------|-----------------------|--|---------------------|-----------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|-----------------------------|
| | | | 290 | przeciwcukrzycowym - metformina | | | | | | |
| Metforminum | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg | 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) | 59099 90213 429 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 14,04 | 16,7 | 6,29 | Cukrzyca | ryczałt | 13,61 |
| Metforminum | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg | blister 60 sztuk | 59099 90213 436 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 27,22 | 32,07 | 12,57 | Cukrzyca | ryczałt | 22,7 |
| Metforminum | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg | 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) | 59099 90624 751 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 10,31 | 12,14 | 4,19 | Cukrzyca | ryczałt | 11,15 |
| Metforminum | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg | blister 60 sztuk | 59099 90624 768 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 18,14 | 21,55 | 8,38 | Cukrzyca | ryczałt | 16,37 |
| Metforminum | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg | 60 tabl. | 59099 90864 461 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 36,29 | 42,39 | 16,76 | Cukrzyca | ryczałt | 28,83 |
| Metforminum | Metfogamma 1000, tabl. powł., 1000 mg | 30 tabl. | 59099 90654 598 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 5,4 | 8,04 | 8,04 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |
| Metforminum | Metfogamma 500, tabl. powł., 500 mg | 30 tabl. | 59099 91033 019 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 3,02 | 4,41 | 4,19 | Cukrzyca | ryczałt | 3,42 |
| Metforminum | Metfogamma 850, tabl. powł., 850 mg | 30 tabl. | 59099 91032 913 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 4 | 6,29 | 6,29 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |
| Metforminum | Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 90053 056 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 5,72 | 8,38 | 8,38 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |
| Metforminum | Metformax 500, tabl. , 500 mg | 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) | 59099 90126 316 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 3,43 | 4,85 | 4,19 | Cukrzyca | ryczałt | 3,86 |
| Metforminum | Metformax 850, tabl. , 850 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 90450 718 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 5,4 | 7,77 | 7,12 | Cukrzyca | ryczałt | 3,85 |
| Metforminum | Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 90652 112 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 9,07 | 10,83 | 4,19 | Cukrzyca | ryczałt | 9,84 |
| Metforminum | Metformin Bluefish, tabl. powł., 500 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 90705 474 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 2,48 | 3,85 | 3,85 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |
| Metforminum | Metformin Bluefish, tabl. powł., 850 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 90705 726 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 3,56 | 5,81 | 5,81 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |
| Metforminum | Metformin Bluefish, tabl. powł., 1000 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 90705 894 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 4,48 | 7,07 | 7,07 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać, dawka | Zawartość opakowania | kod EAN | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena detaliczna | Limit finansowania | Wskazania objęte refundacją | Poziom odpłatności | Dopłata świadczenie-biorcy |
|-------------------|--|--------------------------------|-----------------------|--|---------------------|-----------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------------|
| Metforminum | Metformin Galena, tabl. , 500 mg | 30 tabl. | 59099 90462 018 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 2,81 | 4,19 | 4,19 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |
| Metforminum | Metformin Galena, tabl. , 850 mg | 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) | 59099 90928 019 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 4,75 | 7,09 | 7,09 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |
| Metforminum | Metifor, tabl. , 500 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 90495 115 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 2,81 | 4,19 | 4,19 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |
| Metforminum | Metral, tabl. , 500 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 91090 319 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 2,81 | 4,19 | 4,19 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |
| Metforminum | Metral, tabl. , 850 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 91090 418 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 3,89 | 6,16 | 6,16 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |
| Metforminum | Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg | 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) | 59099 90220 984 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 6,16 | 8,85 | 8,38 | Cukrzyca | ryczałt | 3,67 |
| Metforminum | Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg | 60 tabl. (4 blist.po 15 szt.) | 59099 90220 991 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 12,73 | 17,41 | 16,76 | Cukrzyca | ryczałt | 3,85 |
| Metforminum | Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg | 90 tabl. (6 blist.po 15 szt.) | 59099 90221 004 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 19,09 | 25,37 | 25,14 | Cukrzyca | ryczałt | 5,03 |
| Metforminum | Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg | 120 tabl. (8 blist.po 15 szt.) | 59099 90221 028 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 25,46 | 33,12 | 33,12 | Cukrzyca | ryczałt | 6,4 |
| Metforminum | Siofor 500, tabl. powl., 500 mg | 30 tabl. | 59099 90457 212 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 3,35 | 4,77 | 4,19 | Cukrzyca | ryczałt | 3,78 |
| Metforminum | Siofor 500, tabl. powl., 500 mg | 60 tabl. | 59099 90457 229 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 6,87 | 9,6 | 8,38 | Cukrzyca | ryczałt | 4,42 |
| Metforminum | Siofor 850, tabl. powl., 850 mg | 30 tabl. | 59099 90457 311 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 5,18 | 7,53 | 7,12 | Cukrzyca | ryczałt | 3,61 |
| Metforminum | Siofor 850, tabl. powl., 850 mg | 60 szt. | 59099 90457 328 | 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina | 9,72 | 13,86 | 13,86 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |
| Gliclazidum | Diabrezide, tabl. , 80 mg | 40 tabl. | 59099 90359 912 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka | 11,02 | 13,64 | 6,42 | Cukrzyca | ryczałt | 10,42 |
| Gliclazidum | Diagen, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg | 60 tabl. | 59099 90795 093 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka | 14,53 | 18,12 | 9,63 | Cukrzyca | ryczałt | 11,69 |
| Gliclazidum | Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym | 60 tabl. (2 blist.po 30 szt.) | 59099 90443 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka | 27 | 31,34 | 9,63 | Cukrzyca | ryczałt | 24,91 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać, dawka | Zawartość opakowania | kod EAN | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena detaliczna | Limit finansowania | Wskazania objęte refundacją | Poziom odpłatności | Dopłata świadczenia -biorcy |
|-------------------|---|-------------------------------|-----------------------|---|---------------------|-----------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|-----------------------------|
| | uwalnianiu, 30 mg | | 017 | | | | | | | |
| Gliclazidum | Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg | 30 tabl. | 59099 90774 746 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka | 21,6 | 25,62 | 9,63 | Cukrzyca | ryczałt | 19,19 |
| Gliclazidum | Diazidan, tabl. powł., 80 mg | 60 tabl. (3 blist.po 20 szt.) | 59099 90911 127 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka | 14,58 | 18,17 | 9,63 | Cukrzyca | ryczałt | 11,74 |
| Gliclazidum | Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg | 60 tabl. (4 blist.po 15szt.) | 59099 90647 224 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka | 19,12 | 22,99 | 9,63 | Cukrzyca | ryczałt | 16,56 |
| Gliclazidum | Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg | 90 tabl. (6 blist.po 15 szt.) | 59099 90647 231 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka | 22,39 | 27,45 | 14,45 | Cukrzyca | ryczałt | 17,8 |
| Gliclazidum | Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg | 30 szt. | 59099 91056 100 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka | 14,53 | 18,12 | 9,63 | Cukrzyca | ryczałt | 11,69 |
| Gliclazidum | Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg | 60 szt. | 59099 91056 131 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka | 29,05 | 35,25 | 19,26 | Cukrzyca | ryczałt | 22,39 |
| Gliclazidum | Symazide MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg | 60 szt. | 59099 90828 340 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka | 14,36 | 17,94 | 9,63 | Cukrzyca | ryczałt | 11,51 |
| Glimepiridum | Amaryl 4, tabl. , 4 mg | 30 tabl. | 59099 97070 414 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka | 13,86 | 19,15 | 19,15 | Cukrzyca | ryczałt | 6,4 |
| Glimepiridum | Amaryl 1, tabl. , 1 mg | 30 tabl. | 59099 90744 817 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka | 4,61 | 6,37 | 4,82 | Cukrzyca | ryczałt | 4,75 |
| Glimepiridum | Amaryl 2, tabl. , 2 mg | 30 tabl. | 59099 90744 916 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka | 8,08 | 11,28 | 9,63 | Cukrzyca | ryczałt | 4,85 |
| Glimepiridum | Amaryl 3, tabl. , 3 mg | 30 tabl. | 59099 90745 012 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka | 13,74 | 18,28 | 14,45 | Cukrzyca | ryczałt | 8,63 |
| Glimepiridum | Amaryl 4, tabl. , 4 mg | 30 tabl. | 59099 90745 111 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka | 13,96 | 19,26 | 19,26 | Cukrzyca | ryczałt | 6,4 |
| Glimepiridum | Amaryl 4, tabl. , 4 mg | 30 tabl. | 59099 97076 775 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka | 13,94 | 19,24 | 19,24 | Cukrzyca | ryczałt | 6,4 |
| Glimepiridum | Avaron, tabl. , 4 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 90674 893 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka | 13,93 | 19,23 | 19,23 | Cukrzyca | ryczałt | 6,4 |
| Glimepiridum | Avaron, tabl. , 3 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 90674 909 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka | 10,15 | 14,48 | 14,45 | Cukrzyca | ryczałt | 4,83 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać, dawka | Zawartość opakowania | kod EAN | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena detaliczna | Limit finansowania | Wskazania objęte refundacją | Poziom odpłatności | Dopłata świadczenia -biorcy |
|-------------------|--------------------------------|-------------------------------|-----------------------|--|---------------------|-----------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|-----------------------------|
| Glimepiridum | Avaron, tabl. , 2 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 90674 947 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka | 6,75 | 9,88 | 9,63 | Cukrzyca | ryczałt | 3,45 |
| Glimepiridum | Avaron, tabl. , 1 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 90674 954 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka | 3,35 | 5,03 | 4,82 | Cukrzyca | ryczałt | 3,41 |
| Glimepiridum | Avaron, tabl. , 1 mg | 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) | 59099 91090 715 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka | 3,97 | 5,69 | 4,82 | Cukrzyca | ryczałt | 4,07 |
| Glimepiridum | Avaron, tabl. , 2 mg | 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) | 59099 91090 814 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka | 8,09 | 11,29 | 9,63 | Cukrzyca | ryczałt | 4,86 |
| Glimepiridum | Avaron, tabl. , 3 mg | 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) | 59099 91090 913 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka | 12,32 | 16,78 | 14,45 | Cukrzyca | ryczałt | 7,13 |
| Glimepiridum | Avaron, tabl. , 4 mg | 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) | 59099 91091 019 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka | 16,72 | 22,18 | 19,26 | Cukrzyca | ryczałt | 9,32 |
| Glimepiridum | Diaril, tabl. , 1 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 90566 082 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka | 4,89 | 6,67 | 4,82 | Cukrzyca | ryczałt | 5,05 |
| Glimepiridum | Diaril, tabl. , 2 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 90566 105 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka | 8,91 | 12,16 | 9,63 | Cukrzyca | ryczałt | 5,73 |
| Glimepiridum | Diaril, tabl. , 3 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 90566 129 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka | 12,74 | 17,22 | 14,45 | Cukrzyca | ryczałt | 7,57 |
| Glimepiridum | Diaril, tabl. , 4 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 90566 143 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka | 16,56 | 22,01 | 19,26 | Cukrzyca | ryczałt | 9,15 |
| Glimepiridum | Glibetic 1 mg, tabl. , 1 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 91097 615 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka | 3,97 | 5,69 | 4,82 | Cukrzyca | ryczałt | 4,07 |
| Glimepiridum | Glibetic 2 mg, tabl. , 2 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 91097 516 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka | 8,09 | 11,29 | 9,63 | Cukrzyca | ryczałt | 4,86 |
| Glimepiridum | Glibetic 3 mg, tabl. , 3 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 91097 417 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka | 11,88 | 16,31 | 14,45 | Cukrzyca | ryczałt | 6,66 |
| Glimepiridum | Glibetic 4 mg, tabl. , 4 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 91097 318 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka | 13,96 | 19,26 | 19,26 | Cukrzyca | ryczałt | 6,4 |
| Glimepiridum | Glidamid, tabl. powl., 1 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 90430 536 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka | 3,56 | 5,25 | 4,82 | Cukrzyca | ryczałt | 3,63 |
| Glimepiridum | Glidamid, tabl. powl., 2 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 90430 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka | 7,88 | 11,07 | 9,63 | Cukrzyca | ryczałt | 4,64 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać, dawka | Zawartość opakowania | kod EAN | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena detaliczna | Limit finansowania | Wskazania objęte refundacją | Poziom odpłatności | Dopłata świadczenia -biorcy |
|-------------------|---------------------------------|-------------------------------|-----------------------|---|---------------------|-----------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|-----------------------------|
| | | | 543 | | | | | | | |
| Glimepiridum | Glidamid, tabl. powł., 3 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 90430 550 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka | 12,2 | 16,65 | 14,45 | Cukrzyca | ryczałt | 7 |
| Glimepiridum | Glidamid, tabl. powł., 4 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 90430 567 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka | 16,2 | 21,63 | 19,26 | Cukrzyca | ryczałt | 8,77 |
| Glimepiridum | GlimeHexal 1, tabl. , 1 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 90337 453 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka | 3,4 | 5,08 | 4,82 | Cukrzyca | ryczałt | 3,46 |
| Glimepiridum | GlimeHexal 2, tabl. , 2 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 90337 521 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka | 7,51 | 10,68 | 9,63 | Cukrzyca | ryczałt | 4,25 |
| Glimepiridum | GlimeHexal 3, tabl. , 3 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 90338 078 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka | 11,56 | 15,97 | 14,45 | Cukrzyca | ryczałt | 6,32 |
| Glimepiridum | GlimeHexal 4, tabl. , 4 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 90338 146 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka | 15,93 | 21,35 | 19,26 | Cukrzyca | ryczałt | 8,49 |
| Glimepiridum | GlimeHexal 6, tabl. , 6 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 90338 207 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka | 23,87 | 31,13 | 28,89 | Cukrzyca | ryczałt | 11,84 |
| Glimepiridum | Glimepiride Accord, tabl., 1 mg | 30 szt. | 59099 90718 566 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka | 2,16 | 3,77 | 3,77 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |
| Glimepiridum | Glimepiride Accord, tabl., 2 mg | 30 szt. | 59099 90719 501 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka | 2,97 | 5,87 | 5,87 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |
| Glimepiridum | Glimepiride Accord, tabl., 3 mg | 30 szt. | 59099 90719 570 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka | 4,32 | 8,3 | 8,3 | Cukrzyca | ryczałt | 4,8 |
| Glimepiridum | Glimepiride Accord, tabl., 4 mg | 30 szt. | 59099 90719 648 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka | 5,94 | 10,76 | 10,76 | Cukrzyca | ryczałt | 6,4 |
| Glimepiridum | Glipid, tabl. , 1 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 90420 179 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka | 3,52 | 5,21 | 4,82 | Cukrzyca | ryczałt | 3,59 |
| Glimepiridum | Glipid, tabl. , 2 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 90420 186 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka | 5,79 | 8,86 | 8,86 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |
| Glimepiridum | Glipid, tabl. , 3 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 90420 193 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka | 7,78 | 11,97 | 11,97 | Cukrzyca | ryczałt | 4,8 |
| Glimepiridum | Glipid, tabl. , 4 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 90420 209 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka | 13,15 | 18,4 | 18,4 | Cukrzyca | ryczałt | 6,4 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać, dawka | Zawartość opakowania | kod EAN | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena detaliczna | Limit finansowania | Wskazania objęte refundacją | Poziom odpłatności | Dopłata świadczenie-biorcy |
|-------------------|----------------------------|-------------------------------|-----------------------|--|---------------------|-----------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------------|
| Glimepiridum | Glitoprel, tabl. , 1 mg | 30 tabl. | 59099 90085 903 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka | 3,13 | 4,8 | 4,8 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |
| Glimepiridum | Glitoprel, tabl. , 2 mg | 30 tabl. | 59099 90085 927 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka | 6,43 | 9,53 | 9,53 | Cukrzyca | ryczałt | 3,2 |
| Glimepiridum | Glitoprel, tabl. , 3 mg | 30 tabl. | 59099 90085 934 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka | 9,67 | 13,97 | 13,97 | Cukrzyca | ryczałt | 4,8 |
| Glimepiridum | Glitoprel, tabl. , 4 mg | 30 tabl. | 59099 90085 941 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka | 12,91 | 18,14 | 18,14 | Cukrzyca | ryczałt | 6,4 |
| Glimepiridum | Pemidal, tabl. , 1 mg | 30 tabl. | 59099 90570 553 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka | 3,46 | 5,15 | 4,82 | Cukrzyca | ryczałt | 3,53 |
| Glimepiridum | Pemidal, tabl. , 2 mg | 30 tabl. | 59099 90570 577 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka | 6,91 | 10,04 | 9,63 | Cukrzyca | ryczałt | 3,61 |
| Glimepiridum | Pemidal, tabl. , 3 mg | 30 tabl. | 59099 90570 591 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka | 10,37 | 14,71 | 14,45 | Cukrzyca | ryczałt | 5,06 |
| Glimepiridum | Pemidal, tabl. , 4 mg | 30 tabl. | 59099 90570 614 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka | 13,82 | 19,1 | 19,1 | Cukrzyca | ryczałt | 6,4 |
| Glimepiridum | Symglic, tabl. , 1 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 90570 348 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka | 3,21 | 4,88 | 4,82 | Cukrzyca | ryczałt | 3,26 |
| Glimepiridum | Symglic, tabl. , 2 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 90570 355 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka | 7,21 | 10,36 | 9,63 | Cukrzyca | ryczałt | 3,93 |
| Glimepiridum | Symglic, tabl. , 3 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 90570 362 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka | 11,24 | 15,63 | 14,45 | Cukrzyca | ryczałt | 5,98 |
| Glimepiridum | Symglic, tabl. , 6 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 90570 379 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka | 22,14 | 29,3 | 28,89 | Cukrzyca | ryczałt | 10,01 |
| Glimepiridum | Symglic, tabl. , 4 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 59099 90573 196 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka | 12,96 | 18,2 | 18,2 | Cukrzyca | ryczałt | 6,4 |
| Glipizidum | Glipizide BP, tabl. , 5 mg | 30 tabl. | 59099 90791 712 | 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka | 5,4 | 7,21 | 4,82 | Cukrzyca | ryczałt | 5,59 |