

# **Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2**

**Analiza kliniczna**

---



Warszawa  
październik 2014



**Autorzy raportu:**

- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.

**Wkład pracy:**

- [REDACTED] wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza jakościowa i ilościowa, opis wyników, formułowanie wniosków;
- [REDACTED] wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych;
- [REDACTED] kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;
- [REDACTED] formułowanie wniosków.

**Adres do korespondencji:**

[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

AstraZeneca Pharma Poland

ul. Postępu 18

02-676 Warszawa

tel. +48 (22) 874 35 00

fax +48 (22) 874 35 10

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[REDACTED]

[REDACTED]

AstraZeneca Pharma Poland

Ul. Postępu 18, 02-676 Warszawa

tel. +48 22 874 3506

tel. +48 608 555 515

**Cytowanie:**

[REDACTED] Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza kliniczna. Warszawa, październik 2014.

## Streszczenie

### Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (Forxiga®, AstraZeneca AB) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat:

- 1) w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  oraz z BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>;
- 2) w skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  oraz z BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>;

w porównaniu z:

- 1) insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika;
- 2) insuliną w monoterapii lub insuliną w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Ograniczenie to ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści ze stosowania dapagliflozyny, w tym chorym z otyłością. Jednocześnie może służyć zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego.

Wybór komparatorów podyktowany był światowymi i polskimi wytycznymi klinicznymi, rekomendacjami refundacyjnymi, obecną praktyką kliniczną oraz aktualnym statusem finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w leczeniu cukrzycy typu 2 w Polsce.

### Metody

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

W niniejszej analizie skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny oceniano na podstawie randomizowanych badań klinicznych.

W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących dapagliflozynę z wybranym komparatorem poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie metodą Buchera.

### Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 18 sierpnia 2014 r. zidentyfikowano 4 randomizowane badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu. Wyjściowa charakterystyka chorych we wszystkich

włączonych badaniach odpowiada charakterystyce populacji wnioskowanej, tj. HbA1c  $\geq$  8% i BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>.

Do analizy włączono 3 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny:

- 1) w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika – badanie Matthaai 2014: DAPA + MET + SU vs PLA + MET + SU;
- 2) w terapii po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi – badanie Wilding 2013 i Wilding 2009: DAPA + INS  $\pm$  OADs vs PLA + INS  $\pm$  OADs.

oraz 1 badanie umożliwiające porównanie pośrednie dapagliflozyny z insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (badanie LEAD-5: GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU).

[Redacted text block]

Pośrednia ocena skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w porównaniu z insuliną glargine w terapii trójlekowej po nieskuteczności pochodnej sulfonilomocznika i metforminy na podstawie badań Matthaai 2014 i LEAD-5 wykazała:

**Skuteczność (DAPA + MET + SU vs INS + MET + SU):**

[Redacted text block]

[REDACTED]

**Bezpieczeństwo (DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU):**

[REDACTED]

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu z placebo w skojarzeniu z insuliną bez/w połączeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi na podstawie badań Wilding 2013 i Wilding 2009 wykazała:

**Skuteczność (DAPA + INS ± OADs vs PLA + INS ± OADs):**

- stosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną przez 12, 24, 48 i 104 tyg. powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu HbA1c względem wartości początkowej w porównaniu do insuliny (48 tyg.: WMD=-0,54 % [95% CI: -0,70; -0,38], p<0,00001; 104 tyg.: WMD=-0,35% [95% CI: -0,55; -0,15], p=0,0005);
- stosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu glukozy na czczo (FPG) względem wartości początkowej w porównaniu do insuliny w 48-tygodniowym okresie obserwacji (WMD=-0,92 mmol/l [95% CI: -1,44; -0,40], p=0,0005), natomiast w okresie 12 i 104 tyg. nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami;
- stosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu glukozy 2 godziny po posiłku (PPG) względem wartości

początkowej w porównaniu do insuliny w 12-tygodniowym okresie obserwacji (WMD=-53,00 mg/dl [95% CI: -99,25; -6,75], p=0,02);

- stosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną przez 12, 24, 48 i 104 tyg. powodowało istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała względem wartości początkowej w porównaniu do insuliny (48 tyg.: WMD=-2,42 kg [95% CI: -3,17; -1,67], p<0,00001; 104 tyg.: WMD=-3,33 kg [95% CI: -4,39; -2,27], p<0,00001);
- stosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną powodowało istotnie statystycznie większą redukcję ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP) mierzonego w pozycji stojącej po 12 tyg. obserwacji (wzrost SBP w ramieniu insuliny) oraz w pozycji siedzącej po 24 tyg. obserwacji w porównaniu do insuliny (odpowiednio: WMD=-10,00 mmHg [95% CI: -12,29; -7,71], p<0,00001 oraz WMD=-3,10 mmHg [95% CI: -5,77; -0,43], p=0,02);
- stosowanie insuliny powodowało istotnie statystycznie większą redukcję ciśnienia tętniczego rozkurczowego (DBP) mierzonego w pozycji leżącej po 12 tyg. obserwacji w porównaniu do dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną – wzrost DBP w ramieniu dapagliflozyny (WMD=5,40 mmHg [95% CI: 3,42; 7,38], p<0,00001);
- stosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną powodowało istotnie statystycznie większą redukcję częstości rytmu serca po 48 tyg. obserwacji w porównaniu do insuliny (WMD=-1,99 uderzenia/min [95% CI: -3,79; -0,19], p=0,03);
- w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną raportowano redukcję całkowitej dobowej dawki insuliny (TDDI), natomiast w grupie insuliny – wzrost dawki insuliny w porównaniu do wartości początkowej, co spowodowało istotne statystycznie różnice na korzyść dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w okresie 24, 48 i 104 tygodni obserwacji (48 tyg.: WMD=-11,20 IU [95% CI: -15,30; -7,10], p<0,00001; 104 tyg.: WMD=-19,10 IU [95% CI: -25,40; -12,80], p<0,00001), jedynie w przypadku 12 tygodni leczenia nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

#### **Bezpieczeństwo (DAPA + INS ± OADs vs PLA + INS ± OADs):**

- 12 tygodni obserwacji:
  - nie raportowano istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, hipoglikemii, zdarzeń niepożądanych występujących z częstością > 5% w co najmniej jednym ramieniu badania, innych zdarzeń niepożądanych będących przedmiotem szczególnego zainteresowania (infekcje narządów płciowych); w żadnej z grup nie raportowano zgonów;
- 48 tygodni obserwacji:
  - nie raportowano istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem lub powodujących przerwanie leczenia; zgony nie wystąpiły w żadnej z analizowanych grup;
  - nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania hipoglikemii łagodnej, ciężkiej lub innego epizodu hipoglikemicznego; żaden epizod hipoglikemii nie spowodował przerwania badania;

- ból głowy występował istotnie statystycznie częściej w grupie insuliny w porównaniu do dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną (RR=0,34 [95% CI: 0,12; 0,90], p=0,03, RD=-0,05 [95% CI: -0,09; -0,01], p=0,02, NNH<sub>43 tyg</sub>=na);
- zdarzenia niepożądane sugerujące infekcje narządów płciowych łącznie oraz w subpopulacji mężczyzn istotnie statystycznie częściej występowały w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do insuliny (odpowiednio: RR=4,22 [95% CI: 1,62; 10,97], p=0,003, RD=0,08 [95% CI: 0,03; 0,13], p=0,001, NNH<sub>43 tyg</sub>=12 [95% CI: 7; 30] oraz RR=18,91 [95% CI: 1,11; 322,94], p=0,04, RD=0,09 [95% CI: 0,03; 0,15], p=0,004, NNH<sub>43 tyg</sub>=11 [95% CI: 6; 35]);
- wykazano trend w kierunku większej częstości występowania pojedynczych zdarzeń niepożądanych sugerujących infekcje narządów płciowych u mężczyzn oraz 2-3 zdarzeń niepożądanych sugerujących infekcje dróg moczowych u kobiet w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do insuliny, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej;
- 104 tygodnie obserwacji:
  - nie raportowano istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia; w grupie dapagliflozyny raportowano 1 zgon po zgłoszeniu kardiogenego bólu w klatce piersiowej;
  - co najmniej 1 zdarzenie niepożądane związane z leczeniem istotnie statystycznie częściej raportowano w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do insuliny (RR=1,41 [95% CI: 1,01; 1,95], p=0,04, RD=0,09 [95% CI: 0,01; 0,18], p=0,04, NNH<sub>104 tyg</sub>=10 [95% CI: 5; 192]);
  - nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania hipoglikemii łagodnej, ciężkiej lub innego epizodu hipoglikemicznego; żaden epizod hipoglikemii nie spowodował przerwania badania;
  - infekcje dróg moczowych występowały istotnie statystycznie częściej w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do insuliny (RR=2,44 [95% CI: 1,04; 5,76], p=0,04, RD=0,05 [95% CI: 0,004; 0,10], p=0,03, NNH<sub>104 tyg</sub>=19 [95% CI: 10; 245]);
  - zdarzenia niepożądane sugerujące infekcje narządów płciowych łącznie oraz w subpopulacji mężczyzn istotnie statystycznie częściej występowały w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do insuliny (odpowiednio: RR=4,69 [95% CI: 1,99; 11,08], p=0,0004, RD=0,11 [95% CI: 0,06; 0,17], p<0,0001, NNH<sub>104 tyg</sub>=8 [95% CI: 5; 17] oraz RR=27,81 [95% CI: 1,67; 462,91], p=0,02, RD=0,14 [95% CI: 0,06; 0,21], p=0,0003, NNH<sub>104 tyg</sub>=7 [95% CI: 4; 15]);
  - zdarzenia niepożądane sugerujące infekcje dróg moczowych łącznie oraz w subpopulacji kobiet istotnie statystycznie częściej występowały w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do insuliny (odpowiednio: RR=2,47 [95% CI: 1,26; 4,83], p=0,009, RD=0,08 [95% CI: 0,02; 0,14], p=0,006, NNH<sub>104 tyg</sub>=12 [95% CI: 7; 41] oraz RR=2,75 [95% CI: 1,22; 6,19], p=0,01, RD=0,12 [95% CI: 0,03; 0,21], p=0,007, NNH<sub>104 tyg</sub>=8 [95% CI: 4; 29]);



- o wykazano trend w kierunku większej częstości występowania pojedynczych zdarzeń niepożądanych sugerujących infekcje narządów płciowych u mężczyzn oraz 2-3 zdarzeń niepożądanych sugerujących infekcje dróg moczowych u kobiet w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do insuliny, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej.

### Wnioski

W praktyce klinicznej w Polsce po nieskuteczności leczenia metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika kolejny etap leczenia stanowi dołączenie insuliny. Ze względu na ograniczone możliwości bezpośredniego porównania dapagliflozyny z insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (brak opublikowanych badań bezpośrednich porównujących obie terapie), w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego na podstawie badań Matthaai 2014 (DAPA + MET + SU vs PLA + MET + SU) i LEAD-5 (GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W oparciu o rekomendację AOTM dla insuliny glargine stosowanej w cukrzycy typu 1 i 2, leczenie insuliną glargine związane jest z większą skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu ze stosowaniem insuliny NPH - przyjęto, że [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Biorąc pod uwagę fakt, że jedyną możliwą formą porównania dapagliflozyny z insuliną po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika jest porównanie pośrednie, jakość dowodów oraz zbliżona charakterystyka populacji wskazują, że pomimo ograniczeń wnioskowanie może być wiarygodne.

W badaniach bezpośrednio porównujących dapagliflozynę w skojarzeniu z insuliną oraz placebo w skojarzeniu z insuliną bez/w połączeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi wykazano lepszą kontrolę glikemii pod względem redukcji HbA<sub>1c</sub> (w całym okresie leczenia, w tym po 48 tyg.: WMD=-0,54%), redukcji poziomu glukozy na czczo (po 48 tyg.: WMD=-0,92 mmol/l) oraz redukcji poziomu glukozy 2 godziny po posiłku podczas stosowania terapii skojarzonej (po 12 tyg.: WMD=-53 mg/dl). Stosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną powodowało redukcję masy ciała, natomiast insuliny – wzrost masy ciała (po 104 tyg.: WMD=-3,33 kg). W grupie dapagliflozyny raportowano redukcję całkowitej dobowej dawki insuliny, podczas gdy w grupie insuliny wymagane było stopniowe zwiększenie dawki w celu zapewnienia odpowiedniej kontroli glikemii (w całym okresie leczenia, w tym po 104 tyg.: WMD=-19,1 IU). W grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną istotnie statystycznie częściej obserwowano infekcje dróg moczowych, zdarzenia niepożądane sugerujące infekcje narządów płciowych i dróg moczowych.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, dapagliflozyna w skojarzeniu z insuliną bez/w połączeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w leczeniu cukrzycy typu 2 może być uznana za terapię, która oferuje większą korzyść kliniczną w stosunku do insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, znacznie przewyższającą ryzyko stosowania.

Infekcje układu moczowo-płciowego, będące przedmiotem szczególnego zainteresowania ze względu na mechanizm działania inhibitorów SGLT-2, zazwyczaj występowały podczas pierwszych 24 tygodni badań, były o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, reagowały na standardowe leczenie i nie prowadziły do przerwania terapii dapagliflozyną.

Zgodnie z zasadami postępowania rejestracyjnego dla nowego leku, również w przypadku dapagliflozyny, Europejska Agencja ds. Leków (EMA) oraz amerykańska (FDA) szczególną uwagę zwróciły na profil bezpieczeństwa, w tym na częstość i stopień nasilenia infekcji układu moczowo-płciowego. Obie agencje uznały, że w populacji badanej, powyższe zdarzenia najczęściej nie były istotne klinicznie i były łatwe do opanowania, a odpowiednim postępowaniem zmniejszającym ich częstość jest zamieszczenie stosownych informacji na ulotce dla chorego i monitorowanie.<sup>29,31</sup>

Zidentyfikowane w ramach niniejszego przeglądu systematycznego zdarzenia niepożądane związane z leczeniem za pomocą dapagliflozyny są spójne z Charakterystyką Produktu Leczniczego, co potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku uwzględniony w ChPL.

Stosowanie dapagliflozyny w trójlekowej terapii doustnej oraz w skojarzeniu z insuliną w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych chorych z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub>  $\geq$  8% oraz z BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> przyniesie choremu korzyści w postaci prawidłowej kontroli glikemii, obniżenia masy ciała, zmniejszenia ryzyka powikłań związanych z cukrzycą, co może wpłynąć na zmniejszenie

długości i częstości hospitalizacji oraz poprawę jakości życia poprzez odroczenie insulinoterapii lub odsunięcie w czasie jej intensyfikacji, a także zmniejszenie BMI i częstości występowania zdarzeń makro- i mikronaczyniowych. Co więcej, należy podkreślić wygodną i niebudzącą obaw drogę podania leku, tj. drogę doustną (dapagliflozyna ma postać tabletek powlekanych). W przypadku perspektywy płatnika należy zaznaczyć, że zmniejszenie ryzyka powikłań wpłynie na zmniejszenie kosztów leczenia (takich jak koszty opieki nad chorym w postaci kosztów hospitalizacji i wizyt specjalistycznych oraz koszty monitorowania poziomu glukozy we krwi), w tym kosztów odległych i pośrednich (m.in. związanych ze zwolnieniami lekarskimi, rentami, przedwczesnymi emeryturami, opieką sprawowaną nad chorymi przez bliskich oraz utratą produktywności z powodu przedwczesnego zgonu lub niezdolności do pracy). Co więcej, wyniki analizy ekonomicznej wskazują, iż koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oraz pozostałych korzyści wymienionych powyżej jest niewielki (koszt ten jest zdecydowanie niższy od przyjętego przez AOTM progu opłacalności), a w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich mógłby ulec dodatkowemu obniżeniu.

Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, rekomendowanej przez autorów wytycznych klinicznych (w tym Polskie Towarzystwo Diabetologiczne) i agencje oceny technologii medycznych oraz refundowanej w większości krajów Unii Europejskiej, w tym w 5 z 8 krajów o zbliżonym PKB *per capita* do Polski wg AOTM.

Dostęp do terapii dapagliflozyną będzie stanowić istotną i oczekiwaną przez chorych alternatywę dla aktualnie dostępnego leczenia oraz umożliwi lekarzom indywidualizację i intensyfikację leczenia w zależności od cech pacjenta i celów terapeutycznych, co jest zgodne z najnowszymi polskimi zaleceniami leczenia cukrzycy (PTD 2014).

## **Słowa kluczowe**

dapagliflozyna, cukrzyca typu 2, analiza kliniczna

## Spis treści

<b>Streszczenie</b> .....	<b>4</b>
<b>Słowa kluczowe</b> .....	<b>12</b>
<b>Spis treści</b> .....	<b>13</b>
<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>16</b>
<b>1 Cel przeglądu</b> .....	<b>18</b>
<b>2 Analiza problemu decyzyjnego</b> .....	<b>19</b>
2.1 Uzasadnienie zakresu analizy .....	19
2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO .....	19
2.3 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne .....	20
2.4 Opis technologii opcjonalnych – aktualny status finansowania .....	23
<b>3 Metody</b> .....	<b>26</b>
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia .....	26
3.1.1 Kryteria włączenia .....	26
3.1.2 Kryteria wykluczenia .....	27
3.2 Źródła danych .....	28
3.3 Strategia wyszukiwania badań .....	28
3.4 Selekcja informacji .....	32
3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych .....	32
3.6 Strategia ekstrakcji danych .....	33
3.7 Analiza statystyczna .....	33
<b>4 Wyniki przeglądu systematycznego</b> .....	<b>34</b>
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych .....	34
4.1.1 Przeglądy systematyczne .....	34
4.1.2 Raporty HTA .....	43
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	43
4.2.1 Metodyka badań pierwotnych .....	46
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych .....	51
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych .....	52
4.2.4 Charakterystyka populacji .....	56

4.2.5	Zestawienie punktów końcowych.....	59
4.2.6	Chorzy, którzy nie ukończyli badań.....	60
<b>5</b>	<b>Analiza kliniczna - ocena skuteczności .....</b>	<b>65</b>
5.1	Terapia trójlekowa po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika - DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU.....	66
5.1.1	Zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA <sub>1c</sub> ).....	68
5.1.2	Odsetek chorych osiągających HbA <sub>1c</sub> < 7,0% .....	69
5.1.3	Zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG).....	70
5.1.4	Zmiana masy ciała .....	70
5.1.5	Zmiana obwodu talii .....	71
5.1.6	Zmiana ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP) .....	71
5.2	Bezpośrednie porównanie z insuliną - DAPA + INS ± OADs vs PLA + INS ± OADs .....	72
5.2.1	Zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA <sub>1c</sub> ).....	72
5.2.2	Odsetek chorych osiągających HbA <sub>1c</sub> < 7,0% .....	75
5.2.3	Odsetek chorych osiągających redukcję HbA <sub>1c</sub> ≥ 0,5% względem wartości początkowej.....	75
5.2.4	Zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG).....	76
5.2.5	Zmiana poziomu glukozy 2 godziny po posiłku (PPG).....	77
5.2.6	Zmiana masy ciała .....	78
5.2.7	Zmiana ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP) .....	79
5.2.8	Zmiana ciśnienia tętniczego rozkurczowego (DBP).....	80
5.2.9	Zmiana częstości rytmu serca .....	81
5.2.10	Odsetek chorych z hipotonią ortostatyczną .....	82
5.2.11	Zmiana całkowitej dobowej dawki insuliny (TDDI).....	83
5.2.12	Odsetek chorych z redukcją TDDI ≥ 10% względem wartości początkowej..	84
5.2.13	Odsetek chorych wymagających zwiększenia dawki insuliny .....	86
5.2.14	Odsetek chorych, którzy przerwali leczenie z powodu braku kontroli glikemii .....	88
<b>6</b>	<b>Analiza kliniczna - ocena bezpieczeństwa .....</b>	<b>90</b>
6.1	Terapia trójlekowa po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika - DAPA + MET + SU vs GLA + MET + SU .....	92

---

6.1.1	██████████ leczenia dapagliflozyną .....	97
6.1.2	██████████ leczenia dapagliflozyną .....	101
6.2	Bezpośrednie porównanie z insuliną – DAPA + INS vs PLA + INS .....	104
6.2.1	12 tygodni leczenia.....	104
6.2.2	48 tygodni leczenia.....	107
6.2.3	104 tygodnie leczenia.....	111
<b>7</b>	<b>Ograniczenia.....</b>	<b>116</b>
<b>8</b>	<b>Dyskusja.....</b>	<b>119</b>
<b>9</b>	<b>Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....</b>	<b>125</b>
<b>10</b>	<b>Wnioski .....</b>	<b>131</b>
<b>11</b>	<b>Aneks.....</b>	<b>134</b>
11.1	Arkusze oceny badania wg Jadad.....	134
11.2	Metoda Buchera.....	134
11.3	Spis badań włączonych do przeglądu .....	135
11.4	Spis badań wykluczonych z przeglądu .....	137
11.5	Krytyczna ocena badań pierwotnych.....	145
11.6	Strategia i wyniki wyszukiwania badań – porównanie pośrednie .....	149
11.7	Ocena bezpieczeństwa - wykresy <i>forest plot</i> .....	153
11.7.1	Bezpośrednie porównanie z insuliną – DAPA + INS vs PLA + INS .....	153
11.8	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	189
	<b>Spis tabel.....</b>	<b>191</b>
	<b>Spis rycin .....</b>	<b>194</b>
	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>198</b>

## Skróty i akronimy

95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i> )
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i> )
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
DAPA	dapagliflozyna
DBP	ciśnienie tętnicze rozkurczone (ang. <i>diastolic blood pressure</i> )
DPP-4	inhibitory dipeptydylo-peptydazy 4 (ang. <i>dipeptidyl peptidase-4 inhibitors</i> )
FPG	poziom glukozy na czczo (ang. <i>fasting plasma glucose</i> )
GLA	insulina glargine
GLIM	glimepiryd
GLIP	glipizyd
GTI	infekcje dróg płciowych (ang. <i>genital tract infection</i> )
HbA <sub>1c</sub>	hemoglobina glikowana (ang. <i>glycated hemoglobin</i> )
HDL	lipoproteina o wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoprotein</i> )
INS	insulina
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i> )
IU	jednostka międzynarodowa (ang. <i>international unit</i> )
LDL	lipoproteina o niskiej gęstości (ang. <i>low density lipoprotein</i> )
MET	metformina
N <sub>i</sub>	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję
N <sub>k</sub>	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator
NNH <sub>x</sub>	liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i> ); w indeksie dolnym podano okres obserwacji w badaniu
NNT <sub>x</sub>	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i> ); w indeksie dolnym podano okres obserwacji w badaniu
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i> )
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i> )
OADs	doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. <i>oral anti-diabetic drugs</i> )
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )



p	poziom istotności statystycznej
PIO	pioglitazon
PLA	placebo
PPG	poziom glukozy po posiłku (ang. <i>postprandial glucose</i> )
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
SBP	ciśnienie tętnicze skurczowe (ang. <i>systolic blood pressure</i> )
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
SGLT-2	kotransporter glukozy-sodowy 2 (ang. <i>Sodium-glucose linked transporter 2</i> )
SIT	sitagliptyna
SMD	standaryzowana średnia różnic (ang. <i>Standardized mean difference</i> )
SU	pochodna sulfonilomocznika
T2DM	cukrzyca typu 2 (ang. <i>Type 2 Diabetes Mellitus</i> )
TDDI	całkowita dobową dawkę insuliny (ang. <i>total daily dose of insulin</i> )
TZD	pochodna tiazolidynodionu
URTI	infekcje górnych dróg oddechowych (ang. <i>Upper respiratory tract infection</i> )
UTI	infekcje dróg moczowych (ang. <i>Urinary tract infection</i> )
WMD	średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i> )
ZN	zdarzenia niepożądane

## 1 Cel przeglądu

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (Forxiga®, AstraZeneca AB) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat:

- 1) w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  oraz z BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ;
- 2) w skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  oraz z BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ;

w porównaniu z:

- 1) insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika;
- 2) insuliną w monoterapii lub insuliną w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.<sup>1</sup> Ograniczenie to ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści ze stosowania dapagliflozyny, w tym chorym z otyłością. Jednocześnie może służyć zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego.

Wybór komparatorów podyktowany był światowymi i polskimi wytycznymi klinicznymi, rekomendacjami refundacyjnymi, obecną praktyką kliniczną oraz aktualnym statusem finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w leczeniu cukrzycy typu 2 w Polsce. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.<sup>2</sup>

## 2 Analiza problemu decyzyjnego

### 2.1 Uzasadnienie zakresu analizy

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie.<sup>2</sup>

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi AOTM oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.<sup>3,4</sup> Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce przedstawiono w rozdz. 4 *Analizy problemu decyzyjnego*.<sup>2</sup>

### 2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO

Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.**

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli chorzy w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2: <ol style="list-style-type: none"><li>1) po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c <math>\geq</math> 8% oraz z BMI <math>\geq</math> 30 kg/m<sup>2</sup></li><li>2) po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c <math>\geq</math> 8% oraz z BMI <math>\geq</math> 30 kg/m<sup>2</sup></li></ol>
interwencja (I)	dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca AB), jako: <ol style="list-style-type: none"><li>1) składnik trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika – po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika</li><li>2) składnik terapii skojarzonej z insuliną w monoterapii lub insuliną w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi – po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi</li></ol>
komparator (C)	<ol style="list-style-type: none"><li>1) insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika – w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika</li><li>2) insulina w monoterapii lub insulina w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi – po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi</li></ol>
efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności, m.in.:

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>)</li> <li>• zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG)</li> <li>• zmiana poziomu glukozy po posiłku (PPG)</li> <li>• zmiana masy ciała</li> <li>• zmiana całkowitej dobowej dawki insuliny (TDDI)</li> </ul>
	<p>ocena bezpieczeństwa, min.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane, w tym epizody hipoglikemii</li> <li>• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane</li> <li>• zdarzenia niepożądane będące przedmiotem szczególnego zainteresowania</li> <li>• inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem</li> </ul>

### 2.3 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne

Cukrzyca to pierwsza niezakaźna choroba uznana przez ONZ za epidemię XXI wieku. Najnowsze dane Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej pokazują, że już 382 mln osób na świecie choruje na cukrzycę (8,3% populacji dorosłych). Szacuje się, że w 2035 roku liczba chorych sięgnie 592 milionów (10,1% populacji dorosłych).<sup>5</sup>

Cukrzyca typu 2 stanowi 85% wszystkich przypadków choroby w populacji białej (kaukaska grupa etniczna) na świecie, a w innych grupach etnicznych dochodzi nawet do 95%. W większości krajów uprzemysłowionych obserwuje się alarmujący wzrost zachorowań na cukrzycę typu 2. Z raportu Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) oraz Międzynarodowej Federacji Cukrzycy (IDF) wynika, że obecnie na świecie na cukrzycę choruje ponad 194 mln ludzi, a według szacunków WHO w 2025 roku liczba chorych może przekroczyć 300 mln.<sup>6</sup>

Liczbę dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 w 2010 roku w Europie oszacowano na około 55,4 mln. Szacuje się, że w 2030 roku liczba chorych z cukrzycą typu 2 będzie wynosiła 66,5 mln.<sup>7</sup>

W Polsce cukrzyca typu 2 dotyczy 12-15% chorych po 40. roku życia, zgłaszających się do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, a ogólną liczbę chorych na cukrzycę szacuje się na ok. 2 mln.<sup>6</sup> Według innych danych, obecnie na cukrzycę w Polsce choruje 2,5 mln osób, przy czym 750 tys. z nich nie wie o swoim schorzeniu, a co za tym idzie, nie poddaje się stosownemu leczeniu. Ponad 3 000 chorych na cukrzycę w Polsce jest leczonych nerkozastępczo, ponieważ cukrzyca jest najczęstszą przyczyną krańcowej niewydolności nerek. Każdego roku w Polsce z powodu powikłań cukrzycy u 14 000 pacjentów przeprowadza się amputację kończyn. Choroba ta stanowi ogromny problem indywidualny i społeczny.<sup>8</sup>

Wskaźnik częstości występowania cukrzycy typu 2 standaryzowany do całej populacji Polski wynosi 5,37% i wykazuje stałą tendencję wzrostową.<sup>9</sup>

Badania prowadzone w trzech ośrodkach: krakowskim, lubelskim i łódzkim, oceniające częstość cukrzycy w wieku powyżej 35 roku życia, wykazały kolejno 10,77%, 15,6% i 15,7%. W porównaniu z wynikami badań ośrodka wrocławskiego z 1986 roku (3,71%) nastąpił ponad 3-krotny wzrost częstości cukrzycy typu 2.<sup>9</sup>

Na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) liczbę chorych  $\geq 15$  r. ż. z cukrzycą w 2009 roku oszacowano na 1 696,8 tys., co stanowi 5,3% populacji osób  $\geq 15$  r. ż. Leki na cukrzycę zostały przepisane przez lekarzy 1 482,2 tys. chorym  $\geq 15$  r. ż.<sup>10</sup>

W poniższej tabeli przedstawiono szacowaną liczebność populacji Polski w kolejnych latach oraz liczebność populacji  $\geq 15$  r. ż. na podstawie prognoz Głównego Urzędu Statystycznego,<sup>11</sup> a także oszacowane liczebności chorych z cukrzycą, przy założeniu stałej chorobowości na poziomie 5,3% (oszacowanej dla roku 2009).<sup>10</sup>

**Tab. 2. Liczebność populacji Polski i oszacowanie chorych z cukrzycą w kolejnych latach na podstawie danych GUS.<sup>10,11</sup>**

Rok	Liczebność populacji Polski	Liczebność populacji Polski $\geq 18$ r. ż.	Liczebność populacji Polski $\geq 18$ r. ż. z cukrzycą
2009	38 100 651	30 895 027	1 637 436
2010	38 091 951	30 984 462	1 642 176
2011	38 081 740	31 048 718	1 645 582
2012	38 069 101	31 091 311	1 647 839
2013	38 056 018	31 109 243	1 648 790
2014	38 037 113	31 112 564	1 648 966
2015	38 016 059	31 098 072	1 648 198
2016	37 988 193	31 066 758	1 646 538

W latach 2006-2009 został przeprowadzony pilotażowy projekt Rejestru Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce, którego celem była ocena jakości opieki diabetologicznej w kilka lat po przystąpieniu Polski do Unii Europejskiej (badanie Witek 2012). W ramach projektu kwestionariusze dotyczące danych pacjentów z cukrzycą były wypełniane przez lekarzy diabetologów w 39 różnych ośrodkach diabetologicznych w Polsce. Na podstawie rejestru wykazano, że cukrzyca typu 2 występowała u 80,9% chorych z cukrzycą.<sup>12</sup>

W poniższej tabeli przedstawiono liczebności chorych z cukrzycą typu 2 w kolejnych latach w Polsce, po uwzględnieniu częstości występowania cukrzycy typu 2 z badania Witek 2012 oraz oszacowanych wcześniej liczebności chorych z cukrzycą.

**Tab. 3. Szacowana liczebność populacji chorych z cukrzycą typu 2 w Polsce w kolejnych latach.**<sup>10,11,12</sup>

Rok	Liczebność populacji Polski ≥18 r. ż. z cukrzycą typu 2
2009	1 324 686
2010	1 328 521
2011	1 331 276
2012	1 333 102
2013	1 333 871
2014	1 334 013
2015	1 333 392
2016	1 332 049

Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) 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 nieznana (nierozpoznana).<sup>13</sup>

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. W poniższej tabeli przedstawiono populację chorych z cukrzycą typu 2 na podstawie danych NFZ.<sup>13,14</sup>

**Tab. 4. Populacja chorych z cukrzycą typu 2 (E11 w edług ICD-10) na podstawie danych NFZ.**

	2011	2012
cukrzyca typu 2	2 271 985	2 221 580

Zgodnie z badaniem NATPOL 2011<sup>15</sup> roczny przyrost chorych na cukrzycę typu 2 wynosi 2,5%, w związku z czym w analizie pominięto odbiegające od ogólnie obserwowanego trendu dane z 2012 roku. Przyjęto, że w latach 2011-2012 liczba chorych z cukrzycą typu 2 wynosiła 2 271 985, po czym będzie wzrastała liniowo o 2,5% w kolejnych latach analizy - patrz tabela poniżej.

**Tab. 5. Przewidywana populacja chorych z cukrzycą typu 2 (E.11 według ICD-10) w kolejnych latach analizy.**

Cukrzyca typu 2	2013	2014	2015	2016
liczba chorych	2 328 785	2 387 004	2 446 679	2 507 846

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz ze wskaźnikami epidemiologicznymi oraz oszacowaniem liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku znajduje się w *Analizie problemu decyzyjnego*.<sup>2</sup>

## 2.4 Opis technologii opcjonalnych – aktualny status finansowania

W poniższej tabeli zestawiono substancje czynne refundowane w Polsce w leczeniu cukrzycy, zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r.).<sup>16</sup>

**Tab. 6. Substancje czynne refundowane w Polsce w leczeniu cukrzycy (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r.).**

Substancja czynna	Wskazanie	Odpłatność chorego
inhibitory $\alpha$ -glukozydazy		
akarboza	cukrzyca	30%
pochodne biguanidu		
metformina	cukrzyca	ryczałt
pochodne sulfonylomocznika		
gliklazyd	cukrzyca	ryczałt
glimepiryd	cukrzyca	ryczałt
glipizyd	cukrzyca	ryczałt
glukagon	cukrzyca	ryczałt
insuliny*	cukrzyca	ryczałt
insulina detemir	cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq$ 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)	30%
insulina glargine	cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq$ 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi	30%

Substancja czynna	Wskazanie	Odpłatność chorego
	nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)	

\* *Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum* - insulina neutralna i insulina izofanowa, *insulini injectio neutralis* - insulina neutralna, *insulinum aspartum* - insulina aspart, *insulinum glulisinum* - insulina glulizynowa, *insulinum humanum* - insulina ludzka, *insulinum isophanum* - insulina izofanowa, *insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis* - insulina lispro z zawieszoną protaminową insuliny lispro i insulina neutralna, *insulinum lisprum, injectio neutralis* - insulina lispro i insulina neutralna.

Uwzględniając obowiązujące w Polsce zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2014 r.,<sup>17</sup> status finansowania ze środków publicznych poszczególnych substancji czynnych stosowanych w cukrzycy oraz dostępne dowody naukowe o najwyższej wiarygodności, komparatory dla dapagliflozyny w warunkach polskich mogą stanowić:

- 1) insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika - w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika;
- 2) insulina w monoterapii lub insulina w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi - po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Naturalnym komparatorem dla dapagliflozyny są również inne leki z grupy inhibitorów SGLT-2 (kanagliflozyna, empagliflozyna), jednak z powodu braku refundacji w Polsce aktualnie nie stanowią one technologii alternatywnej.

Dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca AB) nie jest aktualnie refundowana w Polsce.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny detalicznej

[Redacted text block]



**Tab. 7. Wysokość refundacji dapagliflozyny (Forxiga, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.).**

Parametr	PLN/opak.	Komentarz
cena zbytu netto	■	dane Wnioskodawcy
urzędowa cena zbytu	■	z VAT 8%
cena hurtowa brutto	■	z marżą hurtową 5%
cena detaliczna	■	z marżą detaliczną
limit finansowania	■	na poziomie ceny detalicznej
<b>koszt NFZ</b>	■	<b>koszt związany z zakupem opakowania dla NFZ</b>
koszt pacjenta	■	koszt związany z zakupem opakowania dla pacjenta

Szczegółowy opis wyboru komparatorów przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.<sup>2</sup>

### 3 Metody

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań, w których porównywano dapagliflozynę z:

- 1) insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika - w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika,
- 2) insuliną w monoterapii lub insuliną w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi - po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi,

w leczeniu dorosłych chorych w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2.

W przypadku braku możliwości porównania bezpośredniego, poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

#### 3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

##### 3.1.1 Kryteria włączenia

###### Populacja (P):

- dorośli chorzy w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2:
  - nieskutecznie leczeni metforminą i pochodną sulfonilomocznika;
  - nieskutecznie leczeni insuliną w monoterapii lub insuliną w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

###### Interwencja (I):

- dapagliflozyna w dawce 10 mg/d, zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego,<sup>1</sup> jako:
  - składnik trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika - po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika;
  - składnik terapii skojarzonej z insuliną w monoterapii lub insuliną w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi - po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

###### Komparatory (C):

- insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika - w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika;

- insulina w monoterapii lub insulina w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi - po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

#### Punkty końcowe (O):

- zgodnie z Tab. 1 w rozdz. 2.2.

#### Rodzaj badań (S):

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

- prospektywne,
- z randomizacją,
- z grupą kontrolną,
- z okresem stosowania terapii  $\geq 12$  tygodni.

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

W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących dapagliflozynę z wybranym komparatorem poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

Do przeglądu badań wtórnych włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo dapagliflozyny w populacji chorych z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczonych metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika oraz insuliną w monoterapii lub insuliną w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

### **3.1.2 Kryteria wykluczenia**

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych,
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania porównujące różne dawki tego samego leku,
- badania przeprowadzone w subpopulacjach chorych (m.in. chorzy starsi).

## 3.2 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 18 sierpnia 2014 r.,
- EMBASE (*Biomedical Answers*) z datą odcięcia 18 sierpnia 2014 r.,
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 18 sierpnia 2014 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 18 sierpnia 2014 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:

- NICE (*National Institute for Clinical Excellence*),
- NCCHTA (*National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- strony internetowej producenta leku: <http://www.astrazeneca.com/> oraz <http://www.bms.com/>.

Konsultowano się z producentem leku w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym badań i danych nieopublikowanych).

## 3.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 18 sierpnia 2014 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [REDACTED]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: tabele 7-10, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*), *The Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych, komparatorów, daty lub języka publikacji. W bazie danych *The Cochrane Library*, ze względu na niewielką liczbę trafień, nie ograniczono się także do rodzaju badań.

Wykorzystano filtr nakierowany na wyszukiwanie badań RCT pochodzący z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011).<sup>18</sup> W przypadku bazy MEDLINE (PubMed) dodatkowo zastosowano filtr

nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych, głównie przeglądów systematycznych i metaanaliz, dostępny na stronie internetowej *U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health*<sup>19</sup>, natomiast w przypadku bazy EMBASE zastosowano filtr pochodzący ze strony internetowej *Clinical Evidence (BMJ)*<sup>20</sup>. Wyszukiwanie w bazach *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* przeprowadzono bez specyficznych filtrów.

Dodatkowo, w celu wyszukania badań umożliwiających porównanie pośrednie dapagliflozyny z insuliną, w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, w bazach danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*) i *The Cochrane Library* zastosowano strategię przedstawioną w rozdziale 11.6.

**Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 18.08.2014 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Diabetes Mellitus, Type 2 [mh]	84 157
#2	diabetes [tw]	420 420
#3	#1 OR #2	420 420
#4	2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol [nm]	106
#5	dapagliflozin [tw]	171
#6	forxiga [tw] OR farxiga [tw]	6
#7	BMS 512148 OR BMS512148 OR BMS-512148	107
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	199
#9	#3 AND #8	180
#10*	randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh: noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]	919 649
#11**	{systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR {systematic review [tiab] AND review [pt]} OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR drug class reviews [ti]} OR {clinical guideline [tw] AND management [tw]} OR {(evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND {review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook}} OR	221 084

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
	((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw] AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt] OR comment [pt])	
#12	#10 OR #11	1 093 452
#13	#9 AND #12	79
#14	animals[mh] NOT humans[mh]	3 917 426
#15	#13 NOT #14	79

\* filtr nakierowany na wyszukiwanie randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011);<sup>18</sup>

\*\* filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych zgodnie z *U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health*.<sup>19</sup>

**Tab. 9. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answers*); dane na dzień 18.08.2014 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'diabetes mellitus'/exp	618 978
#2	diabetes	719 548
#3	#1 OR #2	752 617
#4	'dapagliflozin'/exp	607
#5	dapagliflozin	642
#6	forxiga OR farxiga	33
#7	'BMS 512148' OR BMS512148 OR BMS-512148	32

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	643
#9	#3 AND #8	607
#10	'randomized controlled trial' OR 'controlled clinical trial' OR randomized:ab,ti OR placebo:ab,ti OR 'clinical trial (topic)'/exp OR randomly:ab,ti OR trial:ti	1 089 809
#11	'review'/exp OR (literature NEAR/3 review*):ab,ti OR 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp	2 192 175
#12	medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR amed:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR 'retracted article'	117 811
#13	#11 AND #12	86 580
#14	(systematic* NEAR/2 (review* OR overview)):ab,ti OR 'meta analysis':ab,ti OR metaanal*:ab,ti OR metanal*:ab,ti	127 145
#15	#10 OR #13 OR #14	1 202 095
#16	#9 AND #15	296
#17	animal/exp NOT human/exp	4 353 153
#18	#16 NOT #17	295
#19	#18 AND [embase]/lim	294

\* filtr nakierowany na wyszukiwanie randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011);<sup>18</sup>

\*\* filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych zgodnie z *Clinical Evidence* (BMJ).<sup>20</sup>

**Tab. 10. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy *The Cochrane Library* do dnia 18.08.2014 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	dapagliflozin	69
#2	forxiga OR farxiga	1
#3	'BMS 512148' OR BMS512148 OR BMS-512148	1
#4	#1 or #2 or #3	69
#5	#4 in Clinical Trials	55
#6	#4 in Cochrane Reviews	2
#7	#4 in Other Reviews	5
#8	#4 in Technology Assessments	5
#9	#4 in Economic Evaluations	2

**Tab. 11. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination* do dnia 18.08.2014 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	dapagliflozin	13
#2	forxiga OR farziga	1
#3	'BMS 512148' OR BMS512148 OR BMS-512148	1
#4	#1 or #2 or #3	13

### 3.4 Selekcja informacji

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

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO (patrz rozdz. 2.2) z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego (patrz rozdz. 3.1). Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

### 3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy [REDACTED].

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad – opis skali – aneks 11.1.<sup>21</sup>

Dodatkowo prace oceniano pod kątem:

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



- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawia Tab. 17 w rozdziale 4.2.2.

W aneksie 11.5 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań pierwotnych.

### 3.6 Strategia ekstrakcji danych

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

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

### 3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ryzyka względnego (RR, ang. *relative risk*) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (RD, ang. *risk difference*). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). W indeksie dolnym parametrów NNT i NNH podano horyzont czasowy obserwacji. Dla zmiennych ciągłych przedstawiono średnią ważoną różnic (ang. *weighted mean difference*, WMD). Zmienne RR, RD, NNT, NNH oraz WMD przedstawiono wraz z 95% przedziałem ufności (ang. *95% confidence interval*, 95% CI).

Domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*). Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 2010. Metaanalizy oraz wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.2.5.<sup>22</sup>

W celu porównania pośredniego dapagliflozyny z insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika wykorzystano metodę Buchera (patrz aneks 11.2).<sup>23</sup>

## 4 Wyniki przeglądu systematycznego

### 4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* z datą odcięcia 18 sierpnia 2014 r.

Do dnia 18 sierpnia 2014 r. zidentyfikowano 8 przeglądów systematycznych ze sprecyzowanym pytaniem klinicznym, wyszukiwaniem przeprowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego, tj. oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2.

Dodatkowo na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*) odnaleziono 1 dokument oceniający raport HTA.

Ostatecznie do analizy włączono 8 przeglądów systematycznych i 1 dokument oceniający raport HTA.

#### 4.1.1 Przeglądy systematyczne

Celem 5-ciu opracowań wtórnych włączonych do analizy była ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania leków z grupy inhibitorów SGLT-2, w tym dapagliflozyny, natomiast w 3-ech przeglądach systematycznych uwzględniono wyłącznie dapagliflozynę w leczeniu cukrzycy typu 2.

**W żadnym z badań nie oceniono efektów zdrowotnych uzyskiwanych podczas stosowania dapagliflozyny w terapii trójlekowej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.**

W przypadku drugiego analizowanego wskazania, tj. stosowania dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub insuliną w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi włączano badania Wilding 2009 i Wilding 2013 będące przedmiotem niniejszej analizy.

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę badań wtórnych włączonych do opracowania oraz wyniki metaanaliz i wnioski autorów.

W tabelach przedstawiono wyniki zagregowane bez względu na wskazania dla dapagliflozyny w dawce 10 mg/d lub bez względu na dawkę w zależności od sposobu przedstawienia danych w publikacji.

Wyniki metaanaliz przeprowadzonych w badaniach wtórnych wskazują, że stosowanie inhibitorów SGLT-2, w tym dapagliflozyny, zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej, zapewnia dobrą kontrolę glikemii, powodując znaczną redukcję HbA<sub>1c</sub> i FPG

względem wartości początkowych. Wyniki badań wskazują na korzystny wpływ tej grupy leków u chorych z otyłością oraz nadciśnieniem, zapewniając istotną redukcję masy ciała, SBP i DBP w porównaniu do wartości początkowych.

Wyniki opracowań wtórnych wskazują, że dapagliflozyna jest bezpieczną opcją terapeutyczną u chorych z cukrzycą typu 2. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych była o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, a częstości występowania hipoglikemii w grupie dapagliflozyny były zbliżone do obserwowanych w grupie placebo. W większości badań wykazano zwiększone ryzyko występowania infekcji dróg płciowych oraz moczowych, co wynika z mechanizmu działania tych leków. Dodatkową ostrożność należy zachować w przypadku chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia utraty płynów.

**Tab. 12. Charakterystyka badań w tórnych włączonych do opracowania.**

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
<b>Aylsworth 2014</b> (przeгляд systematyczny)	ocena właściwości farmakologicznych, farmakokinetycznych, farmakodynamicznych, skuteczności i bezpieczeństwa DAPA w leczeniu cukrzycy typu 2	chorzy z cukrzycą typu 2	DAPA w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi	podwójnie zaślepienie badania RCT	skuteczność i bezpieczeństwo, m.in. • zmiana HbA <sub>1c</sub> , FPG, masy ciała, hipoglikemia, ZN
<b>Baker 2014</b> (przeгляд systematyczny i metaanaliza)	ocena wpływu inhibitorów SGLT-2 na ciśnienie krwi	chorzy z cukrzycą typu 2	inhibitory SGLT-2 (w tym DAPA)	badania RCT	• zmiana SBP, DBP, dodatkowo oceniono zmianę masy ciała, poziomu hematokrytu, tętna
<b>Berhan 2013</b> (przeгляд systematyczny i metaanaliza)	ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów SGLT-2	chorzy z cukrzycą typu 2	inhibitory SGLT-2 (w tym DAPA)	podwójnie zaślepienie badania RCT, czas obserwacji ≥ 12 tygodni	skuteczność i bezpieczeństwo, m.in. • zmiana HbA <sub>1c</sub> , FPG, masy ciała, SBP, DBP, LDL, HDL, ZN, ZN pow. przerw. leczenia, hipoglikemia
<b>Clar 2012</b> (przeгляд systematyczny i metaanaliza)	ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów SGLT-2 w terapii podwójnej i potrójnej	dorośli chorzy z cukrzycą typu 2	inhibitory SGLT-2 (DAPA 10 mg i kanagliflozyna) w terapii podwójnej i potrójnej vs PLA lub aktywny komparator	badania RCT (czas obserwacji > 8 tygodni), przeglądy systematyczne	• kontrola glikemii (HbA <sub>1c</sub> ), • zmiana masy ciała lub BMI, • zmiana jakości życia • zdarzenia sercowo-naczyniowe • ZN, w tym hipoglikemia i UTI

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			Oceniane punkty końcowe
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	
<b>Musso 2012</b> (przegląd systematyczny i metaanaliza)	ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów SGLT-2	chorzy z cukrzycą typu 2 w wieku > 18 lat	inhibitory SGLT-2 (w tym DAPA)	badania RCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA<sub>1c</sub>, FPG, BMI, obwodu talii, SBP, DBP, poziomu triglicerydów, LDL, HDL, kwasu moczowego, parametrów metabolizmu glukozy (insulinowrażliwość, funkcjonowanie komórek β trzustki), poziomu kreatyniny i elektrolitów w surowicy, ZN, hipoglikemia</li> </ul>
<b>Sun 2014</b> (przegląd systematyczny i metaanaliza)	ocena synergicznego efektu DAPA dodanej do innych leków przeciwcukrzycowych w zakresie kontroli glikemii oraz wpływu leku na masę ciała pacjentów	chorzy z cukrzycą typu 2 w wieku ≥ 18 lat	DAPA vs PLA w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi	badania RCT, czas obserwacji > 8 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA<sub>1c</sub>, FPG, masy ciała</li> </ul>
<b>Vasilakou 2013</b> (przegląd systematyczny i metaanaliza)	ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów SGLT-2	dorośli chorzy z cukrzycą typu 2	inhibitory SGLT-2 (w tym DAPA) vs PLA lub inne leki przeciwcukrzycowe	badania RCT	<p>skuteczność i bezpieczeństwo, m.in.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kontrola glikemii</li> <li>masa ciała</li> <li>ciśnienie krwi</li> <li>hipoglikemia</li> <li>GTL, hipotensja i inne ZN</li> </ul>
<b>Zhang 2014</b> (przegląd systematyczny i metaanaliza)	ocena skuteczności i bezpieczeństwa DAPA	dorośli chorzy z cukrzycą typu 2	DAPA w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi vs PLA lub leki przeciwcukrzycowe	badania RCT, czas obserwacji ≥ 12 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA<sub>1c</sub>, odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%, zmiana FPG, masy ciała, hipoglikemia, UTI, GTI</li> </ul>

\* brak metaanaliz dedykowanych dla SAX.

**Tab. 13. Ocena wiarygodności opracowań w tórnym oraz wyniki.**

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki dla DAPA, SMD [95%CI], WMD [95%CI], RR [95% CI], OR [95% CI]	Wnioski autorów
<b>Aylsworth 2014</b>	PubMed i International Pharmaceutical Abstracts od 2006 r. do kwietnia 2014 r.	wymienione słowa kluczowe/bd/tak	9 podwójnie zaślepionych badań RCT dla DAPA: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ferrannini 2010 (DAPA vs PLA)</li> <li>• Bailey 2012 (DAPA vs PLA)</li> <li>• Henry 2012 (DAPA+MET, DAPA vs MET)</li> <li>• Bailey 2013 (DAPA+MET vs PLA+MET)</li> <li>• Strojek 2011 (DAPA+GLIM vs PLA+GLIM)</li> <li>• Nauck 2011 (DAPA+MET vs GLIP+MET)</li> <li>• Wilding 2009 (DAPA+INS vs PLA+INS)</li> <li>• Rosenstock 2012 (DAPA+PIO vs PLA+PIO)</li> <li>• Jabbour 2014 (DAPA+SIT+MET vs PLA+SIT+MET)</li> </ul>	DAPA powoduje redukcję HbA1c oraz wykazuje korzystny wpływ na chorych z wysokim ciśnieniem krwi i otyłością; najczęściej występujące zdarzenia niepożądane: zapalenie nosogardzieli, infekcje grzybicze, UTI i GTI	wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania DAPA w leczeniu cukrzycy typu 2, jako terapii dodanej do innych leków przeciwcukrzycowych; należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia UTI lub odwodnienia
<b>Baker 2014</b>	MEDLINE, SCOPUS, Web of Science z datą odcięcia 25.06.2013 (aktualizacja w Medline za pomocą uproszczonej strategii wyszukiwania: 01.10.2013)	wymienione słowa kluczowe/tak/tak	27 badań, w tym 12 dla DAPA: <ul style="list-style-type: none"> <li>• List 2009 (DAPA vs MET, PLA)</li> <li>• Wilding 2009 (DAPA+INS vs PLA+INS)</li> <li>• Bailey 2010 (DAPA+MET vs PLA+MET)</li> <li>• Ferrannini 2010 (DAPA vs PLA)</li> <li>• Nauck 2011 (DAPA+MET vs GLIP+MET)</li> <li>• Strojek 2011 (DAPA+GLIM vs PLA+GLIM)</li> <li>• Bailey 2012 (DAPA vs PLA)</li> <li>• Bolinder 2012 (DAPA+MET vs PLA+MET)</li> <li>• Henry 2012 (DAPA+MET, DAPA vs MET)</li> <li>• Rosenstock 2012 (DAPA+PIO vs PLA+PIO)</li> <li>• Wilding 2012 (DAPA+INS vs PLA+INS)</li> <li>• Kaku 2013 (DAPA vs PLA)</li> </ul>	<u>DAPA vs komparator:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana SBP (mmHg): WMD=-3,78 [-4,49; -3,07]</li> <li>• zmiana DBP (mmHg): WMD=-1,41 [-1,86; -0,96]</li> <li>• hipotonia ortostatyczna: RR=0,66 [0,41; 1,08]</li> <li>• zmiana masy ciała (kg): WMD=-1,73 [-2,11; -1,34]</li> <li>• poziom hematokrytu (%): WMD=2,28 [2,03; 2,53]</li> </ul>	stosowanie inhibitorów SGLT-2, w tym DAPA, powoduje istotne obniżenie SBP i DBP, nie mając jednocześnie znacznego wpływu na występowanie hipotonii ortostatycznej, jak również jest z związane z redukcją masy ciała oraz wzrostem poziomu hematokrytu

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki dla DAPA, SMD [95%CI], WMD [95%CI], RR [95% CI], OR [95% CI]	Wnioski autorów
<b>Berhan 2013</b>	MEDLINE, HINARI, EMBASE i The Cochrane Library	wymienione słowa kluczowe/tak/tak	17 publikacji, w tym 11 dla DAPA: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wilding 2009 (DAPA+INS vs PLA+INS)</li> <li>• Bailey 2012 (DAPA vs PLA)</li> <li>• Ferrannini 2010 (DAPA vs PLA)</li> <li>• Henry 2012 (DAPA+MET, DAPA vs MET)</li> <li>• Strojek 2011 (DAPA+GLIM vs PLA+GLIM)</li> <li>• Bailey 2010 (DAPA+MET vs PLA+MET)</li> <li>• Bolinder 2012 (DAPA+MET vs PLA+MET)</li> <li>• Rosenstock 2012 (DAPA+PIO vs PLA+PIO)</li> <li>• Kaku 2013 (DAPA vs PLA)</li> <li>• Wilding 2012 (DAPA+INS vs PLA+INS)</li> <li>• List 2009 2009 (DAPA vs MET, PLA)</li> </ul>	<u>DAPA vs komparator:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA<sub>1c</sub> (%): SMD=-0,73 [-0,82; -0,64]</li> <li>• zmiana masy ciała (kg): SMD=-0,59 [-0,69; -0,49]</li> <li>• ZN: OR=1,17 [1,05; 1,31]</li> <li>• ZN pow. przerw. leczenia: OR=1,14 [0,84; 1,53]</li> <li>• GTI: OR=3,07 [2,32; 4,05]</li> <li>• UTI: OR=1,32 [1,06; 1,63]</li> </ul>	inhibitory SGLT-2, w tym DAPA, w monoterapii lub w skojarzeniu poprawiają kontrolę glikemii, powodują redukcję masy ciała i ciśnienia krwi; niewielki odsetek pacjentów cierpi z powodu infekcji narządów płciowych i dróg moczowych
<b>Clar 2012</b>	MEDLINE, MEDLINE In-Process, EMBASE, The Cochrane Library, NHS HTA, SCI Expanded, ClinicalTrials.gov, Current Control Trials, ADA, EASD, Federal Drug Agency, EMA, referencje odnalezionych doniesień od 2006 r. do października 2011 r. (aktualizacja w PubMed: lipiec 2012 r.)	tak/tak/tak	8 badań RCT, w tym 7 dla DAPA: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bailey 2010 (DAPA+MET vs PLA+MET)</li> <li>• Bolinder 2012 + Ljunggren 2012 (DAPA+MET vs PLA+MET)</li> <li>• Nauck 2011 (DAPA+MET vs GLIP+MET)</li> <li>• Rosenstock 2012 (DAPA+PIO vs PLA+PIO)</li> <li>• Strojek 2011 (DAPA+GLIM vs PLA+GLIM)</li> <li>• Wilding 2009 (DAPA+INS vs PLA+INS)</li> <li>• Wilding 2012 (DAPA+INS vs PLA+INS)</li> </ul>	<u>DAPA 10 mg vs komparator:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA<sub>1c</sub> (%): WMD=-0,54 [-0,63; -0,44]</li> <li>• zmiana masy ciała (kg): WMD=-1,95 [-2,18; -1,71]</li> <li>• wzrost ryzyka UTI i GTI</li> <li>• porównywalna częstość występowania hipoglikemii</li> </ul>	wykazano skuteczność DAPA pod względem redukcji HbA <sub>1c</sub> , masy ciała, SBP i FPG, wskazano na potrzebę dalszych badań dotyczących bezpieczeństwa

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki dla DAPA, SMD [95%CI], WMD [95%CI], RR [95% CI], OR [95% CI]	Wnioski autorów
<b>Musso 2012</b>	MEDLINE, Ovid MEDLINE In-Process, Cochrane CENTRAL Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, EMBASE, PubMed, clinicaltrials.gov, ADA/EASD z datą odcięcia grudzień 2010	tak/tak/tak	13 badań RCT, w tym 7 dla DAPA: <ul style="list-style-type: none"> <li>• List 2009 (DAPA vs MET, PLA)</li> <li>• Komoroski 2009 (DAPA vs PLA)</li> <li>• Wilding 2009 (DAPA+INS vs PLA+INS)</li> <li>• Wilding 2010* (DAPA+INS vs PLA+INS)</li> <li>• Bailey 2010 (DAPA+MET vs PLA+MET)</li> <li>• Ferrannini 2010 (DAPA vs PLA)</li> <li>• Strojek 2010* (DAPA+GLIM vs PLA+GLIM)</li> </ul>	<b>DAPA 10 mg vs komparator:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA<sub>1c</sub> (%): WMD=-0,60 [-0,69; -0,52]</li> <li>• zmiana FPG (mg/dl): WMD=-19,89 [-23,91; -15,88]</li> <li>• zmiana masy ciała (%): WMD=-1,75 [-2,17; -1,33]</li> <li>• zmiana SBP (mmHg): WMD=-4,43 [-5,98; -2,88]</li> <li>• zmiana DBP (mmHg): WMD=-1,44 [-2,36; -0,53]</li> <li>• zmiana stężenia kwasu moczowego w surowicy (μmol/l): WMD=-42,46 [-49,53; -35,39]</li> <li>• hipoglikemia: OR=1,21 [0,87; 1,67]</li> <li>• UTI: OR=1,42 [0,93; 2,17]</li> <li>• GTI: OR=3,53 [2,03; 6,14]</li> </ul>	wykazano skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów SGLT-2, w tym DAPA, w leczeniu cukrzycy typu 2



Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki dla DAPA, SMD [95%CI], WMD [95%CI], RR [95% CI], OR [95% CI]	Wnioski autorów
<b>Sun 2014</b>	MEDLINE (PubMed), EMBASE (OVID), Cochrane Library, Google Scholar, ClinicalTrials.gov z datą odcięcia 09.07.2013 (aktualizacja 21.10.2013)	wymienione słowa kluczowe/tak/tak	12 badań RCT dla DAPA: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bailey 2010 (DAPA+MET vs PLA+MET)</li> <li>• Bailey 2013 (DAPA+MET vs PLA+MET)</li> <li>• Bolinder 2012 (DAPA+MET vs PLA+MET)</li> <li>• Bolinder 2014 (DAPA+MET vs PLA+MET)</li> <li>• Henry 2012 (DAPA+MET, DAPA vs PLA+MET)</li> <li>• Ljunggren 2012 (DAPA+MET vs PLA+MET)</li> <li>• Rosenstock 2012 (DAPA+PIO vs PLA+PIO)</li> <li>• Strojek 2011 (DAPA+GLIM vs PLA+GLIM)</li> <li>• Wilding 2009 (DAPA+INS vs PLA+INS)</li> <li>• Wilding 2012 (DAPA+INS vs PLA+INS)</li> <li>• Wilding 2014 (DAPA+INS vs PLA+INS)</li> <li>• Jabbour 2014 (DAPA+SIT±MET vs PLA+SIT±MET)</li> </ul>	<u>DAPA+INS vs PLA+INS:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA<sub>1c</sub> (%): WMD=-0,53 [-0,65; -0,41]</li> <li>• zmiana FPG (mmol/l): WMD=-1,32 [-1,79; -0,84]</li> <li>• zmiana masy ciała (kg): WMD=-2,45 [-2,99; -1,92]</li> </ul>	DAPA w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi poprawia kontrolę glikemii powodując jednocześnie redukcję masy ciała
<b>Vasilakou 2013</b>	MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library z datą odcięcia 13.04.2013; ADA, EASD, IDF, AACE od 2009 do 2012, strony internetowe firm farmaceutycznych, FDA, EMA, ClinicalTrials.gov	wymienione słowa kluczowe/tak/tak	55 badań RCT, w tym 21 dla DAPA: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bailey 2012, Ferrannini 2010+Woo 2011, Kaku 2013, List 2009, NCT01294423 2012, Bailey 2010+Bailey 2013, Bolinder 2012+Ljunggren 2012+Bolinder 2012, Cefalu 2012, Henry 2012 (2 RCTs), Jabbour 2012, Kohan 2011, Komoroski 2009, Leiter 2012, Mudaliar 2011, Nauck 2011+Del Prato 2011, Rosenstock 2012, Strojek 2011+Strojek 2011, Wilding 2009 Wilding 2012+Wilding 2012, NCT01217892 2012</li> </ul>	<u>DAPA vs PLA:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA<sub>1c</sub> (%): WMD=-0,59 [-0,67; -0,50]</li> <li>• zmiana masy ciała (kg): WMD=-1,92 [-2,23; -1,60]</li> <li>• zmiana SBP (mmHg): WMD=-3,20 [-4,20; -2,21]</li> <li>• zmiana DBP (mmHg): WMD=-1,74 [-2,35; -1,13]</li> <li>• hipoglikemia: OR=1,20 [0,88; 1,64]</li> <li>• UTI: OR=1,43 [1,05; 1,94]</li> <li>• GTI: OR=3,48 [2,33; 5,20]</li> </ul>	inhibitory SGLT-2 mogą poprawiać wyniki zdrowotne u chorych z cukrzycą typu 2 w krótkim okresie obserwacji, natomiast wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w okresie długofalowym są niejasne

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki dla DAPA, SMD [95%CI], WMD [95%CI], RR [95% CI], OR [95% CI]	Wnioski autorów
<b>Zhang 2014</b>	Medline (PubMed), Embase (OVID), the Cochrane Library z datą odcięcia sierpień 2012	wymienione słowa kluczowe/tak/tak	10 badań RCT dla DAPA: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wilding 2009 (DAPA+INS vs PLA+INS)</li> <li>• List 2009 (DAPA vs MET, PLA)</li> <li>• Ferrannini 2010 (DAPA vs PLA)</li> <li>• Bailey 2010 (DAPA+MET vs PLA+MET)</li> <li>• Strojek 2011 (DAPA+GLIM vs PLA+GLIM)</li> <li>• Bolinder 2012 (DAPA+MET vs PLA+MET)</li> <li>• Henry 2012 (DAPA+MET, DAPA vs MET)</li> <li>• Wilding 2012 (DAPA+INS vs PLA+INS)</li> <li>• Rosenstock 2012 (DAPA+PIO vs PLA+PIO)</li> <li>• Bailey 2012 (DAPA vs PLA)</li> </ul>	DAPA 10 mg vs PLA <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA<sub>1c</sub> (%): WMD=-0,57 [-0,67; -0,46]</li> <li>• % pacjentów z HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%: RR=1,47 [1,22; 1,76]</li> <li>• zmiana FPG (mmol/l): WMD=-1,13 [-1,30; -0,95]</li> <li>• zmiana masy ciała (kg): WMD=-1,88 [-2,17; -1,60]</li> <li>• hipoglikemia: RR=1,10 [0,92; 1,32]</li> </ul>	wyniki metaanaliz wskazują na DAPA, jako skuteczną opcję terapeutyczną w leczeniu cukrzycy typu 2, DAPA może powodować wzrost ryzyka wystąpienia UTI oraz GTI

AACE - American Association of Clinical Endocrinologists; ADA - American Diabetes Association; BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); DAPA - dapagliflozyna; DBP - ciśnienie tętnicze rozkurczowe (ang. *diastolic blood pressure*); EASD - European Association for the Study of Diabetes; EMA - European Medicines Agency; FDA - U.S. Food and Drug Administration; FPG - poziom glukozy na czczo (ang. *fasting plasma glucose*); GLIM - glimepiryd; GLIP - glipezid; GTI - infekcje dróg płciowych (ang. *genital tract infections*); HbA<sub>1c</sub> - hemoglobina glikowana (ang. *glycated hemoglobin*); HDL - lipoproteina o wysokiej gęstości (ang. *high density lipoprotein*); IDF - International Diabetes Federation; INS - insulina; LDL - lipoproteina o niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein*); MET - metformina; OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); PIO - pioglitazon; PLA - placebo; RCT - randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*); RR - ryzyko względne (ang. *risk ratio*); SBP - ciśnienie tętnicze skurczowe (ang. *systolic blood pressure*); SCI - Science Citation Index; SGLT-2 - kotransporter glukozy-sódowy 2 (ang. *Sodium-glucose linked transporter 2*); SIT - sitagliptyna; SMD - standaryzowana średnia różnica (ang. *standardized mean difference*); SU - pochodna sulfonylomocznika; UTI - infekcje dróg moczowych (ang. *urinary tract infections*); WMD - średnia ważona różnica (ang. *weighted mean difference*); ZN - zdarzenia niepożądane.

#### 4.1.2 Raporty HTA

Celem raportu Cummins 2012 była ocena wniosku podmiotu odpowiedzialnego dotyczącego stosowania dapagliflozyny (10 mg/d) w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, w tym insuliną, u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach MEDLINE, MEDLINE in-process, EMBASE i CENTRAL w maju 2011 r. Ponadto przeszukiwano abstrakty konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych (*Current Controlled Trials*, *Clinical Trials.gov*, *ICTRP* and *Clinical Study Results*). Ostatecznie do raportu włączono 3 badania RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą: Bailey 2010 (DAPA + MET vs PLA + MET), Bolinder 2012 (DAPA + MET vs PLA + MET), Nauck 2011 (DAPA + MET vs GLIP + MET), 2 badania RCT oceniające efekty zdrowotne otrzymywane podczas stosowania dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną i/lub innymi OADs: Wilding 2009 i Wilding 2012 (DAPA + INS ± OADs vs PLA + INS ± OADs) oraz 50 badań, które wykorzystano w metaanalizie sieciowej do porównań dapagliflozyny z różnymi grupami leków przeciwcukrzycowych. W metaanalizie sieciowej dla połączenia z insuliną uwzględniono badanie Wilding 2012 oraz 3 badania RCT dla inhibitorów DPP-4, TZD i placebo. Wykazano, że stosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną i/lub innymi OADs powoduje większą redukcję HbA1c względem placebo, masy ciała względem placebo i inhibitorów DPP-4 oraz SBP względem placebo (MD=-2,99 mmHg [95% CI: -5,50; -0,45]). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania hipoglikemii pomiędzy grupą przyjmującą dapagliflozynę oraz placebo (OR=1,37 [95% CI: 0,91; 2,06]) i inhibitory DPP-4 (OR=0,96 [95% CI: 0,56; 1,65]), natomiast hipoglikemię raportowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie dapagliflozyny w porównaniu do tiazolidynodionów (OR=0,36 [95% CI: 0,15; 0,87]). W grupie dapagliflozyny nie obserwowano konieczności zwiększenia dawki insuliny, podczas gdy w grupie placebo całkowita dobową dawką insuliny wzrastała stopniowo w czasie trwania badań. Przyjmowanie dapagliflozyny wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia GTI lub UTI. Podejrzenia o zwiększonym ryzyku występowania nowotworu pęcherza moczowego, prostaty i piersi podczas leczenia za pomocą dapagliflozyny wymagają dalszych badań. Do części właściwej wniosku dołączono dodatkową analizę skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w terapii potrójnej, jednak w raporcie nie przedstawiono szczegółowych wyników porównań.

#### 4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W procesie wyszukiwania badań korzystano z programu EndNote. Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano 18 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg

QUOROM<sup>24</sup>/PRISMA,<sup>25</sup> przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono na Ryc. 1.

Poszukiwano badań bezpośrednio porównujących dapagliflozynę z wybranym komparatorem, a w przypadku ich braku – badań umożliwiających porównanie pośrednie.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących dapagliflozynę z insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika. Na podstawie odnalezionych badań bezpośrednich (dapagliflozyna vs placebo) zidentyfikowano placebo, jako jedyny możliwy komparator pośredni dla dapagliflozyny w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań włączonych do porównania pośredniego przedstawiono w aneksie 11.6.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego zakwalifikowano 3 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny:

- 1) w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika – badanie Matthaai 2014: DAPA + MET + SU vs PLA + MET + SU;
- 2) w terapii po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi – badanie Wilding 2013 i Wilding 2009: DAPA + INS ± OADs vs PLA + INS ± OADs,

oraz 1 badanie umożliwiające porównanie pośrednie dapagliflozyny z insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (badanie LEAD-5: GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU).

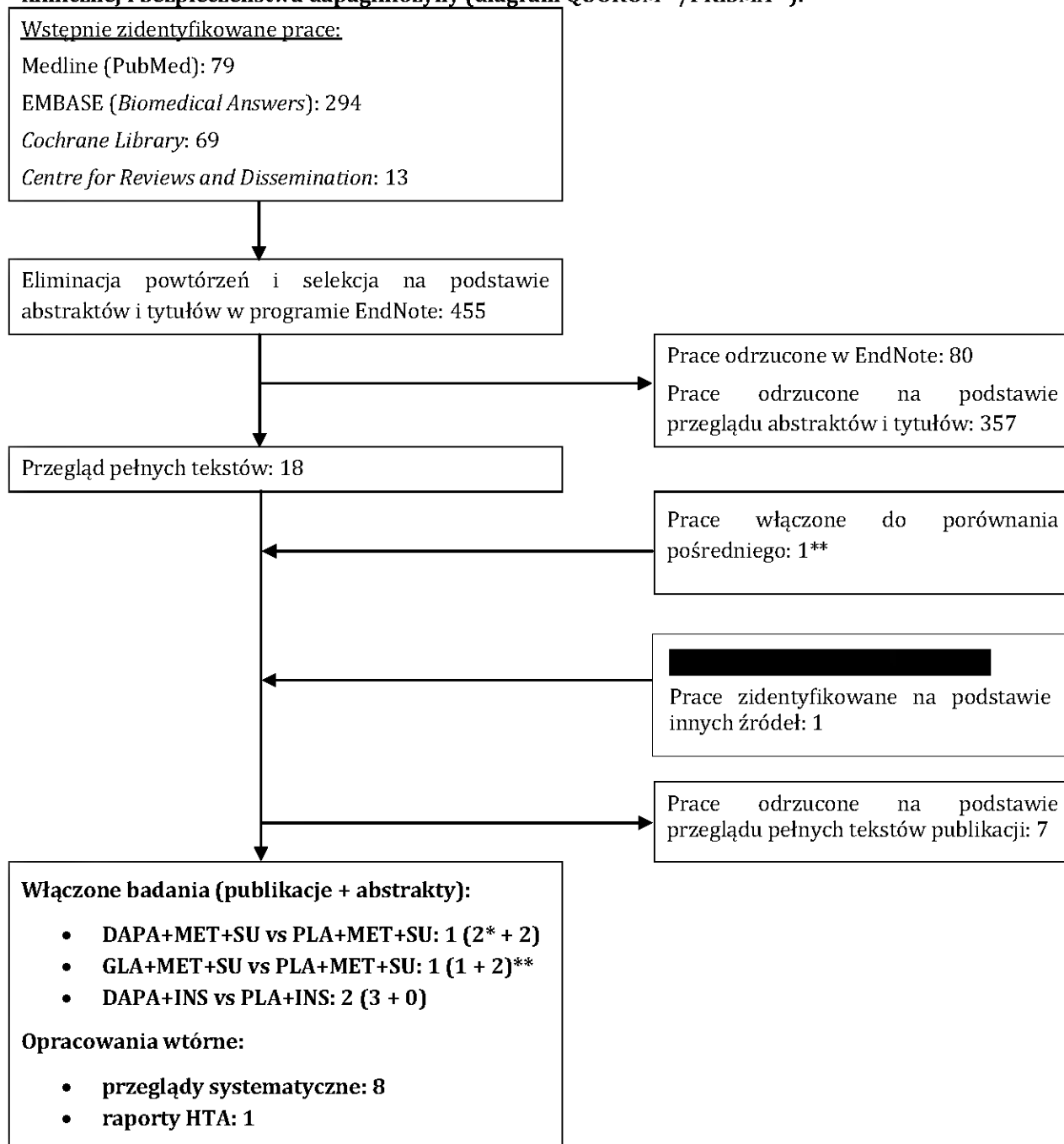
W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zidentyfikowano badań pragmatycznych, tj. badań randomizowanych bez określonych protokołem kryteriów włączenia, na podstawie których możliwa byłaby ocena skuteczności praktycznej.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 11.3.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 11.4.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dapagliflozyny (diagram QUOROM<sup>24</sup>/PRISMA<sup>25</sup>).



\*\* schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań włączonych do porównania pośredniego przedstawiono w aneksie 11.6.

### 4.2.1 Metodyka badań pierwotnych

Do przeglądu włączono 3 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny:

- 3) w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika – badanie Matthaai 2014: DAPA + MET + SU vs PLA + MET + SU;
- 4) w terapii po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi – badanie Wilding 2013 i Wilding 2009: DAPA + INS ± OADs vs PLA + INS ± OADs.

oraz 1 badanie umożliwiające porównanie pośrednie dapagliflozyny z insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika (badanie LEAD-5: GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU).

Wszystkie włączone do analizy badania, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2, były badaniami randomizowanymi i zostały przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Jedynie badanie LEAD-5, włączone do analizy pośredniej, zostało przeprowadzone bez zaślepienia w ramieniu insuliny glargine.

Wszystkie badania miały charakter wieloośrodkowy i międzynarodowy.

Okres obserwacji w badaniach trwał od 12 tygodni w badaniu Wilding 2009 do 104 tygodni w badaniu Wilding 2013.

Populację we wszystkich badaniach stanowili chorzy z cukrzycą typu 2. W badaniach Matthaai 2014 i LEAD-5 skuteczność i bezpieczeństwo terapii oceniano u chorych po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, natomiast w badaniach Wilding 2013 i Wilding 2009 – po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Szczegółową charakterystykę populacji chorych włączonych do poszczególnych badań przedstawiono w podrozdziale 4.2.4.

Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji mITT (ang. *modified intention-to-treat*). W badaniach Matthaai 2014 i Wilding 2013 skuteczność oceniano w populacji chorych, którzy

W badaniach LEAD-5 i Wilding 2009 skuteczność i bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

W badaniach Matthaai 2014, Wilding 2013 i Wilding 2009 nie została przedstawiona formalna hipoteza kliniczna - pomimo braku opisu dla porównań aktywnego komparatora z ramieniem placebo można założyć hipotezę typu *superiority*. Badanie LEAD-5 opisano jako *superiority* (porównanie liraglutyd vs PLA) oraz *non-inferiority* (porównanie liraglutyd vs GLA).

W badaniu Wilding 2013 dopuszczalne było stosowanie 0-2 dodatkowych doustnych leków przeciwcukrzycowych, w tym m.in. metforminę, metforminę w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika, metforminę w skojarzeniu z pochodną tiazolidynodionu lub inne połączenia (patrz Tab. 15). Nie uwzględniono możliwości zmiany dawki dapagliflozyny, natomiast zmiana dawki OADs była dozwolona wyłącznie w przypadku ryzyka wystąpienia hipoglikemii pomimo zaprzestania podawania insuliny. Dopuszczalne były 10% zmiany wielkości dawki insuliny. Zwiększenie dawki insuliny (> 5 IU/d i > 10% w porównaniu do wartości wyjściowej) było dopuszczalne, jeśli co najmniej 3 samodzielne pomiary FPG w ciągu 7 dni przed wizytą lub pomiarem glukozy w ośrodku wyniosły: > 13,3 mmol/l w okresie 0-12 tyg., > 12,2 mmol/l w okresie 12-24 tyg., > 9,9 mmol/l lub HbA1c > 8,5% w okresie 25-48 tyg. W okresie 52-65 tyg. oraz 78-104 tyg. zwiększenie dawki insuliny dozwolone było w przypadku odpowiednio HbA1c > 7,5% oraz HbA1c > 7,0% niezależnie od poziomu FPG. Zmniejszenie dawki insuliny dotyczyło przypadków, w których  $\geq 2$  samodzielne pomiary FPG wskazywały na wartość  $\leq 3,8$  mmol/l.

W badaniu Wilding 2009 dodatkowe doustne leki przeciwcukrzycowe, tj. metforminę, pochodną tiazolidynodionu lub metforminę w skojarzeniu z pochodną tiazolidynodionu stosowali wszyscy chorzy (patrz Tab. 15). Podczas fazy leczenia nie było dozwolone modyfikowanie dawki badanego leku ani doustnych leków przeciwcukrzycowych. Dawka insuliny stosowana przez chorych przed rozpoczęciem badania była redukowana o 50% 1 dnia badania i mogła zostać dodatkowo zmniejszona w przypadku wystąpienia hipoglikemii lub w przypadkach klinicznie uzasadnionych.

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zidentyfikowano badań pragmatycznych, tj. badań randomizowanych bez określonych protokołem kryteriów włączenia.

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

**Tab. 14. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – badania randomizowane.**

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (N)
Terapia skojarzona po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika							
<b>Matthaei 2014</b>							
<b>LEAD-5</b>	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby**	równoległe	107 ośrodków w 17 krajach	581	26 tygodni#	chorzy z T2DM, <b>nieskutecznie leczeni metforminą i pochodną sulfonilomocznika</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• liraglutyd 1,8 mg/d + MET 1g/2xd + glimepiryd 4 mg/d, n=232</li> <li>• GLA średnio 24 IU/ml/d + MET 1g/2xd + glimepiryd 4 mg/d, n=234</li> <li>• PLA + MET 1g/2xd + glimepiryd 4 mg/d, n=115</li> </ul>
Terapia skojarzona po nieskuteczności insuliny OAD							



Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (N)
<b>Wilding 2013</b>	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	126 ośrodków w Europie i Ameryce Północnej	808##	24/48/104 tygodnie†	chorzy z T2DM, <b>nieskutecznie leczeni wysokimi dawkami insuliny z lub bez OADs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DAPA 2,5 mg/d + INS + OADs,‡ n=202</li> <li>• DAPA 5 mg/d + INS + OADs, ‡ n=212</li> <li>• DAPA 10 mg/d + INS + OADs, ‡ n=196</li> <li>• PLA + INS + OADs, ‡ n=197</li> </ul>
<b>Wilding 2009</b>	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	26 ośrodków w USA i Kanadzie	71	12 tygodni††	chorzy z T2DM, <b>nieskutecznie leczeni wysokimi dawkami insuliny i OADs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DAPA 10 mg/d + INS + OADs,‡‡ n=24</li> <li>• DAPA 20 mg/d + INS + OADs,‡‡ n=24</li> <li>• PLA + INS + OADs,‡‡ n=23</li> </ul>

T2DM – cukrzyca typu 2; DAPA – dapagliflozyna; PLA – placebo; MET – metformina; SU – pochodna sulfonilomocznika; GLA – insulina glargine; IU – jednostka międzynarodowa (ang. *international unit*); INS – insulina; OADs – doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. *oral anti-diabetic drugs*);

\*\* badanie przeprowadzone bez zaślepienia w ramieniu insuliny glargine;

# 2 tygodnie okresu kwalifikacji; 3 tygodnie okresu utrzymywania, 26 tygodni leczenia, 1 tydzień obserwacji po zakończeniu leczenia;

†2 tygodnie okresu kwalifikacji, 24 tygodnie leczenia i 24 tygodnie obserwacji (przedłużona faza badania: dodatkowe 56 tygodni obserwacji);

‡ dozwolone było stosowanie 0-2 OAD;

†† 10-21 dni okresu kwalifikacji, 12 tygodni leczenia i 4 tygodnie obserwacji po zakończeniu leczenia;

‡‡ 50% dotychczas stosowanej dawki insuliny i dotychczas stosowane doustne leki przeciwcukrzycowe.

**Tab. 15. Wyjściowa całkowita dobową dawkę insuliny oraz dodatkowe doustne leki przeciw cukrzycowe w badaniach Wilding 2013 i Wilding 2009.**

Badanie	Liczba populacji, N	TDDI*, IU, średnia (SD)/ [zakres]	Czas leczenia insuliną, średnia (SD)	Brak	MET	TZD	MET+TZD	MET+SU	MET + inne OADs	inne połączenia OADs
<b>Wilding 2013</b>										
DAPA + INS	194	78,0 (45,0)	6,3 (5,7)	96 (49,5)	83 (42,8)	-	0 (0,0)	8 (4,1)	1 (0,5)	6 (3,1)
PLA + INS	193	73,7 (42,4)	5,9 (5,9)	96 (49,7)	78 (40,4)	-	1 (0,5)	13 (6,7)	1 (0,5)	4 (2,1)
<b>Wilding 2009</b>										
DAPA + INS	24	93,0 [67,5; 136,0]	bd	-	19 (79,2)	3 (12,5)	2 (8,3)	-	-	-
PLA + INS	23	90,0 [70,0; 136,0]	bd	-	18 (78,3)	1 (4,3)	4 (17,4)	-	-	-

MET - metformina; OADs - doustne leki przeciw cukrzycowe (ang. *oral antidiabetic drugs*); SU - pochodna sulfonilomocznika; TDDI - całkowita dobową dawkę insuliny (ang. *total daily dose of insulin*); TZD - pochodna tiazolidynodionu.

\* przed 50% redukcją dawki 1 dnia badania.

Tab. 16. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – c.d.

Badanie	Szczegóły wyprotokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
<b>Matthaei 2014</b>	■	■	■	■	■	■
<b>LEAD-5</b>	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Novo Nordisk A/S.	mITT **	H: <i>brak opisu (superiority i non-inferiority)#</i>	tak
<b>Wilding 2013</b>	tak	opisane	badanie sponsorowane przez AstraZeneca i Bristol-Myers Squibb	mITT *	H: <i>brak opisu (domyślnie superiority)</i>	tak
<b>Wilding 2009</b>	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Bristol-Myers Squibb i AstraZeneca	mITT **	H: <i>brak opisu (domyślnie superiority)</i>	tak

ITT – zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*).

\* skuteczność oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których oceniono początkową i co najmniej jedną późniejszą wartość danego parametru, zaś bezpieczeństwo – w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku;

\*\* skuteczność i bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku;

# H1: *superiority* (liraglutyd vs PLA), H2: *non-inferiority* (liraglutyd vs GLA).

#### 4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.<sup>21</sup> Oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badania włączone do analizy charakteryzowały się umiarkowanie wysoką jakością. Jakość badania Wilding 2013 oceniono na 5 pkt, jakość badań Matthaei 2014 i Wilding 2009 – ■ ■ ■ ■ ■ natomiast jakość badania LEAD-5 – na 3/5 pkt (badanie przeprowadzone bez zaślepienia w ramieniu insuliny glargine oraz metodą podwójnie ślepej próby dla grup liraglutylu i placebo).

Zestawienie oceny jakości badań wg Jadad wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych przedstawia poniższa tabela.

**Tab. 17. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.**

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTM
<b>Matthaei 2014</b>	■ ■■■■■■■■■■	■	■	■	■
<b>LEAD-5</b>	2†	0/2*	1	3/5*	IIA
<b>Wilding 2013</b>	2†	2	1	5	IIA
<b>Wilding 2009</b>	1 - brak opisu metod randomizacji	2**	1	4	IIA

\* badanie przeprowadzone bez zaślepienia w ramieniu insuliny glargine, badanie przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby dla grup liraglutynu i placebo;

† randomizacja blokowa stratyfikowana;

\*\* podwójnie zaślepienie podawanie dapagliflozyny i placebo.

### 4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu.

Tab. 18. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych – badania pierwotne.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Matthaei 2014</b>	[Redacted]	[Redacted]
<b>LEAD-5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek: 18-80 lat</li> <li>cukrzyca typu 2 leczona OAD przez co najmniej 3 miesiące</li> <li>BMI <math>\leq</math> 45 kg/m<sup>2</sup></li> <li>HbA<sub>1c</sub>: 7,5-10% (1 OAD) lub 7-10% (&gt;1 OAD)</li> <li>stosowanie MET 2g/d+GLI 4 mg/d przez co najmniej 3 tyg. i poziom glukozy na czczo (FPG, ang. <i>fasting plasma</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>insulinoterapia w okresie 3 miesięcy poprzedzających badanie (za wyjątkiem krótkotrwałej terapii z powodu współistniejącej choroby)</li> <li>stosowanie leków innych niż OAD, mogących mieć wpływ na poziom glukozy we krwi niewydolność wątroby lub nerek</li> <li>klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa</li> <li>retinopatia proliferacyjna lub zwyrodnienie plamki</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p><i>glucose</i>): 7,5-12,8 mmol/l</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nadciśnienie (<math>\geq 180/100</math> mmHg)</li> <li>• choroba nowotworowa</li> <li>• nawracająca hipoglikemia lub nieświadomość hipoglikemii</li> <li>• obecność przeciwciał dla antygenów wirusa HBV lub HCV</li> <li>• ciąża</li> </ul>
<b>Wilding 2013</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kobiety i mężczyźni z cukrzycą typu 2</li> <li>• wiek: 18-80 lat</li> <li>• wskaźnik masy ciała BMI <math>\leq 45</math> kg/m<sup>2</sup></li> <li>• HbA<sub>1c</sub> 7,5-10%</li> <li>• stosowanie stałych dawek insuliny (średnio <math>\geq 30U</math> dziennie) przez co najmniej 8 tygodni przed włączeniem do badania (zmiana dziennego zapotrzebowania na insulinę <math>&gt; 10\%</math> możliwa 1 raz w ciągu 7 dni przed randomizacją)</li> <li>• dozwolone stosowanie stałych dawek <math>\leq 2</math> doustnych leków przeciwcukrzycowych</li> <li>• stosowanie metforminy w dawce 1500 mg/d lub maksymalnej tolerowanej, lub co najmniej połowy maksymalnej dobowej dawki innego OAD przez <math>\geq 8</math> tygodni przed włączeniem do badania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cukrzyca typu 1</li> <li>• objawy nieodpowiednio kontrolowanej cukrzycy</li> <li>• stopień filtracji kłębuszkowej <math>&lt; 50</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub poziom kreatyniny w surowicy <math>&gt; 177</math> <math>\mu</math>mol/l (<math>&gt; 2</math> mg/dl), lub - w przypadku stosowania metforminy - <math>&gt; 133</math> <math>\mu</math>mol/l (<math>&gt; 1,5</math> mg/dl) u mężczyzn i <math>\geq 124</math> <math>\mu</math>mol/l (<math>\geq 1,4</math> mg/dl) u kobiet</li> </ul>
<b>Wilding 2009</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kobiety i mężczyźni z cukrzycą typu 2</li> <li>• wiek: 18-75 lat</li> <li>• wskaźnik masy ciała BMI <math>\leq 45</math> kg/m<sup>2</sup></li> <li>• HbA<sub>1c</sub> 7,5-10%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cukrzyca typu 1 w wywiadzie</li> <li>• poziom aminotransferazy asparaginianowej i/lub poziom aminotransferazy alaninowej <math>&gt; 2,5</math> razy powyżej górnej granicy normy</li> <li>• stężenie kinazy kreatynowej <math>\geq 3</math> razy powyżej górnej granicy normy</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"><li>• stosowanie stałych dawek leków uwrażliwiających na insulinę (metformina <math>\geq 1000</math> mg i/lub pioglitazon <math>\geq 30</math> mg lub rozyglitazon 4 mg) przez <math>\geq 4</math> tygodnie i insulinoterapia przez <math>\geq 12</math> tygodni przed włączeniem do badania (dawka insuliny <math>\geq 50</math> jednostek U100/d stała przez <math>\geq 6</math> tygodni)</li><li>• stężenie C-peptydu na czczo <math>\geq 0,8</math> ng/ml, stężenie kreatyniny w surowicy <math>&lt; 1,5</math> mg/dl u mężczyzn lub <math>&lt; 1,4</math> mg/dl u kobiet, stosunku stężenia albuminy do stężenia kreatyniny w moczu <math>&lt; 300</math> mg/g lub (w przypadku przekroczenia) białko całkowite w dobowej zbiorce moczu <math>&lt; 3</math>g/24h</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• objawy nieodpowiednio kontrolowanej cukrzycy</li><li>• ciężka hipoglikemia, stan niestabilny lub poważne choroby układu krążenia, nerek lub wątroby w wywiadzie</li></ul>

OADs – doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. *oral antidiabetic drugs*); HbA<sub>1c</sub> – hemoglobina glikowana (ang. *glycated hemoglobin*); SBP – ciśnienie tętnicze skurczowe (ang. *systolic blood pressure*); DBP – ciśnienie tętnicze rozkurczowe (ang. *diastolic blood pressure*); BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); HBV – wirus zapalenia wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus*); HCV – wirus zapalenia wątroby typu C (ang. *hepatitis C virus*).

#### 4.2.4 Charakterystyka populacji

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę populacji chorych randomizowanych do poszczególnych badań.

Do badań uwzględnionych w analizie włączono dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika (Matthaei 2014, LEAD-5) oraz insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (Wilding 2013, Wilding 2009).

Średni wiek chorych w badaniach wynosił od 55,7 lat w badaniu Wilding 2009 do [REDACTED] lat w badaniu Matthaei 2014.

Mężczyźni w badaniach stanowili od [REDACTED] do 70% populacji (odpowiednio w badaniu Matthaei 2014 i Wilding 2009).

We wszystkich badaniach ponad 90% populacji stanowili przedstawiciele rasy białej, jedynie w badaniu LEAD-5 nie podano informacji o odsetkach przedstawicieli poszczególnych ras.

Średnia masa ciała chorych wynosiła od 85 kg w badaniu LEAD-5 do 103,4 kg w badaniu Wilding 2009, natomiast średni wskaźnik masy ciała (BMI) – od 30,3 do 35,5 kg/m<sup>2</sup>.

Wartość HbA<sub>1c</sub> u chorych włączonych do poszczególnych badań wynosiła średnio od [REDACTED] w badaniu Matthaei do 8,6% w badaniu Wilding 2013.

Wyjściowa charakterystyka chorych we wszystkich włączonych badaniach odpowiada zatem charakterystyce populacji wnioskowanej, tj. HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% i BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>.

Średni czas trwania cukrzycy w badaniach wynosił od [REDACTED] do 14,2 roku (odpowiednio w badaniach Matthaei 2014 i Wilding 2013).

Charakterystyki pacjentów włączonych do badań Matthaei 2014 i LEAD-5 (badania włączone do porównania pośredniego DAPA i GLA) były zbliżone.

Proces randomizacji w poszczególnych badaniach był skuteczny i nie obserwowano istotnych różnic w charakterystyce chorych randomizowanych do różnych grup.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych przedstawiono w poniższych tabelach.



**Tab. 19. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych, cz. 1.**

Badanie	Liczebność populacji, N	Wiek, średnia (SD), lata	Mężczyźni, n (%)	Rasa biała, n (%)	Rasa czarna/Afroamerykanie, n (%)	Rasa azjatycka, n (%)	Inna rasa, n (%)	Masa ciała, kg, średnia (SD)	BMI, kg/m <sup>2</sup> , średnia (SD)	Obwód talii, cm, średnia (SD)
<b>Terapia trójlekowa po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika</b>										
<b>Matthaei 2014</b>										
<b>LEAD-5</b>										
GLA + MET + SU	232	57,5 (10,5)	139 (60)	bd	bd	bd	bd	85,0 (17,9)	30,3 (5,3)	bd
PLA + MET + SU	114	57,5 (9,6)	56 (49)	bd	bd	bd	bd	85,7 (16,7)	31,3 (5,0)	bd
<b>Terapia po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi</b>										
<b>Wilding 2013</b>										
DAPA + INS	194	59,3 (8,8)	87 (44,8)	184 (94,8)	5 (2,6)	3 (1,5)	2 (1,0)	94,5 (16,8)	33,4 (5,1)	109,6 (12,5)
PLA + INS	193	58,8 (8,6)	95 (49,2)	186 (96,4)	6 (3,1)	0 (0,0)	1 (0,5)	94,5 (19,8)	33,1 (5,9)	110,2 (14,5)
<b>Wilding 2009</b>										
DAPA + INS	24	55,7 (9,2)	13 (54,2)	22 (91,7)	1 (4,2)	1 (4,2)	0 (0,0)	103,4 (10,2)	35,5 (3,6)	bd
PLA + INS	23	58,4 (6,5)	16 (69,6)	22 (95,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,3)	101,8 (16,5)	34,8 (4,6)	bd

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*).

**Tab. 20. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych – cz. 2.**

Badanie	Liczba osób populacji, N	Czas trwania cukrzycy, lata, średnia (SD)	HbA <sub>1c</sub> %, średnia (SD)	HbA <sub>1c</sub> <7%, n (%)	HbA <sub>1c</sub> <8%, n (%)	HbA <sub>1c</sub> ≥8% i <9%, n (%)	HbA <sub>1c</sub> ≥9%, n (%)	FPG, mg/dl, średnia (SD)	PPG, mmol/l, średnia (SD)
<b>Terapia trójlekowa po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika</b>									
<b>Matthaei 2014</b>									
<b>LEAD-5</b>									
GLA + MET + SU	232	9,7 (6,4)	8,2 (0,9)	bd	bd	bd	bd	9,1 (2,0)	bd
PLA + MET + SU	114	9,4 (6,2)	8,3 (0,9)	bd	bd	bd	bd	9,4 (2,0)	bd
<b>Terapia po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi</b>									
<b>Wilding 2013</b>									
DAPA + INS	194	14,2 (7,3)	8,57 (0,82)	bd	bd	bd	bd	173,1 (54,9)	bd
PLA + INS	193	13,5 (7,3)	8,47 (0,77)	bd	bd	bd	bd	170,6 (57,2)	bd
<b>Wilding 2009</b>									
DAPA + INS	24	11,8 (5,8)	8,4 (0,7)	bd	bd	bd	bd	156,0 (39,0)	bd
PLA + INS	23	13,8 (7,3)	8,4 (0,9)	bd	bd	bd	bd	165,9 (51,5)	bd

HbA<sub>1c</sub> - hemoglobina glikowana (ang. *glycated hemoglobin*); FPG - poziom glukozy na czczo (ang. *fasting plasma glucose*); PPG - poziom glukozy po posiłku (ang. *postprandial glucose*).

#### 4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

**Tab. 21. Zestawienie punktów końcowych.**

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
<b>Matthaei 2014</b>		
<b>LEAD-5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA<sub>1c</sub> od wartości początkowej do uzyskanej w 26 tygodniu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG)</li> <li>zmiana poziomu glukozy po posiłku (PPG)</li> <li>zmiana masy ciała</li> <li>zmiana obwodu talii</li> <li>zmiana ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi</li> <li>częstość rytmu serca</li> <li>zmiana funkcji komórek β (stosunek proinsuliny do C-peptydu)</li> <li>zdarzenia niepożądane</li> </ul>
<b>Wilding 2013</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA<sub>1c</sub> od wartości początkowej do uzyskanej w 24 tygodniu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana masy ciała</li> <li>całkowita dzienna dawka insuliny (ang. <i>total daily dose of insulin</i>, TDDI)</li> <li>odsetek chorych z redukcją TDDI ≥10% od wartości początkowej</li> <li>zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG)</li> <li>bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, czynności życiowe, pomiary laboratoryjne)</li> </ul>

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
<b>Wilding 2009</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA<sub>1c</sub> od wartości początkowej do uzyskanej w 12 tygodniu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG) po 12 tygodniach</li> <li>całkowita dzienna dawka insuliny (ang. <i>total daily dose of insulin</i>, TDDI)</li> <li>odsetek chorych osiągających spadek HbA<sub>1c</sub> <math>\geq 0,5\%</math> od wartości początkowej</li> <li>odsetek chorych osiągających HbA<sub>1c</sub> <math>&lt; 7,0\%</math></li> <li>zmiana masy ciała</li> <li>zmiana poziomu glukozy 2 godziny po posiłku (PPG)</li> <li>bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, czynności życiowe, pomiary laboratoryjne)</li> </ul>

#### 4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badań

Wszystkie badania włączone do analizy ukończyło ponad 50% chorych. Najmniejszy odsetek chorych ukończyło badanie Wilding 2013 w ramieniu PLA+INS±OADs (54,8%), co wiąże się z najdłuższym okresem obserwacji (104 tyg.), natomiast największy – badanie LEAD-5 w ramieniu GLA+MET+SU (94%, 26 tyg. obserwacji).

Odsetek chorych, którzy ukończyli badanie był zależny od czasu obserwacji.

Odsetek chorych, którzy przerwali badanie z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zgonów przedstawiono w rozdziale 6.

Przyczyny wykluczenia chorych z badań zestawiono w poniższej tabeli.

Tab. 22. Chorzy, którzy nie ukończyli badania, n (%).

Okręś, tyg.	Badanie, grupa	N	Nieprawidłowe włączenie do badania	Niespełnienie kryteriów badania	Wycofanie zgody	Utrata z obserwacji	Odstępstwa od protokołu	Brak skuteczności	Zdarzenia niepożądane	Powody związane z bezpieczeństwem	Powody administracyjne w UK	Inne przyczyny	Odstępek chorych, którzy ukończyli badanie
<b>Matthaei 2014</b>													
<b>LEAD-5</b>													
26	GLA + MET + SU	232 <sup>#</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (2)	0 (0)	5 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (<1)	219 (94)
	PLA + MET + SU	114 <sup>#</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	96 (84)
<b>Wilding 2013</b>													
24	DAPA + INS	196 <sup>*</sup>	1 (0,5)	0 (0,0)	6 (3,1)	2 (1,0)	3 (1,5)	0 (0,0)	6 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	178 (90,8)
	PLA + INS	197 <sup>*</sup>	2 (1,0)	1 (0,5)	14 (7,1)	1 (0,5)	3 (1,5)	0 (0,0)	6 (3,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,5)	168 (85,3)
48	DAPA + INS	196 <sup>*</sup>	1 (0,5)	0 (0,0)	9 (4,6)	2 (1,0)	5 (2,6)	0 (0,0)	9 (4,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	170 (86,7)
	PLA + INS	197 <sup>*</sup>	2 (1,0)	1 (0,5)	17 (8,6)	3 (1,5)	3 (1,5)	0 (0,0)	9 (4,6)	1 (0,5)	0 (0,0)	4 (2,0)	157 (79,7)
104	DAPA + INS	196 <sup>*</sup>	1 (0,5)	1 (0,5)	15 (7,7)	2 (1,0)	7 (3,6)	0 (0,0)	11 (5,6)	0 (0,0)	7 (3,6)	10 (5,1)	142 (72,4)
	PLA + INS	197 <sup>*</sup>	2 (1,0)	1 (0,5)	25 (12,7)	3 (1,5)	5 (2,5)	0 (0,0)	13 (6,6)	1 (0,5)	6 (3,0)	33 (16,8)	108 (54,8)
<b>Wilding 2009</b>													
12	DAPA + INS	24	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,2)	1 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	22 (91,7)
	PLA + INS	23	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (8,7)	1 (4,3)	0 (0,0)	2 (8,7)	1 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,3)	16 (69,6)

<sup>#</sup> populacja chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku;

<sup>\*</sup> w analizie skuteczności oceniono 194 pacjentów w grupie DAPA + INS oraz 193 pacjentów w grupie PLA + INS, ponieważ u odpowiednio 2 i 4 pacjentów nie raportowano wartości początkowej i/lub co najmniej jednej późniejszej wartości parametru skuteczności;


**Tab. 23. DAPA vs GLA w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU – odsetek chorych, którzy ukończyli badanie.**

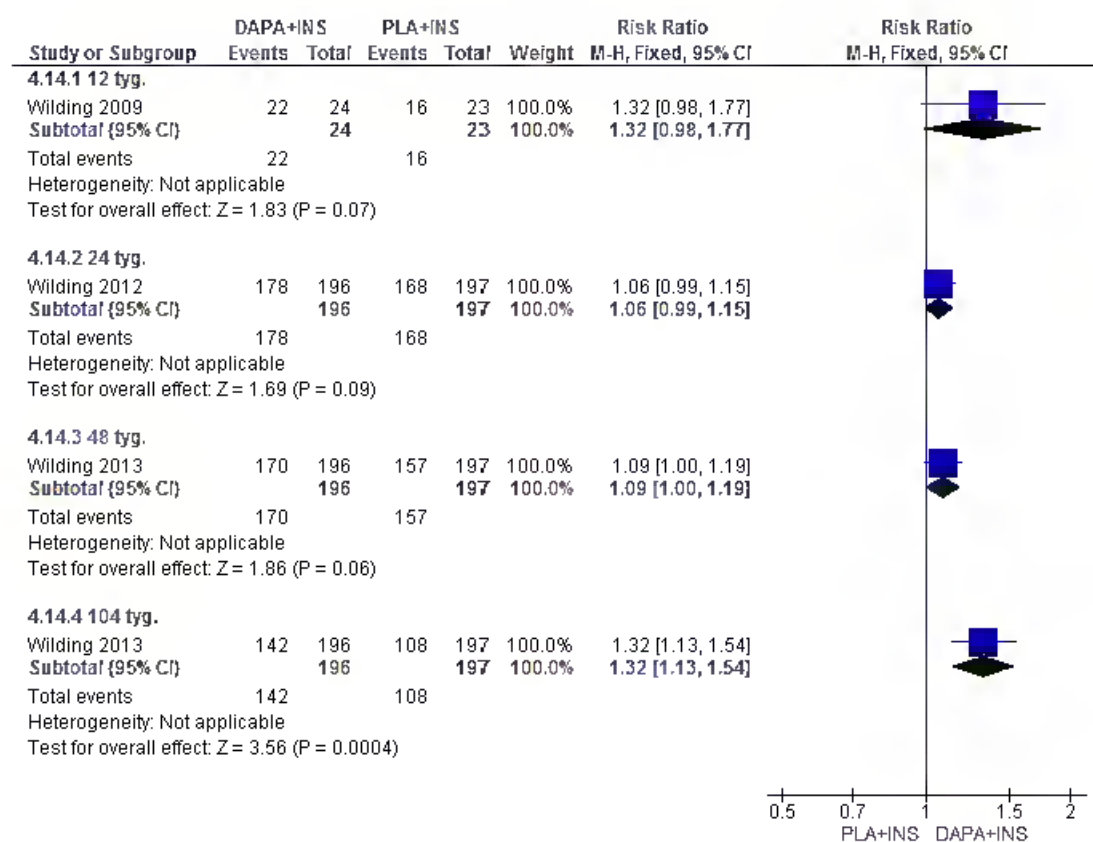
Okres, tyg.	Interwencja	N	n (%)	DAPA/ GLA vs PLA RR [95% CI] RD [95% CI]	DAPA vs GLA RR [95% CI] RD [95% CI]

104 tygodnie badania ukończył istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do insuliny (RR=1,32 [95% CI: 1,13; 1,54], p=0,0004, RD=0,18 [95% CI: 0,08; 0,27], p=0,0002 6, NNT<sub>104 tyg.</sub>=[ 95% CI: 4; 13]). Ponadto, wykazano trend w kierunku większego odsetka ukończenia badania w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do insuliny po 12 tygodniach obserwacji, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (RR=1,32 [95% CI: 0,98; 1,77], p=ns, RD=0,22 [95% CI: 0,003; 0,44], p=0,05, NNT<sub>12 tyg.</sub>=5 [95% CI: 3; 350]).

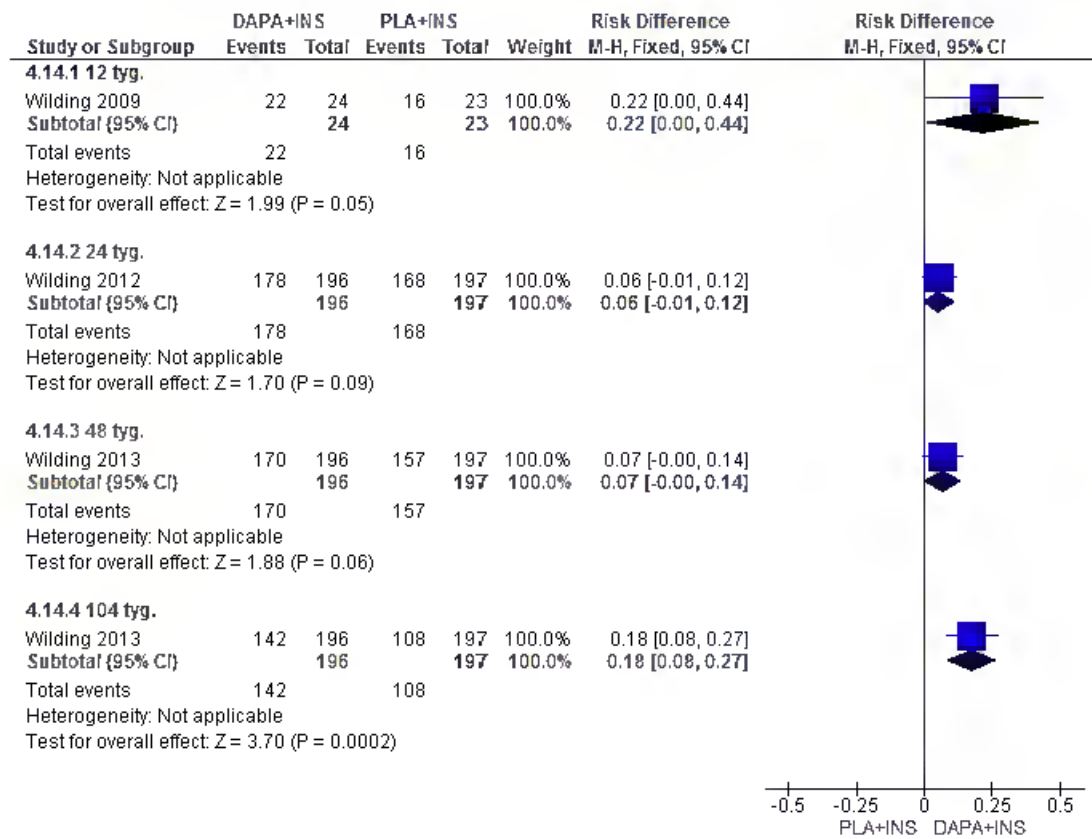
**Tab. 24. DAPA+INS vs PLA+INS – odsetek chorych, którzy ukończyli badanie.**

Okres	Grupa	n/ N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
12	DAPA+INS PLA+INS	22/24 (91,7) 16/23 (69,6)	1,32 [0,98; 1,77] p=ns	0,22 [0,003; 0,44] p=0,05	5 [3; 350]
24	DAPA+INS PLA+INS	178/196 (90,8) 168/197 (85,3)	1,06 [0,99; 1,15] p=ns	0,06 [-0,01; 0,12] p=ns	na
48	DAPA+INS PLA+INS	170/196 (86,7) 157/197 (79,7)	1,09 [0,995; 1,19] p=ns	0,07 [-0,003; 0,14] p=ns	na
104	DAPA+INS PLA+INS	142/196 (72,4) 108/197 (54,8)	1,32 [1,13; 1,54] p=0,0004	0,18 [0,08; 0,27] p=0,0002	6 [4; 13]

Ryc. 2. DAPA+INS vs PLA+INS – odsetek chorych, którzy ukończyli badanie (RR).



Ryc. 3. DAPA+INS vs PLA+INS – odsetek chorych, którzy ukończyli badanie (RD).





## 5 Analiza kliniczna – ocena skuteczności

Ocenę skuteczności dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 przedstawiono na podstawie 4 randomizowanych badań klinicznych.

Ze względu na ograniczone możliwości bezpośredniego porównania dapagliflozyny z insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (brak opublikowanych badań bezpośrednich porównujących obie terapie), w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego na podstawie badań Matthaeei 2014 (DAPA + MET + SU vs PLA + MET + SU) i LEAD-5 (GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU), zgodnie z poniższym schematem.

**Ryc. 4. Schemat porównania pośredniego dapagliflozyny z insuliną glargine w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET + SU.**



W celu porównania pośredniego dapagliflozyny z insuliną wykorzystano metodę Buchera<sup>23</sup> (patrz aneks 11.2).

Ocenę skuteczności stosowania dapagliflozyny (porównanie bezpośrednie, *head-to-head*) po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi przedstawiono na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych – badanie Wilding 2013 i Wilding 2009: DAPA + INS ± OADs vs PLA + INS ± OADs.

W analizie skuteczności uwzględniono następujące punkty końcowe:

- zmiana HbA<sub>1c</sub> względem wartości początkowej,
- odsetek chorych osiągających HbA<sub>1c</sub> < 7,0% lub redukcję HbA<sub>1c</sub> ≥ 0,5% względem wartości początkowej,
- zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG) względem wartości początkowej,
- zmiana poziomu glukozy po posiłku (PPG) względem wartości początkowej,
- zmiana masy ciała względem wartości początkowej,
- zmiana obwodu talii względem wartości początkowej,
- zmiana ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP), częstości rytmu serca względem wartości początkowej,
- zmiana całkowitej dobowej dawki insuliny (TDDI) względem wartości początkowej,
- odsetek chorych z redukcją TDDI ≥ 10% względem wartości początkowej,
- odsetek chorych wymagających zwiększenia dawki insuliny,

- odsetek chorych, którzy przerwali leczenie z powodu braku kontroli glikemii.

Analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji MITT (ang. *modified intention-to-treat*) - w badaniach Matthaiei 2014 i Wilding 2013 skuteczność oceniano w populacji chorych, którzy [REDACTED]

[REDACTED] natomiast w badaniach LEAD-5 i Wilding 2009 skuteczność oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*. Analizowano wyniki w ramach dostępnych źródeł danych pierwotnych:

- Matthaiei 2014 [REDACTED]
- LEAD-5, Wilding 2009, Wilding 2013 - dane opublikowane pełnotekstowo zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego piśmiennictwa.

## 5.1 Terapia trójlekowa po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika - DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU

W praktyce klinicznej w Polsce po nieskuteczności leczenia metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika kolejny etap leczenia stanowi dołączenie insuliny. Ze względu na ograniczone możliwości bezpośredniego porównania dapagliflozyny z insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (brak opublikowanych badań bezpośrednich porównujących obie terapie), w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego na podstawie badań Matthaiei 2014 (DAPA + MET + SU vs PLA + MET + SU) i LEAD-5 (GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU) - patrz Ryc. 4.

W wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa oraz na podstawie danych dostarczonych przez Wnioskodawcę, zidentyfikowano 1 badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2. Metodologię (rozdz. 4.2) oraz wyniki (patrz poniżej) badania Matthaiei 2014 przedstawiono w oparciu o

[Redacted text block]

[Redacted header]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]

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

Poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla punktów końcowych raportowanych zarówno w ramieniu DAPA + MET + SU, jak i GLA + MET + SU. Okres obserwacji w badaniu Matthaer 2014 (DAPA + MET + SU vs PLA + MET + SU) [REDACTED] natomiast w badaniu LEAD-5 (GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU) - 26 tygodni.

W oparciu o rekomendację AOTM dla insuliny glargine stosowanej w cukrzycy typu 1 i 2, leczenie insuliną glargine związane jest z większą skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu ze stosowaniem insuliny NPH.<sup>26</sup> Stąd, przy ograniczeniach porównania pośredniego dapagliflozyny i insuliny NPH uznano, że takie porównanie nie podniesie wiarygodności analizy, a wyniki przedstawiono dla pośredniego porównania dapagliflozyny i insuliny glargine, jako leku co najmniej porównywalnego do insuliny NPH. [REDACTED]

[REDACTED]

### 5.1.1 Zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>)

[REDACTED]

Tab. 27. Ocena skuteczności DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU - zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>, %) względem wartości początkowej.

Okres, tyg.	Interwencja	N	Średnia (SD)	DAPA/GLA vs PLA WMD [95% CI]	DAPA vs GLA WMD [95% CI]
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	X

### 5.1.2 Odsetek chorych osiągających HbA<sub>1c</sub> < 7,0%

■
■
■
■
■
■
■
■
■
■
■

Tab. 28. Ocena skuteczności DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU – odsetek chorych osiągających HbA<sub>1c</sub> < 7,0%.

Okres, tyg.	Interwencja	N	n (%)	DAPA/GLA vs PLA RR [95% CI] RD [95% CI]	DAPA vs GLA RR [95% CI] RD [95% CI]
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	X

### 5.1.3 Zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG)

Tab. 29. Ocena skuteczności DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU – zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG, mmol/l) względem wartości początkowej.

Okres, tyg.	Interwencja	N	Średnia (SD)	DAPA/GLA vs PLA WMD [95% CI]	DAPA vs GLA WMD [95% CI]
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	X

\* brak informacji dotyczącej liczby chorych, u których oceniono punkt końcowy - przyjęto liczebność populacji ITT; \*NICE STA<sup>27</sup>.

### 5.1.4 Zmiana masy ciała

Tab. 30. Ocena skuteczności DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU – zmiana masy ciała (kg) względem wartości początkowej.

Okres, tyg.	Interwencja	N	Średnia (SD)	DAPA/GLA vs PLA WMD [95% CI]	DAPA vs GLA WMD [95% CI]
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	X

### 5.1.5 Zmiana obwodu talii


Tab. 31. Ocena skuteczności DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU – zmiana obwodu talii (cm) względem wartości początkowej.

Okres, tyg.	Interwencja	N	Średnia (SD)	DAPA/GLA vs PLA WMD [95% CI]	DAPA vs GLA WMD [95% CI]

\* brak informacji dotyczącej liczby chorych, u których oceniono punkt końcowy, przyjęto liczebność populacji ITT.

### 5.1.6 Zmiana ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP)


Tab. 32. Ocena skuteczności DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU – zmiana ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP, mmHg) względem wartości początkowej.

Okres, tyg.	Interwencja	N	Średnia (SD)	DAPA/GLA vs PLA WMD [95% CI]	DAPA vs GLA WMD [95% CI]

Okres, tyg.	Interwencja	N	Średnia (SD)	DAPA/GLA vs PLA WMD [95% CI]	DAPA vs GLA WMD [95% CI]

## 5.2 Bezpośrednie porównanie z insuliną – DAPA + INS ± OADs vs PLA + INS ± OADs

Poniżej przedstawiono wyniki bezpośredniego porównania dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną oraz insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi w leczeniu cukrzycy typu 2.

Analizowano 4 okresy obserwacji: 12 tygodni (Wilding 2009), 24 tygodnie (Wilding 2012), 48 tygodni (Wilding 2012 i Wilding 2013) oraz 104 tygodnie (Wilding 2013) z dwóch badań klinicznych.

### 5.2.1 Zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>)

Stosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną przez 12, 24, 48 i 104 tyg. powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu HbA<sub>1c</sub> względem wartości początkowej w porównaniu do insuliny – patrz tabela i rycina poniżej.

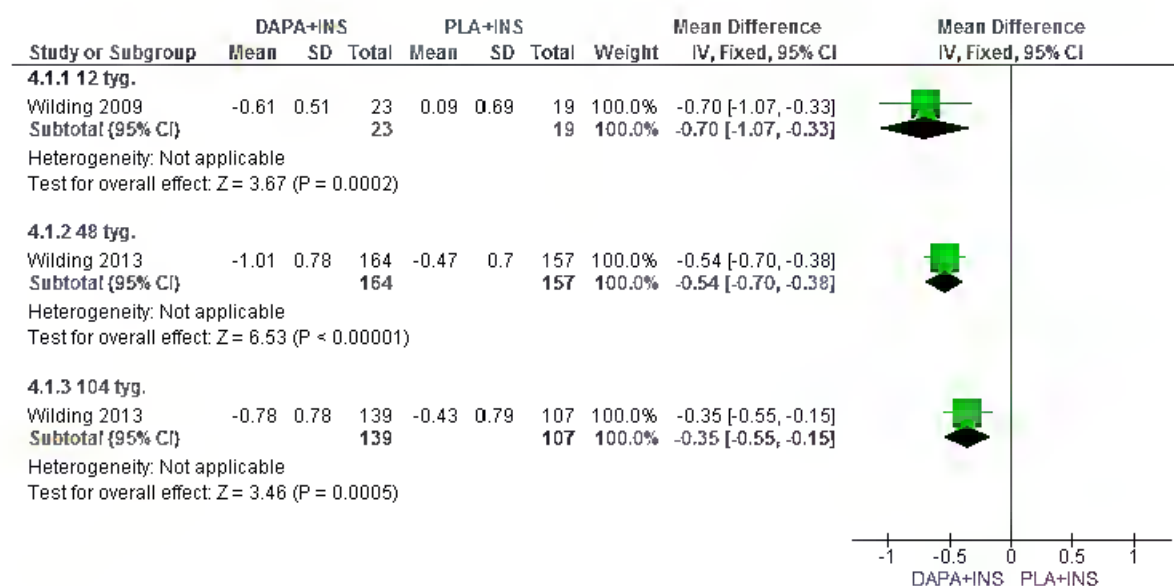
**Tab. 33. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>, %) względem wartości początkowej.**

Okres, tyg.	Grupa	N	Średnia (SD)	DAPA + INS vs INS, WMD [95% CI], ANCOVA	DAPA + INS vs INS, WMD [95% CI], REVMAN
12	DAPA+INS	23	-0,61 (0,51)	-0,70 [-1,1; -0,3] p<0,05	-0,70 [-1,07; -0,33] p=0,0002
	PLA+INS	19	0,09 (0,69)		
24	DAPA+INS	189	-0,96 (bd)	-0,57 [-0,72; -0,42] p<0,001	-0,57 [bd] bd
	PLA+INS	189	-0,39 (bd)		
48	DAPA+INS	164	-1,01 (0,78)	-0,53 [-0,70; -0,37]* p<0,0001	-0,54 [-0,70; -0,38] p<0,00001
	PLA+INS	157	-0,47 (0,70)		
104	DAPA+INS	139	-0,78 (0,78)	-0,35 [-0,55; -0,15] p=0,0007	-0,35 [-0,55; -0,15] p=0,0005
	PLA+INS	107	-0,43 (0,79)		

\* w publikacji Wilding 2012: -0,54 [-0,70; -0,38], p<0,001, natomiast po uwzględnieniu danych z grupy PLA w przypadku brakujących danych w grupie DAPA (ang. *Pattern-Mixture Model Estimate*): -0,50 [-0,68; -0,32].



Ryc. 5. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs - zmiana HbA1c (%) względem wartości początkowej (WMD).

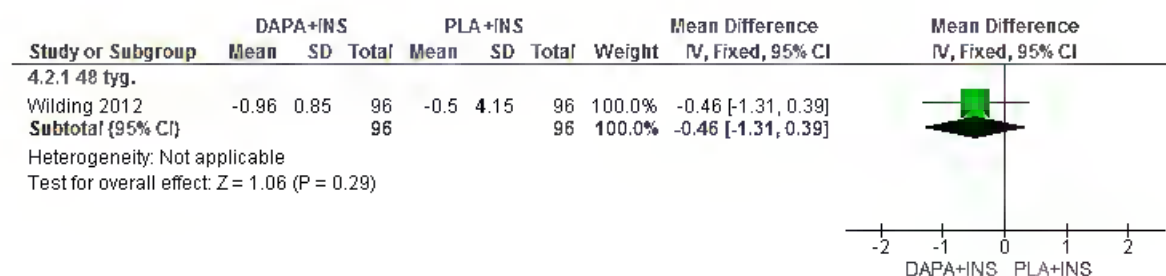


W przypadku subpopulacji pacjentów po nieskuteczności insuliny w monoterapii nie wykazano istotnych statystycznie różnic w redukcji HbA1c względem wartości początkowej podczas stosowania dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną przez 48 tyg. i 104 tyg. w porównaniu do insuliny, jedynie analiza kowariancji ANCOVA wskazuje na istotną statystycznie przewagę dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną nad insuliną w monoterapii dla 48 tyg. okresu obserwacji - patrz tabela i rycina poniżej.

Tab. 34. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs - zmiana HbA1c (%) względem wartości początkowej: pacjenci przyjmujący insulinę w monoterapii (bez OADs).

Okres, tyg.	Grupa	N	Średnia (SD)	DAPA + INS vs INS, WMD [95% CI], ANCOVA	DAPA + INS vs INS, WMD [95% CI], REVMAN
48	DAPA+INS	96	-0,96 (0,85)	-0,46 [-0,71; -0,21] p<0,05	-0,46 [-1,31; 0,39] p=ns
	PLA+INS	96	-0,50 (4,15)		
104	DAPA+INS	bd	bd	-0,3 [-0,6; 0,01] p=0,0563	bd bd
	PLA+INS	bd	bd		

Ryc. 6. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs - zmiana HbA1c (%) względem wartości początkowej: pacjenci przyjmujący insulinę w monoterapii (bez OADs) (WMD).

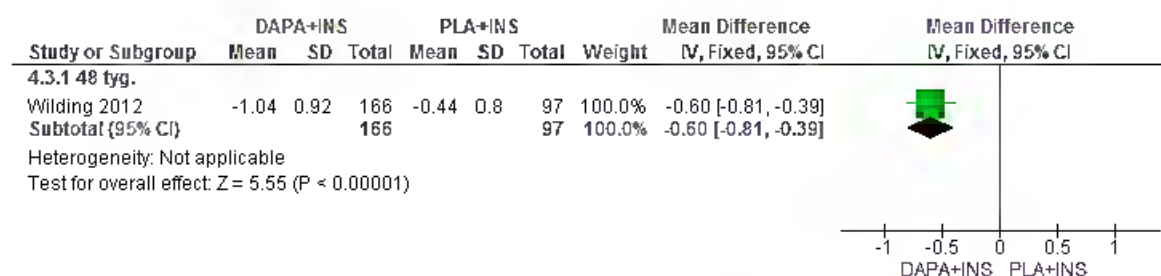


W przypadku subpopulacji pacjentów po nieskuteczności insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi stosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną przez 48 tyg. i 104 tyg. powodowało istotnie statystycznie większą redukcję HbA1c względem wartości początkowej w porównaniu do insuliny – patrz tabela i rycina poniżej.

Tab. 35. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – zmiana HbA1c (%) względem wartości początkowej: pacjenci przyjmujący insulinę w skojarzeniu z OADs.

Okres, tyg.	Grupa	N	Średnia (SD)	DAPA + INS vs INS, WMD [95% CI], ANCOVA	DAPA + INS vs INS, WMD [95% CI], REVMAN
48	DAPA+INS	166	-1,04 (0,92)	-0,61 [-0,82; -0,40] p<0,05	-0,60 [-0,81; -0,39] p<0,00001
	PLA+INS	97	-0,44 (0,80)		
104	DAPA+INS	bd	bd	-0,4 [-0,7; -0,1] p=0,0050	bd bd
	PLA+INS	bd	bd		

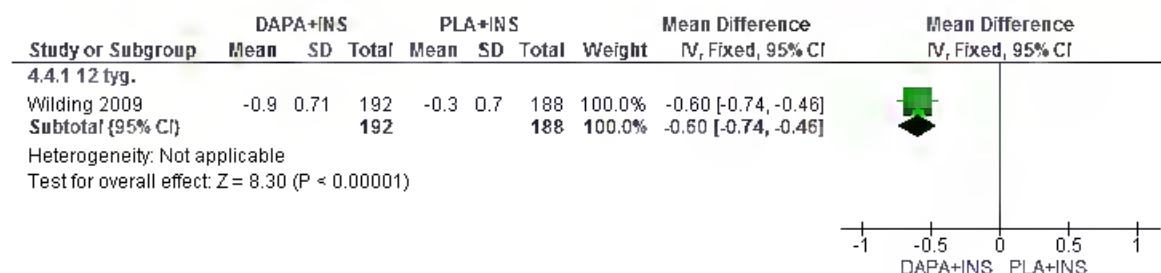
Ryc. 7. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – zmiana HbA1c (%) względem wartości początkowej: pacjenci przyjmujący insulinę w skojarzeniu z OADs (WMD).



Tab. 36. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – zmiana HbA1c (%) względem wartości początkowej z wykluczeniem danych po zwiększeniu dawki insuliny.

Okres, tyg.	Grupa	N	Średnia (SD)	DAPA + INS vs INS, WMD [95% CI], ANCOVA	DAPA + INS vs INS, WMD [95% CI], REVMAN
24	DAPA+INS	192	-0,90 (0,71)	-0,60 [-0,74; -0,45] p<0,001	-0,60 [-0,74; -0,46] p<0,00001
	PLA+INS	188	-0,30 (0,70)		

Ryc. 8. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – zmiana HbA1c (%) względem wartości początkowej z wykluczeniem danych po zwiększeniu dawki insuliny (WMD).



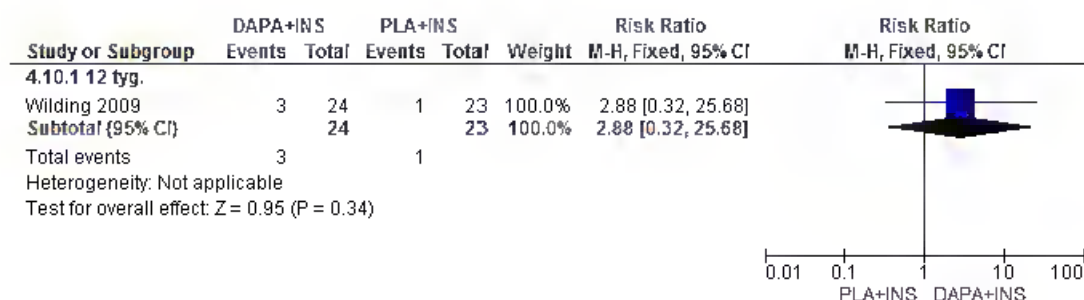
### 5.2.2 Odsetek chorych osiągających HbA1c < 7,0%

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka chorych osiągających HbA1c < 7,0% podczas stosowania dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną oraz insuliny w okresie 12 tyg. obserwacji.

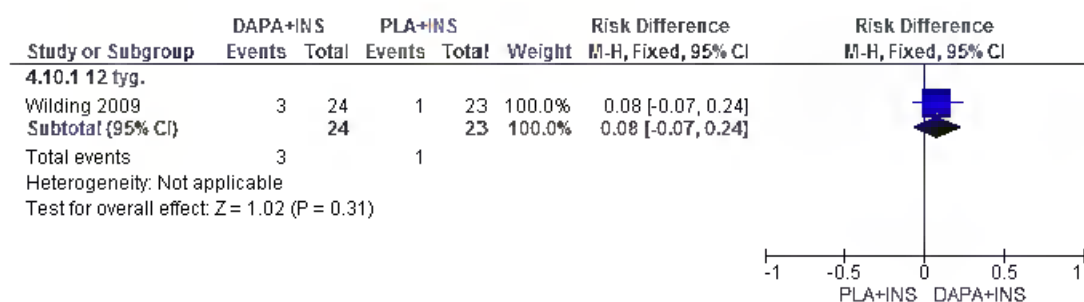
Tab. 37. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – odsetek chorych osiągających HbA1c < 7,0%.

Okres	Grupa	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
12	DAPA+INS	3/24 {12,5}	2,88 [0,32; 25,68] p=ns	0,08 [-0,07; 0,24] p=ns	na
	PLA+INS	1/23 {4,3}			

Ryc. 9. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – odsetek chorych osiągających HbA1c < 7,0% (RR).



Ryc. 10. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – odsetek chorych osiągających HbA1c < 7,0% (RD).



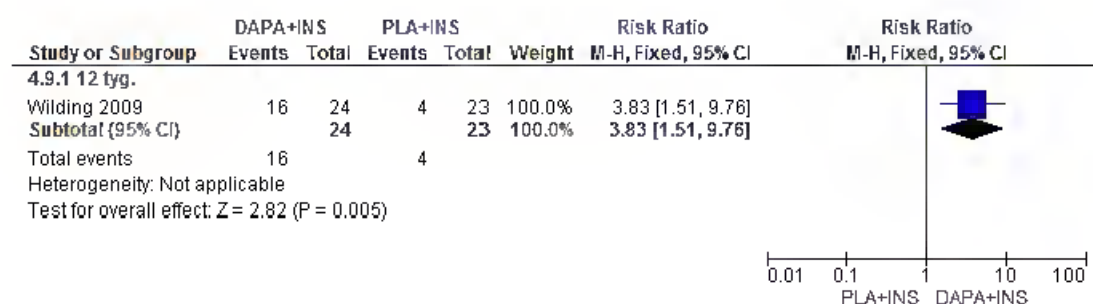
### 5.2.3 Odsetek chorych osiągających redukcję HbA1c ≥ 0,5% względem wartości początkowej

Redukcję HbA1c ≥ 0,5% względem wartości początkowej raportowano u istotnie większego odsetka chorych z grupy dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do grupy insuliny (RR=3,83 [95% CI: 1,51; 9,76], p=0,005, RD=0,49 [95% CI: 0,25; 0,74], p<0,0001, NNT<sub>12 tyg.</sub> = 3 [95% CI: 2; 5]).

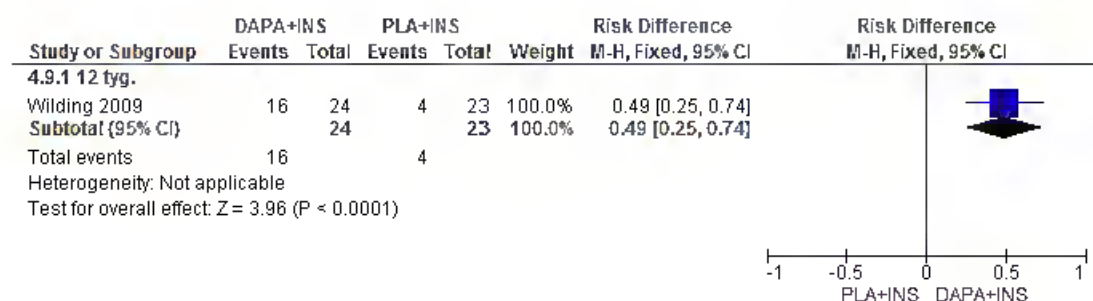
Tab. 38. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – odsetek chorych osiągających redukcję HbA1c  $\geq 0,5\%$  względem wartości początkowej.

Okres	Grupa	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
12	DAPA+INS	16/24 (65,2)	3,83 [1,51; 9,76] p=0,005	0,49 [0,25; 0,74] p<0,0001	3 [2; 5]
	PLA+INS	4/23 (15,8)			

Ryc. 11. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – odsetek chorych osiągających redukcję HbA1c  $\geq 0,5\%$  względem wartości początkowej (RR).



Ryc. 12. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – odsetek chorych osiągających spadek HbA1c  $\geq 0,5\%$  względem wartości początkowej (RD).



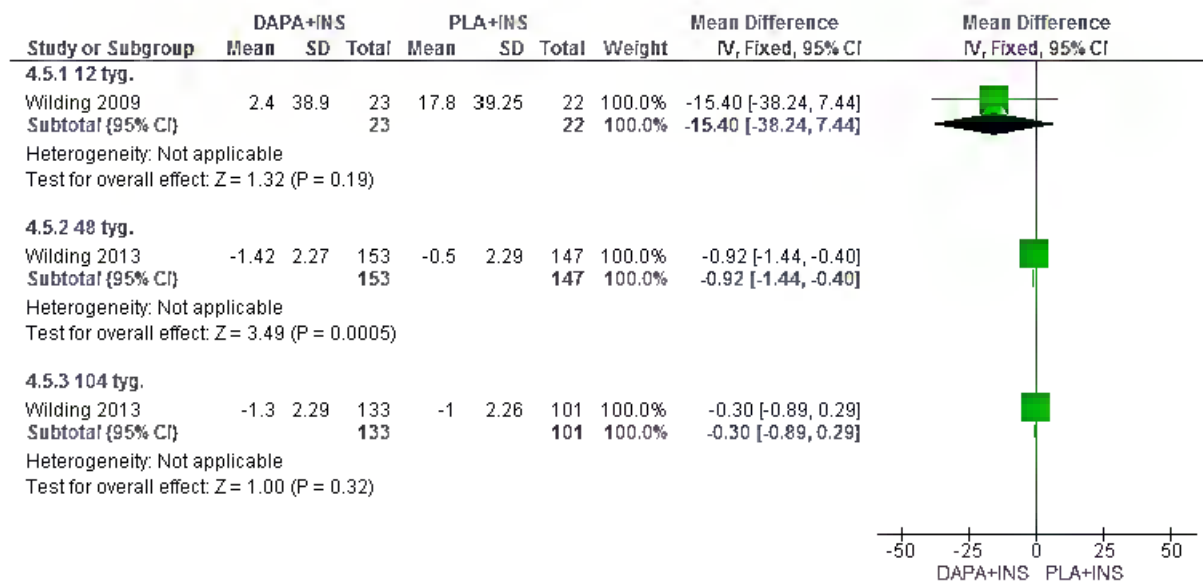
#### 5.2.4 Zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG)

Stosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu glukozy na czczo (FPG) względem wartości początkowej w porównaniu do insuliny w 48-tygodniowym okresie obserwacji (WMD=-0,92 mmol/l [95% CI: -1,44; -0,40], p=0,0005), natomiast w okresie 12 i 104 tygodni nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tab. 39. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs - zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG) względem wartości początkowej.

Okres, tyg.	Interwencja	N	Średnia (SD)	DAPA + INS vs INS, WMD [95% CI], ANCOVA	DAPA + INS vs INS, WMD [95% CI], REVMAN
12 mg/dl	DAPA+INS	23	2,4 (38,90)	-15,4 [-38,4; 7,5]	-15,40 [-38,24; 7,44]
	PLA+INS	22	17,8 (39,25)		
24 mmol/l	DAPA+INS	bd	-1,10 (bd)	bd	bd
	PLA+INS	bd	bd (bd)		
48 mmol/l	DAPA+INS	153	-1,42 (2,27)	-0,92 [-1,43; -0,41] p=0,0005	-0,92 [-1,44; -0,40] p=0,0005
	PLA+INS	147	-0,50 (2,29)		
104 mmol/l	DAPA+INS	133	-1,30 (2,29)	-0,31 [-0,89; 0,28] p=0,3065	-0,30 [-0,89; 0,29] p=ns
	PLA+INS	101	-1,00 (2,26)		

Ryc. 13. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs - zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG) względem wartości początkowej (WMD).



12 tyg. - mg/dl; 48 tyg., 104 tyg. - mmol/l.

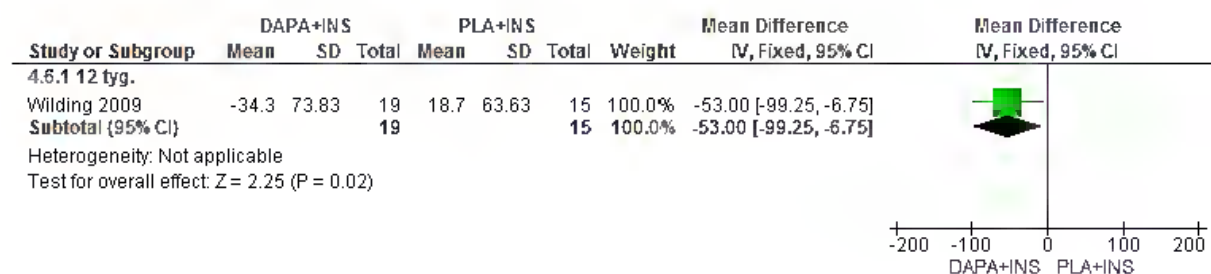
### 5.2.5 Zmiana poziomu glukozy 2 godziny po posiłku (PPG)

Stosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu glukozy 2 godziny po posiłku (PPG) względem wartości początkowej w porównaniu do insuliny w 12-tygodniowym okresie obserwacji (WMD=-53,00 mg/dl [95% CI: -99,25; -6,75], p=0,02).

Tab. 40. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – zmiana poziomu glukozy 2 godziny po posiłku (PPG, mg/dl) względem wartości początkowej.

Okres, tyg.	Interwencja	N	Średnia (SD)	DAPA + INS vs INS, WMD [95% CI], ANCOVA	DAPA + INS vs INS, WMD [95% CI], REVMAN
12	DAPA+INS	19	-34,3 (73,83)	bd	-53,00 [-99,25; -6,75] p=0,02
	PLA+INS	15	18,7 (63,63)	bd	

Ryc. 14. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – zmiana poziomu glukozy 2 godziny po posiłku (PPG, mg/dl) względem wartości początkowej (WMD).



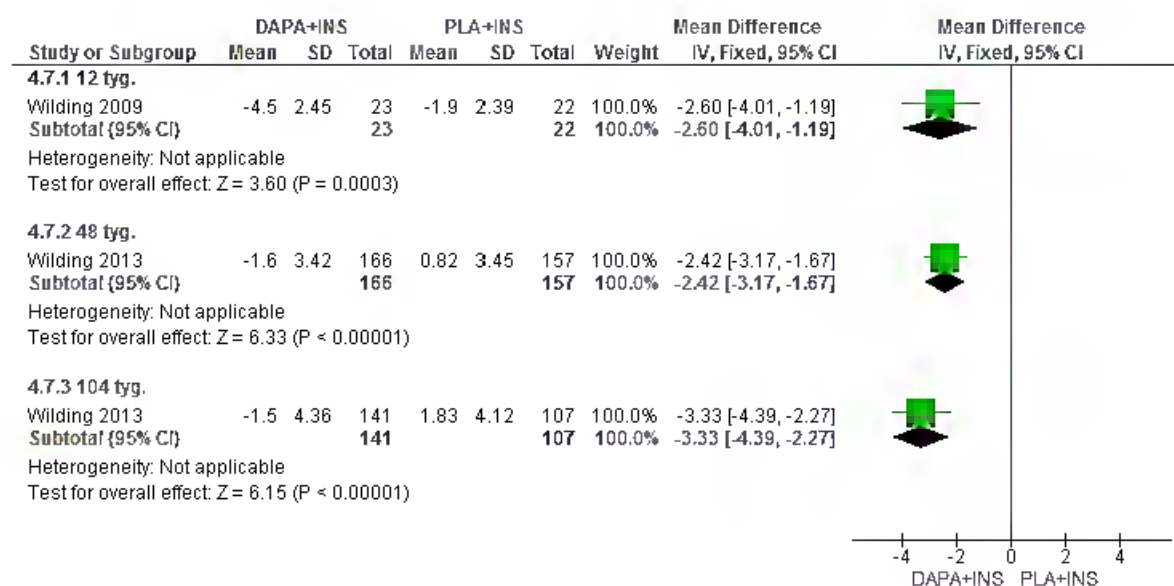
### 5.2.6 Zmiana masy ciała

Stosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną przez 12, 24, 48 i 104 tyg. powodowało istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała względem wartości początkowej w porównaniu do insuliny – patrz tabela i rycina poniżej.

Tab. 41. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – zmiana masy ciała (kg) względem wartości początkowej.

Okres, tyg.	Interwencja	N	Średnia (SD)	DAPA + INS vs INS, WMD [95% CI], ANCOVA	DAPA + INS vs INS, WMD [95% CI], REVMAN
12	DAPA+INS	23	-4,5 (2,45)	-2,6 [-4,0; -1,2]	-2,60 [-4,01; -1,19] p=0,0003
	PLA+INS	22	-1,9 (2,39)		
24	DAPA+INS	bd	-1,61 (bd)	-2,04 [-2,59; -1,48] p<0,001	bd
	PLA+INS	bd	0,43 (bd)		
48	DAPA+INS	166	-1,60 (3,42)	-2,43 [-3,18; -1,68] p<0,0001	-2,42 [-3,17; -1,67] p<0,00001
	PLA+INS	157	0,82 (3,45)		
104	DAPA+INS	141	-1,50 (4,36)	-3,33 [-4,38; -2,27] p<0,0001	-3,33 [-4,39; -2,27] p<0,00001
	PLA+INS	107	1,83 (4,12)		

Ryc. 15. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs - zmiana masy ciała (kg) względem wartości początkowej (WMD).



### 5.2.7 Zmiana ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP)

Stosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną powodowało istotnie statystycznie większą redukcję ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP) mierzonego w pozycji stojącej po 12 tyg. obserwacji (wzrost SBP w ramieniu insuliny) oraz w pozycji siedzącej po 24 tyg. obserwacji w porównaniu do insuliny (odpowiednio: WMD=-10,00 mmHg [95% CI: -12,29; -7,71], p<0,00001 oraz WMD=-3,10 mmHg [95% CI: -5,77; -0,43], p=0,02). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem redukcji SBP mierzonego w pozycji leżącej po 12 tyg. obserwacji oraz siedzącej po 48 tyg. obserwacji. Ze względu na brak danych dotyczących parametrów zmienności nie było możliwe określenie istotności statystycznej wyników po 104 tyg. obserwacji.

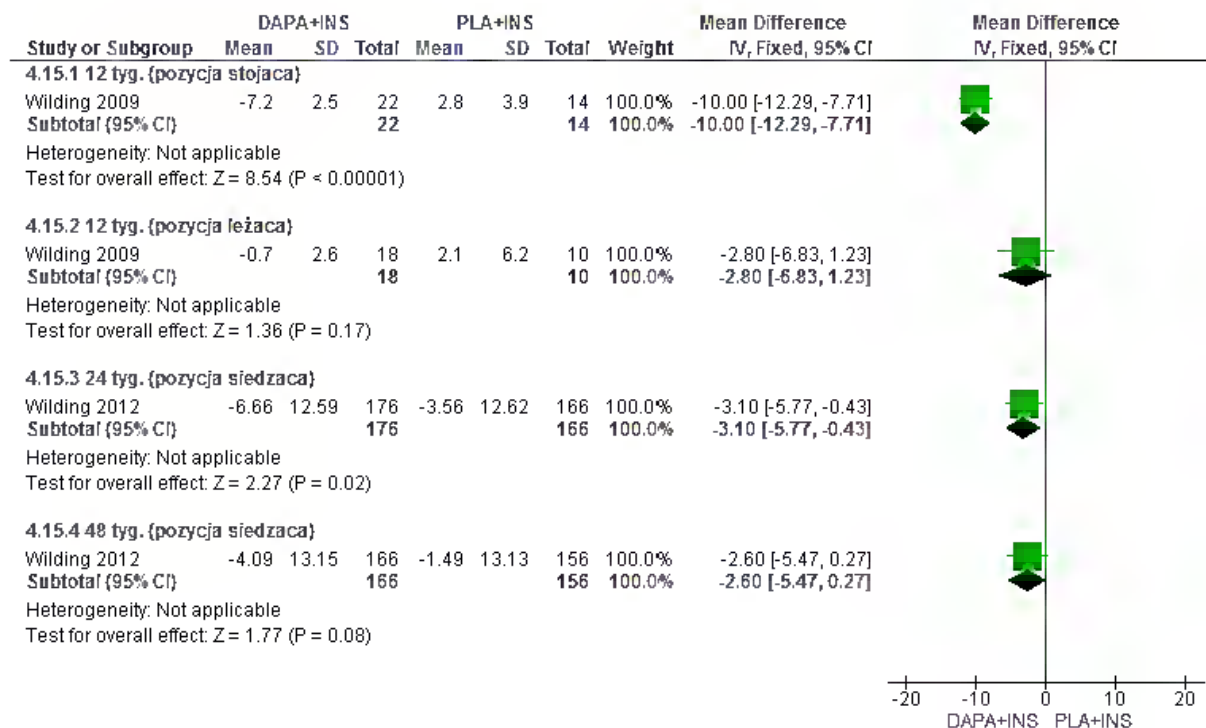
Tab. 42. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs - zmiana ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP, mmHg) względem wartości początkowej.

Okres, tyg.	Interwencja	N	Średnia (SD)	DAPA + INS vs INS, WMD [95% CI], ANCOVA	DAPA + INS vs INS, WMD [95% CI], REVMAN
12*	DAPA+INS	22	-7,2 (2,5)	bd	-10,00 [-12,29; -7,71] p<0,00001
	PLA+INS	14	2,8 (3,9)		
12**	DAPA+INS	18	-0,7 (2,6)	bd	-2,80 [-6,83; 1,23] p=ns
	PLA+INS	10	2,1 (6,2)		
24***	DAPA+INS	176	-6,66 (12,59)	-3,11 [-5,79; -0,43]	-3,10 [-5,77; -0,43] p=0,02
	PLA+INS	166	-3,56 (12,62)		
48***	DAPA+INS	166	-4,09 (13,15)	-2,61 [-5,48; 0,27]	-2,60 [-5,47; 0,27] p=ns
	PLA+INS	156	-1,49 (13,13)		

Okres, tyg.	Interwencja	N	Średnia (SD)	DAPA + INS vs INS, WMD [95% CI], ANCOVA	DAPA + INS vs INS, WMD [95% CI], REVMAN
104***	DAPA+INS	bd	-7,5 (bd)	bd	bd
	PLA+INS	bd	-0,5 (bd)		

\* w pozycji stojącej; \*\* w pozycji leżącej; \*\*\* w pozycji siedzącej.

Ryc. 16. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – zmiana ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP, mmHg) względem wartości początkowej (WMD).



### 5.2.8 Zmiana ciśnienia tętniczego rozkurczowego (DBP)

Stosowanie insuliny powodowało istotnie statystycznie większą redukcję ciśnienia tętniczego rozkurczowego (DBP) mierzono w pozycji leżącej po 12 tyg. obserwacji w porównaniu do dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną – wzrost DBP w ramieniu dapagliflozyny (WMD=5,40 mmHg [95% CI: 3,42; 7,38], p<0,00001). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem redukcji DBP mierzono w pozycji stojącej po 12 tyg. obserwacji oraz siedzącej po 24 i 48 tyg. obserwacji. Ze względu na brak danych dotyczących parametrów zmienności nie było możliwe określenie istotności statystycznej wyników po 104 tyg. obserwacji.

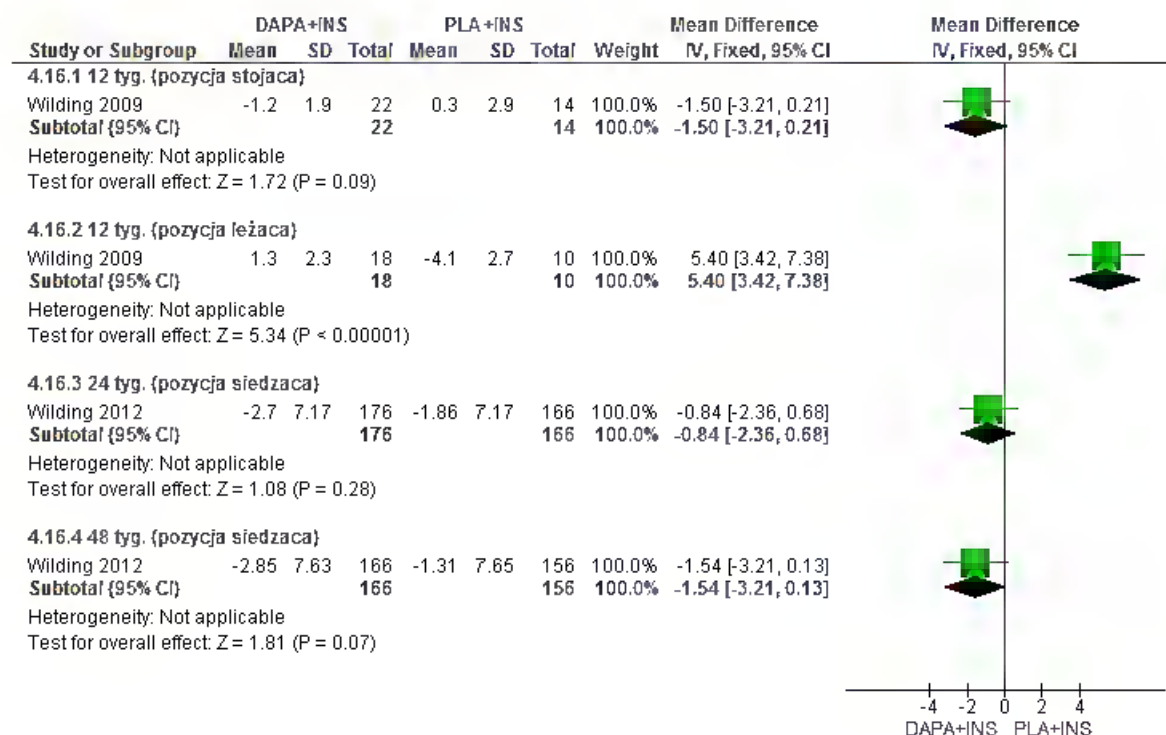


**Tab. 43. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs - zmiana ciśnienia tętniczego rozkurczowego (DBP, mmHg) względem wartości początkowej.**

Okres, tyg.	Interwencja	N	Średnia (SD)	DAPA + INS vs INS, WMD [95% CI], ANCOVA	DAPA + INS vs INS, WMD [95% CI], REVMAN
12*	DAPA+INS	22	-1,2 (1,9)	bd	-1,50 [-3,21; 0,21] p=ns
	PLA+INS	14	0,3 (2,9)		
12**	DAPA+INS	18	1,3 (2,3)	bd	5,40 [3,42; 7,38] p<0,00001
	PLA+INS	10	-4,1 (2,7)		
24***	DAPA+INS	176	-2,70 (7,17)	-0,84 [-2,36; 0,69]	-0,84 [-2,36; 0,68] p=ns
	PLA+INS	166	-1,86 (7,17)		
48***	DAPA+INS	166	-2,85 (7,63)	-1,54 [-3,20; 0,12]	-1,54 [-3,21; 0,13] p=ns
	PLA+INS	156	-1,31 (7,65)		
104***	DAPA+INS	bd	-4,0 (bd)	bd	bd
	PLA+INS	bd	-1,3 (bd)		

\* w pozycji stojącej; \*\* w pozycji leżącej; \*\*\* w pozycji siedzącej.

**Ryc. 17. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs - zmiana ciśnienia tętniczego rozkurczowego (DBP, mmHg) względem wartości początkowej (WMD).**



### 5.2.9 Zmiana częstości rytmu serca

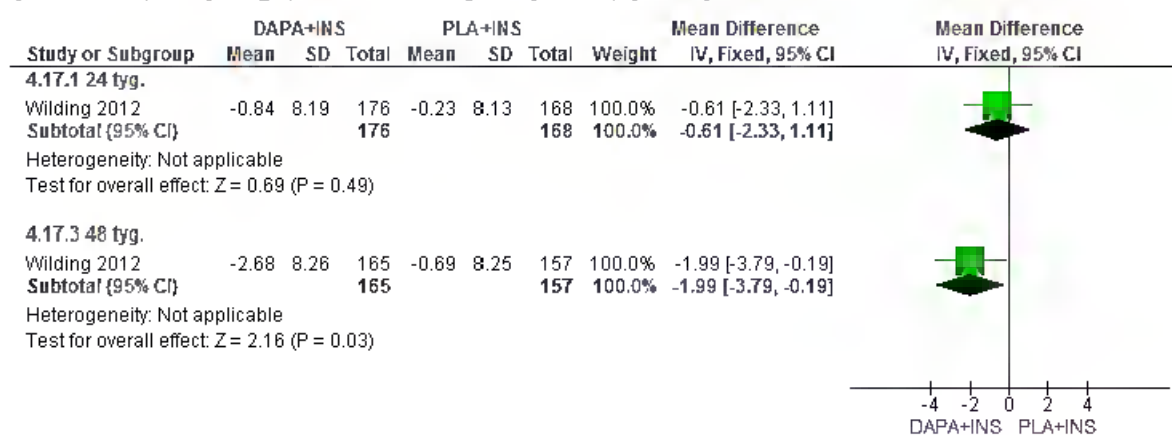
Stosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną powodowało istotnie statystycznie większą redukcję częstości rytmu serca po 48 tyg. obserwacji w porównaniu do insuliny

[WMD=-1,99 uderzenia/min [95% CI: -3,79; -0,19], p=0,03]. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami po 24 tyg. obserwacji. Ze względu na brak danych dotyczących parametrów zmienności nie było możliwe określenie istotności statystycznej wyników po 104 tyg. obserwacji.

Tab. 44. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – zmiana częstości rytmu serca (uderzenia/min) względem wartości początkowej.

Okres, tyg.	Interwencja	N	Średnia (SD)	DAPA + INS vs INS, WMD [95% CI], ANCOVA	DAPA + INS vs INS, WMD [95% CI], REVMAN
24	DAPA+INS	176	-0,84 (8,19)	-0,61 [-2,33; 1,11]	-0,61 [-2,33; 1,11]
	PLA+INS	168	-0,23 (8,13)		
48	DAPA+INS	165	-2,68 (8,26)	-1,99 [-3,80; -0,18]	-1,99 [-3,79; -0,19]
	PLA+INS	157	-0,69 (8,25)		
104	DAPA+INS	bd	-1,2 (bd)	bd	bd
	PLA+INS	bd	+1,1 (bd)		

Ryc. 18. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – zmiana częstości rytmu serca (uderzenia/min) względem wartości początkowej (WMD).



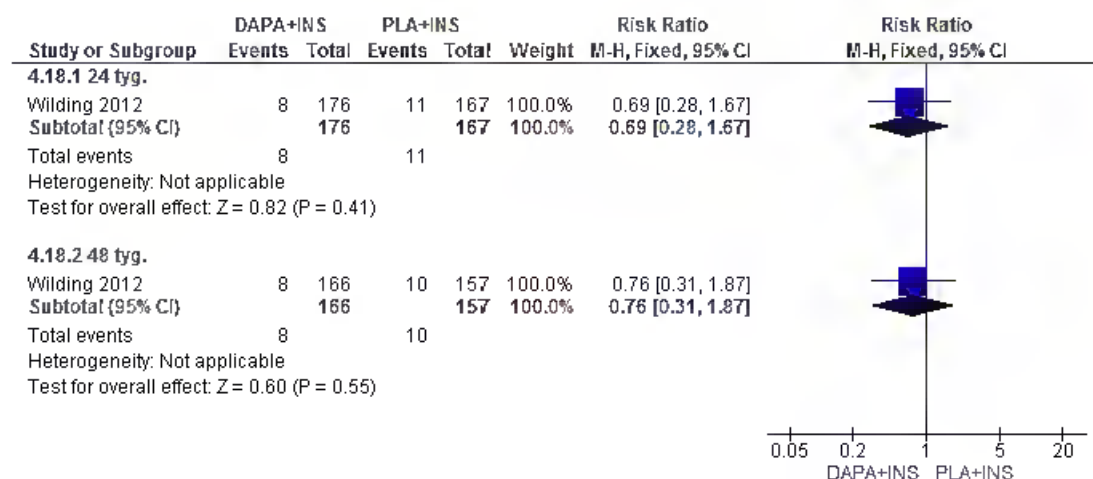
### 5.2.10 Odsetek chorych z hipotonią ortostatyczną

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania hipotonii ortostatycznej w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do grupy insuliny bez/w połączeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w okresie 24 i 48 tygodni obserwacji.

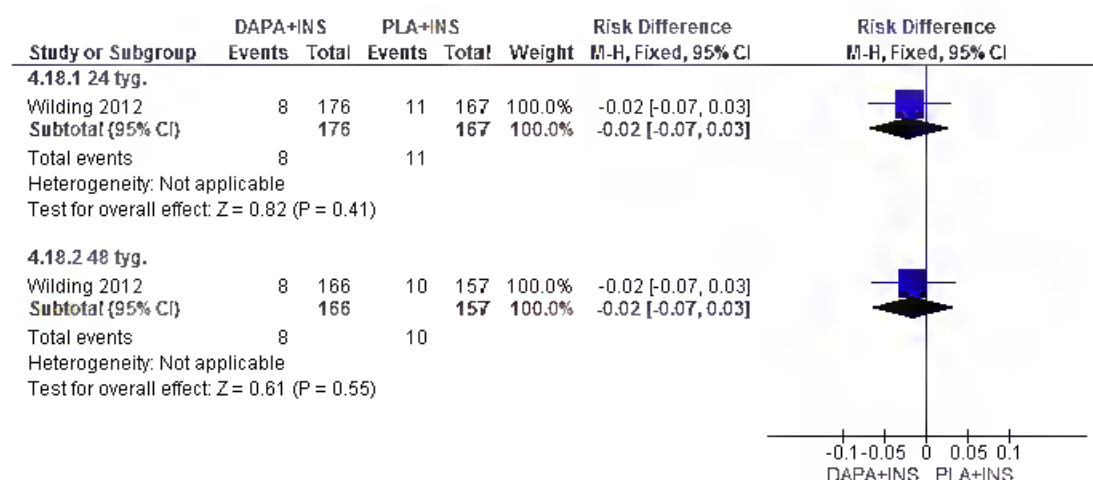
Tab. 45. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – odsetek chorych z hipotonią ortostatyczną.

Okres	Grupa	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
24	DAPA+INS	8/176 (4,6)	0,69 [0,28; 1,67]	-0,02 [-0,07; 0,03]	na
	PLA+INS	11/167 (6,6)	p=ns	p=ns	
48	DAPA+INS	8/166 (4,8)	0,76 [0,31; 1,87]	-0,02 [-0,07; 0,03]	na
	PLA+INS	10/157 (6,4)	p=ns	p=ns	

Ryc. 19. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – odsetek chorych z hipotonią ortostatyczną (RR).



Ryc. 20. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – odsetek chorych z hipotonią ortostatyczną (RD).



### 5.2.11 Zmiana całkowitej dobowej dawki insuliny (TDDI)

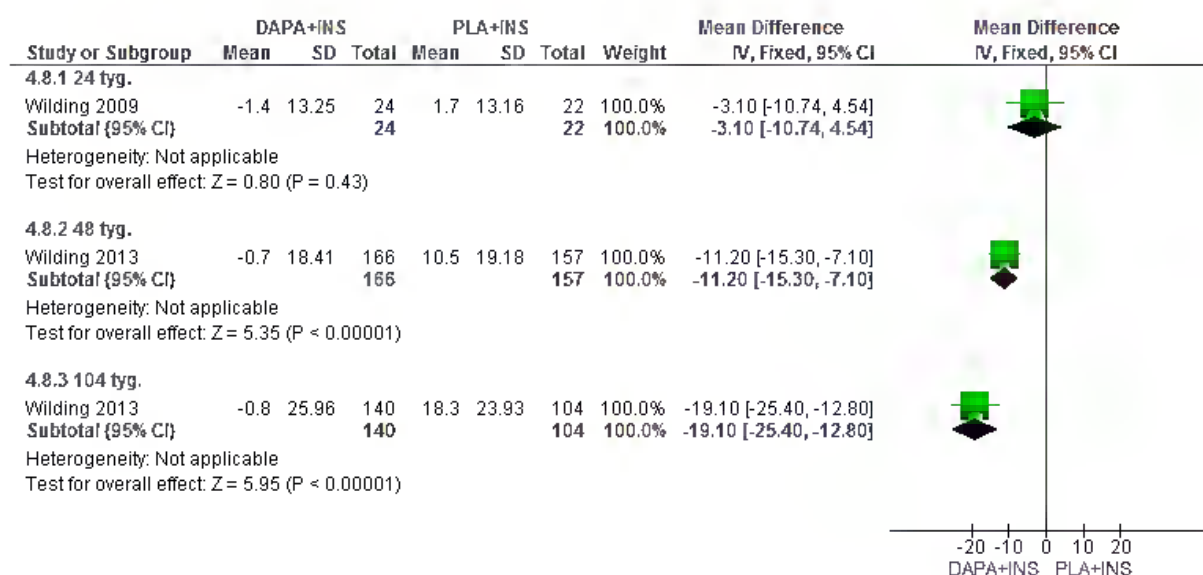
W grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną raportowano redukcję całkowitej dobowej dawki insuliny (TDDI), natomiast w grupie insuliny – wzrost dawki insuliny w porównaniu do wartości początkowej, co spowodowało istotne statystycznie różnice na

korzyść dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w okresie 24, 48 i 104 tygodni obserwacji, jedynie w przypadku 12 tygodni leczenia nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tab. 46. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – zmiana całkowitej dobowej dawki insuliny (TDDI, IU) względem wartości początkowej.

Okres, tyg.	Interwencja	N	Średnia (SD)	DAPA + INS vs INS, WMD [95% CI], ANCOVA	DAPA + INS vs INS, WMD [95% CI], REVMAN
12	DAPA+INS	24	-1,4 (13,25)	-3,1 [-10,7; 4,6] p=ns	-3,10 [-10,74; 4,54] p=ns
	PLA+INS	22	1,7 (13,16)		
24	DAPA+INS	177	-1,18 (bd)	-6,82 [-9,56; -4,09] p<0,001	bd bd
	PLA+INS	168	5,65 (bd)		
48	DAPA+INS	166	-0,7 (18,41)	-11,2 [-15,3; -7,2] p<0,001	-11,20 [-15,30; -7,10] p<0,00001
	PLA+INS	157	10,5 (19,18)		
104	DAPA+INS	140	-0,8 (25,96)	-19,2 [-25,5; -12,9] p<0,0001	-19,10 [-25,40; -12,80] p<0,00001
	PLA+INS	104	18,3 (23,93)		

Ryc. 21. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – zmiana całkowitej dobowej dawki insuliny (TDDI, IU) od wartości początkowej (WMD).



### 5.2.12 Odsetek chorych z redukcją TDDI ≥ 10% względem wartości początkowej

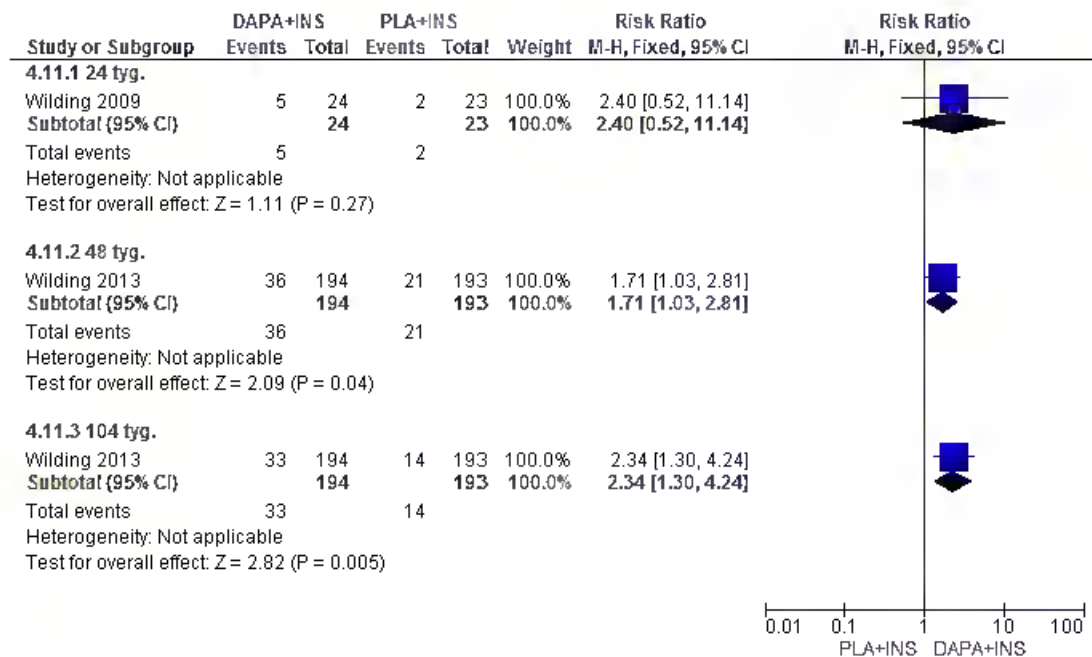
W grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną istotnie statystycznie większy odsetek chorych osiągnął redukcję całkowitej dobowej dawki insuliny (TDDI) ≥ 10% względem wartości początkowej w porównaniu do grupy insuliny w okresie 48 i 104 tygodni obserwacji (odpowiednio: RR=1,71 [95% CI: 1,03; 2,81], p=0,04, RD=0,08 [95% CI: 0,01; 0,15], p=0,03, NNT<sub>48tyg</sub>=14 [95% CI: 7; 152] oraz RR=2,34 [95% CI: 1,30; 4,24], p=0,005,

RD=0,10 [95% CI: 0,03; 0,16], p=0,003, NNT<sub>104 tyg.</sub>= 11 [95% CI: 7; 31]), jedynie w przypadku 24-tygodniowego okresu obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

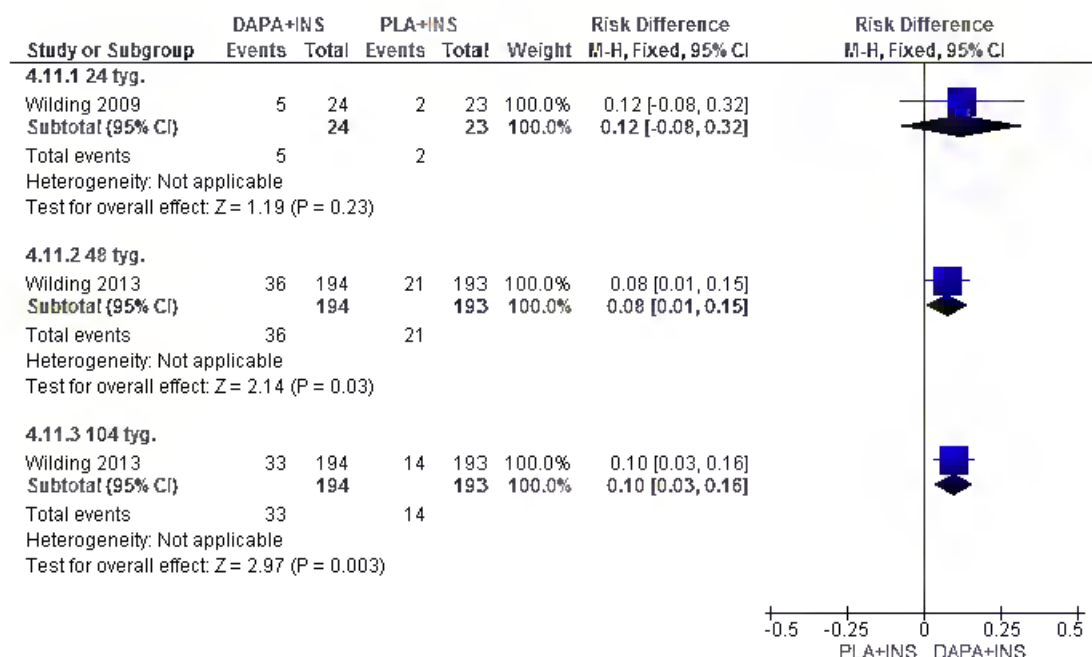
Tab. 47. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs - odsetek chorych z redukcją TDDI ≥ 10% względem wartości początkowej.

Okres	Grupa	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
24	DAPA+INS	5/24 (19,1)	2,40 [0,52; 11,14]	0,12 [-0,08; 0,32]	na
	PLA+INS	2/23 (10,2)	p=ns	p=ns	
48	DAPA+INS	36/194 (18,6)	1,71 [1,03; 2,81]	0,08 [0,01; 0,15]	14 [7; 152]
	PLA+INS	21/193 (10,5)	p=0,04	p=0,03	
104	DAPA+INS	33/194 (17,0)	2,34 [1,30; 4,24]	0,10 [0,03; 0,16]	11 [7; 31]
	PLA+INS	14/193 (7,0)	p=0,005	p=0,003	

Ryc. 22. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs - odsetek chorych z redukcją TDDI ≥ 10% od wartości początkowej (RR).



Ryc. 23. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – odsetek chorych z redukcją TDDI  $\geq 10\%$  od wartości początkowej (RD).



### 5.2.13 Odsetek chorych wymagających zwiększenia dawki insuliny

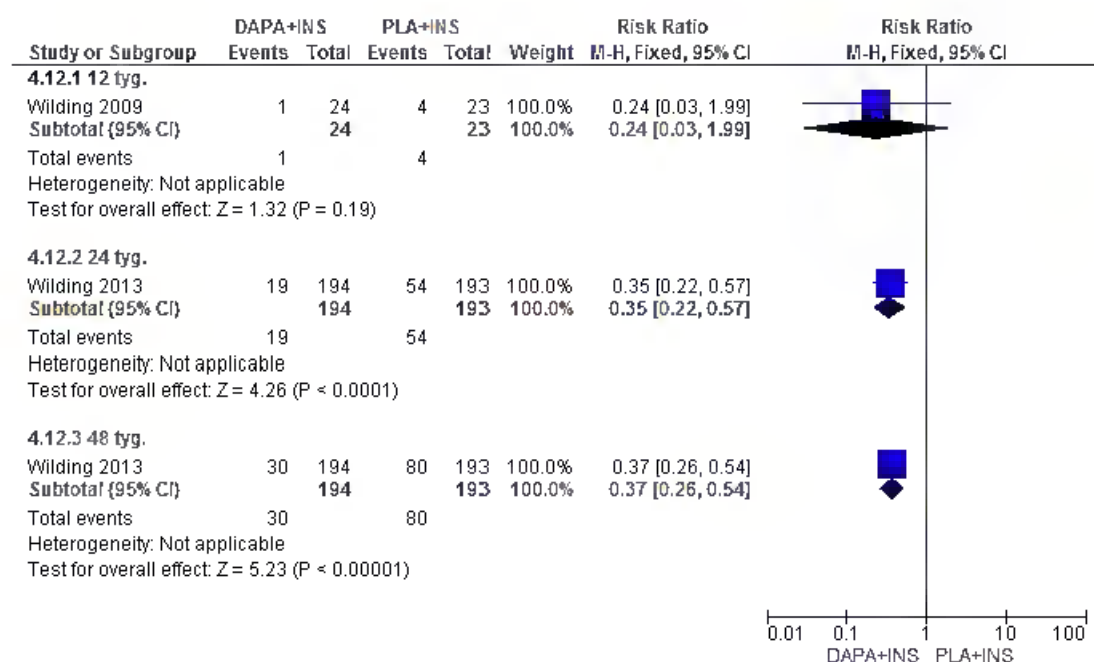
W grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych wymagał zwiększenia dawki insuliny w porównaniu do grupy insuliny w okresie 24 i 48 tygodni obserwacji (odpowiednio: RR=0,35 [95% CI: 0,22; 0,57],  $p < 0,0001$ , RD=-0,18 [95% CI: -0,26; -0,11],  $p < 0,00001$ , NNT<sub>24 tyg.</sub>=6 [95% CI: 4; 10] oraz RR=0,37 [95% CI: 0,26; 0,54],  $p < 0,00001$ , RD=-0,26 [95% CI: -0,35; -0,17],  $p < 0,00001$ , NNT<sub>48 tyg.</sub>= 4 [95% CI: 3; 6]), jedynie w przypadku 12-tygodniowego okresu obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tab. 48. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – odsetek chorych wymagających zwiększenia dawki insuliny.

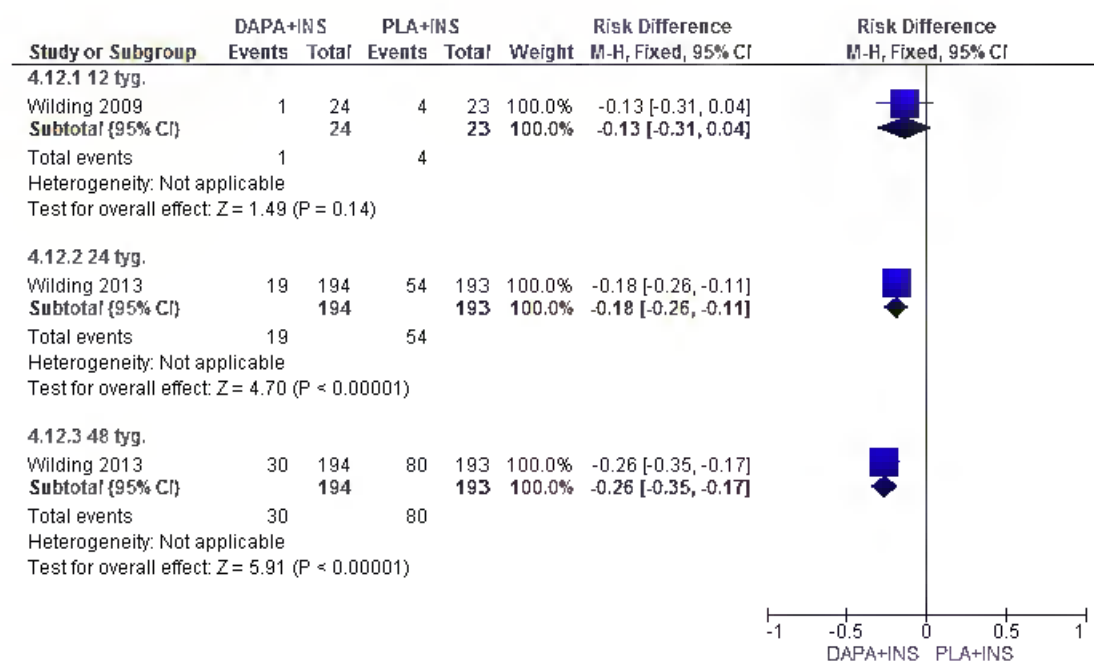
Okres	Grupa	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
12	DAPA+INS	1/24 {4,2}	0,24 [0,03; 1,99]	-0,13 [-0,31; 0,04]	na
	PLA+INS	4/23 {17,4}	p=ns	p=ns	
24*	DAPA+INS	19/194 {9,7}	0,35 [0,22; 0,57]	-0,18 [-0,26; -0,11]	6 [4; 10]
	PLA+INS	54/193 {29,2}	$p < 0,0001$	$p < 0,00001$	
48*	DAPA+INS	30/194 {15,3}	0,37 [0,26; 0,54]	-0,26 [-0,35; -0,17]	4 [3; 6]
	PLA+INS	80/193 {42,8}	$p < 0,00001$	$p < 0,00001$	

\* odsetek chorych wymagających zwiększenia dawki insuliny lub przerywających badanie z powodu braku osiągnięcia predefiniowanych celów kontroli glikemii.

**Ryc. 24. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – odsetek chorych wymagających zwiększenia dawki insuliny (RR).**



**Ryc. 25. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – odsetek chorych wymagających zwiększenia dawki insuliny (RD).**



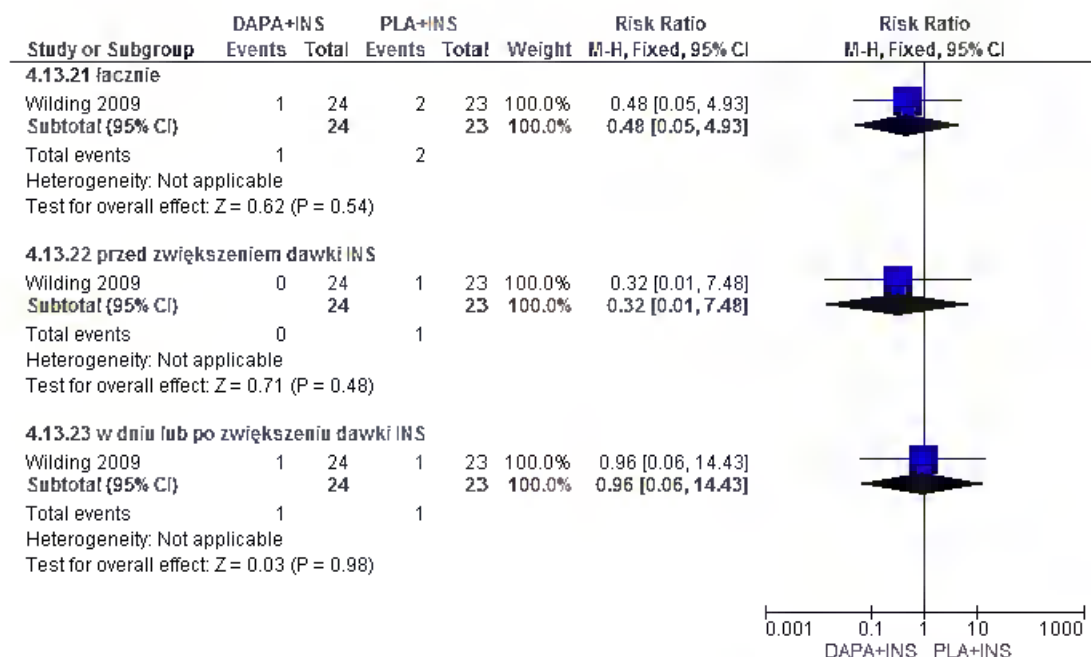
## 5.2.14 Odsetek chorych, którzy przerwali leczenie z powodu braku kontroli glikemii

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku chorych, którzy przerwali leczenie z powodu braku skuteczności terapii podczas stosowania dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną oraz insuliny w okresie 12 tyg. obserwacji.

Tab. 49. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – odsetek chorych, którzy przerwali leczenie z powodu braku skuteczności terapii po 12 tyg. obserwacji.

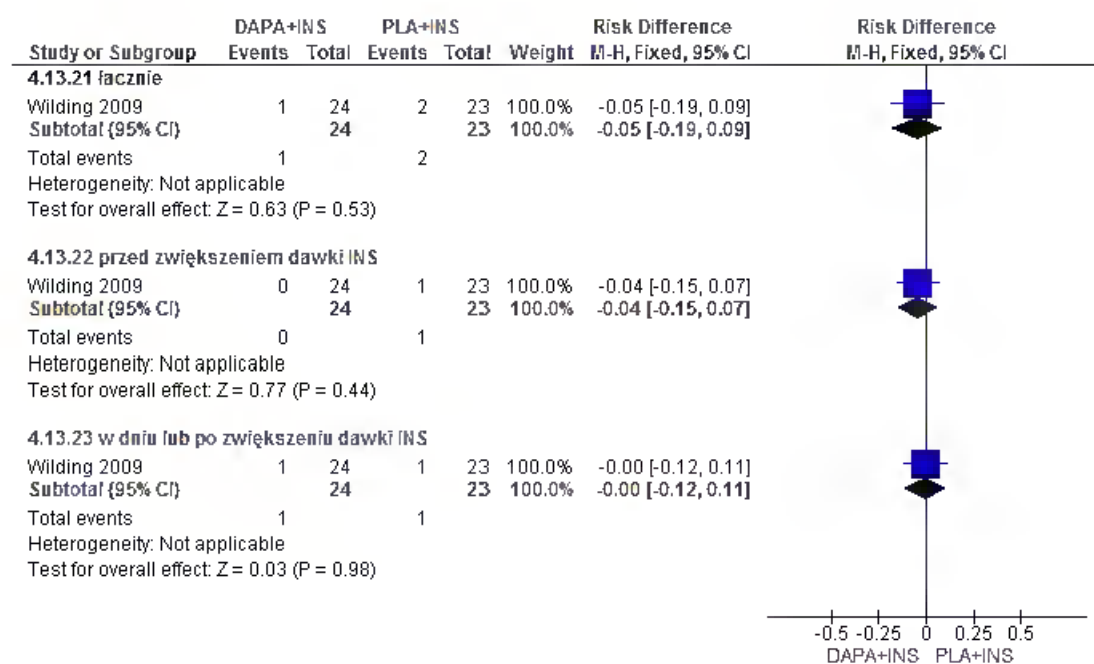
	Grupa	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
łącznie	DAPA+INS	1/24 (4,2)	0,48 [0,05; 4,93]	-0,05 [-0,19; 0,09]	na
	PLA+INS	2/23 (8,7)	p=ns	p=ns	
przed zwiększ. dawki insuliny	DAPA+INS	0/24 (0,0)	0,32 [0,01; 7,48]	-0,04 [-0,15; 0,07]	na
	PLA+INS	1/23 (4,3)	p=ns	p=ns	
w dniu lub po zwiększeniu dawki insuliny	DAPA+INS	1/24 (4,2)	0,96 [0,06; 14,43]	-0,00 [-0,12; 0,11]	na
	PLA+INS	1/23 (4,3)	p=ns	p=ns	

Ryc. 26. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – odsetek chorych, którzy przerwali leczenie z powodu braku skuteczności terapii po 12 tyg. obserwacji (RR).





**Ryc. 27. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs - odsetek chorych, którzy przerwali leczenie z powodu braku skuteczności terapii po 12 tyg. obserwacji (RD).**



## 6 Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 przedstawiono na podstawie 4 randomizowanych badań klinicznych.

Ze względu na ograniczone możliwości bezpośredniego porównania dapagliflozyny z insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (brak opublikowanych badań bezpośrednich porównujących obie terapie), w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego na podstawie badań Matthaai 2014 (DAPA + MET + SU vs PLA + MET + SU) i LEAD-5 (GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU), zgodnie ze schematem przedstawionym na Ryc. 4 w rozdz. 5.

W celu porównania pośredniego dapagliflozyny z insuliną wykorzystano metodę Buchera<sup>23</sup> (patrz aneks 11.2).

Ocenę bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (porównanie bezpośrednie, *head-to-head*) w terapii po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi przedstawiono na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych – badanie Wilding 2013 i Wilding 2009: DAPA + INS ± OADs vs PLA + INS ± OADs.

Zestawienie działań niepożądanych wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.<sup>1,2</sup>

W raporcie ze spotkania Komitetu Doradczego FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) z dnia 19 lipca 2011 roku wymieniono następujące sygnały bezpieczeństwa stwierdzone w badaniach klinicznych związane ze stosowaniem dapagliflozyny: zwiększona częstość występowania raka pęcherza moczowego, raka piersi, potencjalnie poważny przypadek polekowego uszkodzenia wątroby, nieznane długoterminowe skutki zwiększonej częstości występowania infekcji układu moczowego i infekcji narządów płciowych na czynność nerek i rozmnażanie, jak również krótkoterminowego wpływu hipowolemii i odwodnienia na czynność nerek u osób starszych oraz przyjmujących diuretyki i leki hipotensyjne.<sup>28</sup> Raport stanowił pierwszą ocenę dapagliflozyny przez FDA, przeprowadzoną w oparciu o dane z 14 badań klinicznych, w wyniku której wniosek o dopuszczenie do obrotu został odrzucony, głównie ze względu na niepewność co do bezpieczeństwa leku.

W uzupełnieniu dostarczonym przez Wnioskodawcę w październiku 2011 r. oraz w ponownym wniosku złożonym 11 lipca 2013 r. ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie odpowiednio 19 i 21 badań klinicznych, w których okres obserwacji obejmował 30 miesięcy.<sup>29</sup> W wyniku ponownej oceny dapagliflozyny, w tym uzyskania potwierdzenia co do bezpieczeństwa leku, **8 stycznia 2014 r. FDA zatwierdziło dapagliflozynę do stosowania u chorych z cukrzycą typu 2.**<sup>30</sup>

W procesie oceny przez FDA nowych dowodów naukowych wykluczono możliwość wpływu terapii dapagliflozyną na zwiększenie ryzyka występowania raka piersi. W analizie wykazano również, że stosowanie dapagliflozyny nie zwiększa ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z stosowaniem dapagliflozyny w trakcie badań klinicznych obejmowało występowanie zakażeń grzybiczych układu płciowego oraz działania niepożądane związane z zmniejszeniem wolemii, w tym niewydolność nerek. W populacji badanej, powyższe zdarzenia najczęściej nie były istotne klinicznie, a odpowiednim postępowaniem zmniejszającym ich częstość jest zamieszczenie stosownych informacji na ulotce dla chorego i monitorowanie.

Uznano za mało prawdopodobny wpływ dapagliflozyny na częstość występowania raka pęcherza moczowego, jednocześnie zalecając dalsze monitorowanie nowych przypadków w badaniach IV fazy w celu wykluczenia związku pomiędzy stosowaniem dapagliflozyny a częstością występowania raka pęcherza moczowego. Analiza wyników rutynowego monitorowania aktywności enzymów wątrobowych oraz analiza przyczyn w przypadkach znacznego uszkodzenia wątroby i zaburzeń czynności wątroby potwierdziła, że dapagliflozyna nie ma działania hepatotoksycznego (potencjalnie poważny przypadek polekowego uszkodzenia wątroby ostatecznie uznano za autoimmunologiczne zapalenie wątroby).

Wyniki przeprowadzonych analiz potwierdziły profil bezpieczeństwa leku, ale zgodnie z polityką FDA określoną dla badań postmarketingowych i klinicznych (FDCA505(o)3) zalecono monitorowanie długofalowego profilu bezpieczeństwa (zakończenie badań jest planowane na 2024 rok), w tym przeprowadzenie następujących badań IV fazy:

- badanie oceniające ryzyko promocji ortotopowych guzów pęcherza moczowego w modelu zwierzęcym (badanie na gryzoniach);
- ocena i analiza spontanicznie zgłaszanych (zagranicznych i krajowych) ciężkich zdarzeń wątrobowych i zdarzeń dotyczących kobiet w ciąży; program zwiększonego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii powinien trwać 5 lat;
- podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne oceniające ryzyko występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. *major adverse cardiovascular events* – MACE) podczas stosowania dapagliflozyny u chorych z cukrzycą typu drugiego – badanie DECLARE.
- długofalowa obserwacja chorych po zakończeniu fazy właściwej badania DECLARE w celu oceny ryzyka zachorowania na raka pęcherza moczowego związanego ze stosowaniem dapagliflozyny;<sup>29</sup>

Również Europejska Agencja ds. Leków w raporcie Komitetu ds. Produktów Leczniczych (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) stwierdziła, że często

obserwowanymi działaniami niepożądanymi były te związane ze sposobem działania leku, takie jak zwiększone częstości zakażeń narządów płciowych oraz w mniejszym stopniu, zakażenia dróg moczowych. Jednak oba zostały uznane przez CHMP za łatwe do opanowania. Obserwowano małą, ale większą niż w przypadku stosowania placebo, liczbę przypadków raka pęcherza moczowego, piersi i prostaty. Jednakże, nie wykazano różnic w ogólnej częstości nowotworów oraz w badaniach przedklinicznych nie zidentyfikowano takiego ryzyka. Komitet ds. Produktów Leczniczych EMA zarekomendował prowadzenie dalszych badań adresujących powyższe zależności, ale jednocześnie uznał, że **korzyści związane ze stosowaniem dapagliflozyny przewyższają ryzyko, i 12 listopada 2012 roku dopuścił dapagliflozynę do obrotu na terenie Unii Europejskiej.**<sup>31</sup>

Nie zidentyfikowano specjalnych oświadczeń Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) związanych z bezpieczeństwem analizowanej terapii.<sup>32</sup>

Nie zidentyfikowano raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu dapagliflozyny nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa.<sup>33</sup>

W analizie uwzględniono m.in. następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane, w tym epizody hipoglikemii,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane będące przedmiotem szczególnego zainteresowania,
- inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem.

W badaniach włączonych do przeglądu analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*. Analizowano wyniki w ramach dostępnych źródeł danych pierwotnych:

- Matthaei 2014 - [redacted]
- LEAD-5, Wilding 2009, Wilding 2013 - dane opublikowane pełnotekstowo zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego piśmiennictwa.

## **6.1 Terapia trójlekowa po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika – DAPA + MET + SU vs GLA + MET + SU**

W praktyce klinicznej w Polsce po nieskuteczności leczenia metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika kolejny etap leczenia stanowi dołączenie insuliny. Ze względu na ograniczone możliwości bezpośredniego porównania dapagliflozyny z

insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (brak opublikowanych badań bezpośrednich porównujących obie terapie), w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego na podstawie badań Matthaiei 2014 (DAPA + MET + SU vs PLA + MET + SU) i LEAD-5 (GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU) - patrz Ryc. 4.

W wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa oraz na podstawie danych dostarczonych przez Wnioskodawcę, zidentyfikowano 1 badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2. Metodykę (rozdz. 4.2) oraz wyniki (patrz poniżej) badania Matthaiei 2014 przedstawiono w oparciu o

[Redacted content]

Tab. 50. Ocena bezpieczeństwa DAPA+MET+SU vs PLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET+SU – zdarzenia niepożądane po obserwacji.

Punkt końcowy	DAPA, N=109, n (%)	PLA, N=109 n (%)	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
Zdarzenia niepożądane w dowolnym momencie							
...	...	...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...	...	...
Zdarzenia niepożądane w pierwszym tygodniu							
...	...	...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...	...	...

**Tab. 51. Ocena bezpieczeństwa DAPA+MET+SU vs PLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET+SU – zdarzenia niepożądane po obserwacji.**

Punkt końcowy	DAPA, N=109, n (%)	PLA, N=109 n (%)	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]

Punkt końcowy	DAPA, N=109, n (%)	PLA, N=109 n (%)	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla punktów końcowych raportowanych zarówno w ramieniu DAPA + MET + SU, jak i GLA + MET + SU. Okres obserwacji w badaniu Matthaiei 2014 (DAPA + MET + SU vs PLA + MET + SU) [REDACTED] natomiast w badaniu LEAD-5 (GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU) – 26 tygodni.

W oparciu o rekomendację AOTM dla insuliny glargine stosowanej w cukrzycy typu 1 i 2, leczenie insuliną glargine związane jest z większą skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu ze stosowaniem insuliny NPH.<sup>34</sup> Stąd, przy ograniczeniach porównania pośredniego dapagliflozyny i insuliny NPH uznano, że takie porównanie nie podniesie wiarygodności analizy, a wyniki przedstawiono dla pośredniego porównania dapagliflozyny i insuliny glargine, jako leku co najmniej porównywalnego do insuliny NPH. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 6.1.1 [REDACTED] leczenia dapagliflozyną

#### 6.1.1.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Tab. 52. Ocena bezpieczeństwa DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU – zdarzenia niepożądane po [redacted] obserwacji.**

Funkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	DAPA/GLA vs PLA RR [95% CI] RD [95% CI]	DAPA vs GLA RR [95% CI] RD [95% CI]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### 6.1.1.2 Hipoglikemia

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

**Tab. 53. Ocena bezpieczeństwa DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU – hipoglikemia po [redacted] obserwacji.**

Funkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	DAPA/GLA vs PLA RR [95% CI] RD [95% CI]	DAPA vs GLA RR [95% CI] RD [95% CI]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

**6.1.1.3 Zdarzenia niepożądane występujące z częstością  $\geq 2\%$  w którymkolwiek ramieniu badania**


Tab. 54. Ocena bezpieczeństwa DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU - zdarzenia niepożądane występujące z częstością  $\geq 2\%$  w którymkolwiek ramieniu badania po [redacted] obserwacji.

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	DAPA/GLA vs PLA RR [95% CI] RD [95% CI]	DAPA vs GLA RR [95% CI] RD [95% CI]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	DAPA/GLA vs PLA RR [95% CI] RD [95% CI]	DAPA vs GLA RR [95% CI] RD [95% CI]
[REDACTED]					[REDACTED]
[REDACTED]					[REDACTED]
[REDACTED]					[REDACTED]
[REDACTED]					[REDACTED]
[REDACTED]					[REDACTED]
[REDACTED]					[REDACTED]
[REDACTED]					[REDACTED]

## 6.1.2 [REDACTED] leczenia dapagliflozyną

### 6.1.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 55. Ocena bezpieczeństwa DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU – zdarzenia niepożądane ogółem po [REDACTED] obserwacji.

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	DAPA/GLA vs PLA RR [95% CI] RD [95% CI]	DAPA vs GLA RR [95% CI] RD [95% CI]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 6.1.2.2 Hipoglikemia

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Tab. 56. Ocena bezpieczeństwa DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójkowej po nieskuteczności MET i SU – hipoglikemia po obserwacji.**

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	DAPA/GLA vs PLA	
				RR [95% CI]	RD [95% CI]

**6.1.2.3 Zdarzenia niepożądane występujące z częstością  $\geq 2\%$  w którymkolwiek ramieniu badania**


**Tab. 57. Analiza bezpieczeństwa DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójkowej po nieskuteczności MET i SU – zdarzenia niepożądane występujące z częstością  $\geq 2\%$  w którymkolwiek ramieniu badania po obserwacji.**

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	DAPA/GLA vs PLA	
				RR [95% CI]	RD [95% CI]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	DAPA/GLA vs PLA RR [95% CI] RD [95% CI]	DAPA vs GLA RR [95% CI] RD [95% CI]

## **6.2 Bezpośrednie porównanie z insuliną – DAPA + INS vs PLA + INS**

Poniżej przedstawiono wyniki bezpośredniego porównania dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną oraz insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w leczeniu cukrzycy typu 2.

Analizowano 4 okresy obserwacji: 12 tygodni (Wilding 2009), 24 tygodnie (Wilding 2012), 48 tygodni (Wilding 2012 i Wilding 2013) oraz 104 tygodnie (Wilding 2013).

### **6.2.1 12 tygodni leczenia**

Nie raportowano istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, hipoglikemii, zdarzeń niepożądanych występujących z częstością > 5% w co najmniej jednym ramieniu badania, innych zdarzeń niepożądanych będących przedmiotem szczególnego zainteresowania (infekcje narządów płciowych). W żadnej z grup nie raportowano zgonów.



**Tab. 58. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs po nieskuteczności INS. Zdarzenia niepożądane po 12 tyg.**

Punkt końcowy	DAPA+INS N=24, n (%)	PLA+INS N=23, n (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem (hipoglikemię oceniono osobno)</b>							
≥ 1 ZN	18 (75,0)	15 (65,2)	1,15 [0,79; 1,68]	ns	0,10 [-0,16; 0,36]	ns	na
≥ 1 ciężkie ZN	0 (0,0)	1 (4,3)*	0,32 [0,01; 7,48]	ns	-0,04 [-0,15; 0,07]	ns	na
ZN pow. przerw. leczenia	1 (4,2)**	1 (4,3)***	0,96 [0,06; 14,43]	ns	-0,00 [-0,12; 0,11]	ns	na
<b>Zdarzenia niepożądane występujące z częstością &gt; 5% w co najmniej jednym ramieniu badania</b>							
nudności	1 (4,2)	1 (4,3)	0,96 [0,06; 14,43]	ns	-0,00 [-0,12; 0,11]	ns	na
częstomocz	2 (8,3)	4 (17,4)	0,48 [0,10; 2,37]	ns	-0,09 [-0,28; 0,10]	ns	na
ból pleców	3 (12,5)	2 (8,7)	1,44 [0,26; 7,83]	ns	0,04 [-0,14; 0,21]	ns	na
zapalenie nosogardzieli	2 (8,3)	2 (8,7)	0,96 [0,15; 6,25]	ns	-0,00 [-0,16; 0,16]	ns	na
ból górnej części brzucha	0 (0,0)	2 (8,7)	0,19 [0,01; 3,80]	ns	-0,09 [-0,22; 0,05]	ns	na
zmęczenie	2 (8,3)	0 (0,0)	4,80 [0,24; 94,90]	ns	0,08 [-0,05; 0,21]	ns	na
grypa	1 (4,2)	2 (8,7)	0,48 [0,05; 4,93]	ns	-0,05 [-0,19; 0,09]	ns	na
ból kończyn	2 (8,3)	1 (4,3)	1,92 [0,19; 19,73]	ns	0,04 [-0,10; 0,18]	ns	na
pragnienie	2 (8,3)	1 (4,3)	1,92 [0,19; 19,73]	ns	0,04 [-0,10; 0,18]	ns	na
URTI	2 (8,3)	2 (8,7)	0,96 [0,15; 6,25]	ns	-0,00 [-0,16; 0,16]	ns	na
ból głowy	3 (12,5)	2 (8,7)	1,44 [0,26; 7,83]	ns	0,04 [-0,14; 0,21]	ns	na
ból gardła i krtani	2 (8,3)	0 (0,0)	4,80 [0,24; 94,90]	ns	0,08 [-0,05; 0,21]	ns	na
ból proceduralny	0, (0,0)	2 (8,7)	0,19 [0,01; 3,80]	ns	-0,09 [-0,22; 0,05]	ns	na

Punkt końcowy	DAPA+INS N=24, n (%)	PLA+INS N=23, n (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Inne zdarzenia niepożądane będące przedmiotem szczególnego zainteresowania							
infekcje układu płciowego	0 (0,0)	1 (4,3)	0,32 [0,01; 7,48]	ns	-0,04 [-0,15; 0,07]	ns	na
grzybicze infekcje narządów płciowych	0 (0,0)	1 (4,3)	0,32 [0,01; 7,48]	ns	-0,04 [-0,15; 0,07]	ns	na
Hipoglikemia							
hipoglikemia łagodnie	7 (29,2)	3 (13,0)	2,24 [0,66; 7,62]	ns	0,16 [-0,07; 0,39]	ns	na
hipoglikemia ciężka*	0 (0,0)	1 (4,3)	0,32 [0,01; 7,48]	ns	-0,04 [-0,15; 0,07]	ns	na

URTI - infekcje górnych dróg oddechowych (ang. *upper respiratory tract infection*); ZN - zdarzenia niepożądane.

\* utrata przytomności; \*\* niewydolność nerek, inne zdarzenia niepożądane raportowane po przerwaniu leczenia obejmowały zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, odwodnienie i zawroty głowy; \*\*\* wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi; \* stężenie glukozy w osoczu krwi < 54 mg/dl, ≥ 1 z następujących objawów: splątanie/deorientacja, nieprawidłowe zachowanie, utrata przytomności oraz konieczność zastosowania leczenia zewnętrznego.

### 6.2.2 48 tygodni leczenia

Nie raportowano istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem lub powodujących przerwanie leczenia. Zgony nie wystąpiły w żadnej z analizowanych grup.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania hipoglikemii łagodnej, ciężkiej lub innego epizodu hipoglikemicznego. Ponadto, żaden epizod hipoglikemii nie spowodował przerwania badania.

Ból głowy występował istotnie statystycznie częściej w grupie insuliny w porównaniu do dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną (RR=0,34 [95% CI: 0,12; 0,90], p=0,03, RD=-0,05 [95% CI: -0,09; -0,01], p=0,02, NNH<sub>48 tyg.</sub>=na).

Zdarzenia niepożądane sugerujące infekcje narządów płciowych łącznie oraz w subpopulacji mężczyzn istotnie statystycznie częściej występowały w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do insuliny (odpowiednio: RR=4,22 [95% CI: 1,62; 10,97], p=0,003, RD=0,08 [95% CI: 0,03; 0,13], p=0,001, NNH<sub>48 tyg.</sub>=12 [95% CI: 7; 30] oraz RR=18,91 [95% CI: 1,11; 322,94], p=0,04, RD=0,09 [95% CI: 0,03; 0,15], p=0,004, NNH<sub>48 tyg.</sub>=11 [95% CI: 6; 35]).

Wykazano trend w kierunku większej częstości występowania pojedynczych zdarzeń niepożądanych sugerujących infekcje narządów płciowych u mężczyzn oraz 2-3 zdarzeń niepożądanych sugerujących infekcje dróg moczowych u kobiet w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do insuliny, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (odpowiednio: RR=14,46 [95% CI: 0,83; 253,05], p=ns, RD=0,07 [95% CI: 0,01; 0,12], p=0,02, NNH<sub>48 tyg.</sub>=14 [95% CI: 8; 80] oraz RR=10,09 [95% CI: 0,57; 180,19], p=ns, RD=0,05 [95% CI: 0,003; 0,09], p=0,04, NNH<sub>48 tyg.</sub>=21 [95% CI: 11; 340]).

**Tab. 59. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs po nie skuteczności INS. Zdarzenia niepożądane po 48 tyg. obserwacji.**

Punkt końcowy	DAPA+INS N=196, n (%)	INS N=197, n (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>							
≥ 1 ZN	145 (74,0)	144 (73,1)	1,01 [0,90; 1,14]	ns	0,01 [-0,08; 0,10]	ns	na
≥ 1 ZN związane z leczeniem	57 (29,1)	41 (20,8)	1,40 [0,99; 1,98]	ns	0,08 [-0,003; 0,17]	ns	na
ZN pow. przerwanie leczenia	10 (5,1)*	9 (4,6)	1,12 [0,46; 2,69]	ns	0,01 [-0,04; 0,05]	ns	na
≥ 1 ciężkie ZN	23 (11,7)	26 (13,2)	0,89 [0,53; 1,50]	ns	-0,01 [-0,08; 0,05]	ns	na
≥ 1 ciężkie ZN zw. z leczeniem	1 (0,5)**	0 (0,0)	3,02 [0,12; 73,57]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
ciężkie ZN pow. przer. leczenia	5 (2,6)	3 (1,5)	1,68 [0,41; 6,91]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns	na
zgon	0 (0,0)	0 (0,0)	na	na	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
<b>Zdarzenia niepożądane występujące z częstością ≥ 5% w którymkolwiek ramieniu badania</b>							
zapalenie nosogardzieli	25 (12,8)	23 (11,7)	1,09 [0,64; 1,86]	ns	0,01 [-0,05; 0,08]	ns	na
infekcje dróg moczowych	14 (7,1)	8 (4,1)	1,76 [0,75; 4,10]	ns	0,03 [-0,01; 0,08]	ns	na
ból głowy	5 (2,6)	15 (7,6)	0,34 [0,12; 0,90]	0,03	-0,05 [-0,09; -0,01]	0,02	na
ból pleców	11 (5,6)	11 (5,6)	1,01 [0,45; 2,26]	ns	0,00 [-0,05; 0,05]	ns	na
nadciśnienie tętnicze	11 (5,6)	20 (10,2)	0,55 [0,27; 1,12]	ns	-0,05 [-0,10; 0,01]	ns	na
biegunka	10 (5,1)	8 (4,1)	1,26 [0,51; 3,12]	ns	0,01 [-0,03; 0,05]	ns	na
zaparcia	6 (3,1)	3 (1,5)	2,01 [0,51; 7,92]	ns	0,02 [-0,01; 0,04]	ns	na
obrzęk obwodowy	9 (4,6)	15 (7,6)	0,60 [0,27; 1,35]	ns	-0,03 [-0,08; 0,02]	ns	na
URTI	9 (4,6)	12 (6,1)	0,75 [0,32; 1,75]	ns	-0,01 [-0,06; 0,03]	ns	na
ból stawów	7 (3,6)	11 (5,6)	0,64 [0,25; 1,62]	ns	-0,02 [-0,06; 0,02]	ns	na

Punkt końcowy	DAPA+INS N=196, n (%)	INS N=197, n (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
<b>Hipoglikemia</b>							
≥ 1 hipoglikemia	105 (53,6)	102 (51,8)	1,03 [0,86; 1,25]	ns	0,02 [-0,08; 0,12]	ns	na
≥ 1 hipoglikemia ciężka	3 (1,5)	2 (1)	1,51 [0,25; 8,92]	ns	0,01 [-0,02; 0,03]	ns	na
≥ 1 hipoglikemia łagodna	99 (50,5)	99 (50,3)	1,01 [0,83; 1,22]	ns	0,00 [-0,10; 0,10]	ns	na
≥ 1 inny epizod hipoglikemii	21 (10,7)	11 (5,6)	1,92 [0,95; 3,87]	ns	0,05 [-0,003; 0,11]	ns	na
<b>Zdarzenia niepożądane sugerujące infekcje narządów płciowych</b>							
łącznie	21/196 (10,7)	5/197 (2,5)	4,22 [1,62; 10,97]	0,003	0,08 [0,03; 0,13]	0,001	12 [7; 30]
mężczyźni ogółem	8/88 (9,1)	0/98 (0,0)	18,91 [1,11; 322,94]	0,04	0,09 [0,03; 0,15]	0,004	11 [6; 35]
mężczyźni: 1 zdarzenie	6 (75,0)	0 (0,0)	14,46 [0,83; 253,05]	ns	0,07 [0,01; 0,12]	0,02	14 [8; 80]
mężczyźni: 2-3 zdarzenia	2 (25,0)	0 (0,0)	5,56 [0,27; 114,29]	ns	0,02 [-0,01; 0,06]	ns	na
mężczyźni: > 3 zdarzenia	0 (0,0)	0 (0,0)	na	na	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na
kobiety ogółem	13/108 (12,0)	5/99 (5,1)	2,38 [0,88; 6,44]	ns	0,07 [-0,01; 0,14]	ns	na
kobiety: 1 zdarzenie	10 (76,9)	4 (80,0)	2,29 [0,74; 7,07]	ns	0,05 [-0,01; 0,12]	ns	na
kobiety: 2-3 zdarzenia	3 (23,1)	1 (20,0)	2,75 [0,29; 26,00]	ns	0,02 [-0,02; 0,05]	ns	na
kobiety: > 3 zdarzenia	0 (0,0)	0 (0,0)	na	na	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na
<b>Zdarzenia niepożądane sugerujące infekcje dróg moczowych</b>							
łącznie	20/196 (10,2)	10/197 (5,1)	2,01 [0,97; 4,18]	ns	0,05 [-0,001; 0,10]	ns	na
mężczyźni ogółem	5/88 (5,7)	3/98 (3,1)	1,86 [0,46; 7,54]	ns	0,03 [-0,03; 0,09]	ns	na
mężczyźni: 1 zdarzenie	5 (100,0)	3 (100,0)	1,86 [0,46; 7,54]	ns	0,03 [-0,03; 0,09]	ns	na
mężczyźni: 2-3 zdarzenia	0 (0,0)	0 (0,0)	na	na	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na

Punkt końcowy	DAPA+INS N=196, n (%)	INS N=197, n (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
mężczyźni: > 3 zdarzenia	0 (0,0)	0 (0,0)	na	na	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na
kobiety ogółem	15/108 (13,9)	7/99 (7,1)	1,96 [0,84; 4,62]	ns	0,07 [-0,01; 0,15]	ns	na
kobiety: 1 zdarzenie	10 (66,7)	7 (100,0)	1,31 [0,52; 3,31]	ns	0,02 [-0,05; 0,10]	ns	na
kobiety: 2-3 zdarzenia	5 (33,3)	0 (0,0)	10,09 [0,57; 180,19]	ns	0,05 [0,003; 0,09]	0,04	21 [11; 340]
kobiety: > 3 zdarzenia	0 (0,0)	0 (0,0)	na	na	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na
Inne zdarzenia niepożądane będące przedmiotem szczególnego zainteresowania							
niewydolność nerek	4 (2,0)	3 (1,5)	1,34 [0,30; 5,91]	ns	0,01 [-0,02; 0,03]	ns	na
hipotensja/odwodnienie/ hipowolemia	3 (1,5)	2 (1,0)	1,51 [0,25; 8,92]	ns	0,01 [-0,02; 0,03]	ns	na

URTI - infekcje górnych dróg oddechowych (ang. *upper respiratory tract infection*); ZN - zdarzenia niepożądane.

\* u 2 pacjentów przerwanie leczenia nastąpiło na skutek infekcji narządów płciowych, która nastąpiła w ciągu pierwszych 24 tygodni badania; \*\* zaparcie.

Hipoglikemia ciężka - objawowy epizod wymagający pomocy z zewnątrz z powodu ciężkich zaburzeń świadomości lub zachowania ze stężeniem glukozy w osoczu lub krwi kapilarnej <3 mmol/l (<54 mg/dl) oraz szybki powrót po podaniu glukozy lub glukagonu administration.

Hipoglikemia łagodna - objawowy epizod ze stężeniem glukozy w osoczu lub krwi kapilarnej <3,5 mmol/l (<63 mg/dl), niezależnie od potrzeby pomocy z zewnątrz lub bezobjawowy pomiar glukozy w osoczu lub krwi kapilarnej <3,5 mmol/l (<63 mg/dl), który nie kwalifikuje się, jako hipoglikemia ciężka.

Inny epizod hipoglikemii - nie spełnia kryteriów hipoglikemii ciężkiej lub łagodnej.

### 6.2.3 104 tygodnie leczenia

Nie raportowano istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia. W grupie dapagliflozyny raportowano 1 zgon po zgłoszeniu kardiogenego bólu w klatce piersiowej.

Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane związane z leczeniem istotnie statystycznie częściej raportowano w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do insuliny (RR=1,41 [95% CI: 1,01; 1,95], p=0,04, RD=0,09 [95% CI: 0,01; 0,18], p=0,04, NNH<sub>104 tyg.</sub>=10 [95% CI: 5; 192]).

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania hipoglikemii łagodnej, ciężkiej lub innego epizodu hipoglikemicznego. Żaden epizod hipoglikemii nie spowodował przerwania badania.

Infekcje dróg moczowych występowały istotnie statystycznie częściej w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do insuliny (RR=2,44 [95% CI: 1,04; 5,76], p=0,04, RD=0,05 [95% CI: 0,004; 0,10], p=0,03, NNH<sub>104 tyg.</sub>=19 [95% CI: 10; 245]).

Zdarzenia niepożądane sugerujące infekcje narządów płciowych łącznie oraz w subpopulacji mężczyzn istotnie statystycznie częściej występowały w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do insuliny (odpowiednio: RR=4,69 [95% CI: 1,99; 11,08], p=0,0004, RD=0,11 [95% CI: 0,06; 0,17], p<0,0001, NNH<sub>104 tyg.</sub>=8 [95% CI: 5; 17] oraz RR=27,81 [95% CI: 1,67; 462,91], p=0,02, RD=0,14 [95% CI: 0,06; 0,21], p=0,0003, NNH<sub>104 tyg.</sub>=7 [95% CI: 4; 15]).

Zdarzenia niepożądane sugerujące infekcje dróg moczowych łącznie oraz w subpopulacji kobiet istotnie statystycznie częściej występowały w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do insuliny (odpowiednio: RR=2,47 [95% CI: 1,26; 4,83], p=0,009, RD=0,08 [95% CI: 0,02; 0,14], p=0,006, NNH<sub>104 tyg.</sub>=12 [95% CI: 7; 41] oraz RR=2,75 [95% CI: 1,22; 6,19], p=0,01, RD=0,12 [95% CI: 0,03; 0,21], p=0,007, NNH<sub>104 tyg.</sub>=8 [95% CI: 4; 29]).

Wykazano trend w kierunku większej częstości występowania pojedynczych zdarzeń niepożądanych sugerujących infekcje narządów płciowych u mężczyzn oraz 2-3 zdarzeń niepożądanych sugerujących infekcje dróg moczowych u kobiet w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do insuliny, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (odpowiednio: RR=16,69 [95% CI: 0,97; 287,98], p=ns, RD=0,08 [95% CI: 0,02; 0,14], p=0,009, NNH<sub>104 tyg.</sub>=12 [95% CI: 7; 49] oraz RR=2,44 [95% CI: 0,996; 6,00], p=ns, RD=0,09 [95% CI: 0,01; 0,17], p=0,04, NNH<sub>104 tyg.</sub>=11 [95% CI: 5; 175]), jak również 2-3 zdarzeń niepożądanych sugerujących infekcje dróg moczowych u kobiet (RR=13,76 [95% CI: 0,80; 237,86], p=ns, RD=0,06 [95% CI: 0,02; 0,11], p=0,01, NNH<sub>104 tyg.</sub>=15 [95% CI: 8; 65]).

**Tab. 60. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs po nie skuteczności INS. Zdarzenia niepożądane po 104 tyg.**

Punkt końcowy	DAPA+INS N=196, n (%)	INS N=197, n (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>							
≥ 1 ZN	157 (60,1)	154 (78,2)	1,02 [0,93; 1,13]	ns	0,02 [-0,06; 0,10]	ns	na
≥ 1 ZN związane z leczeniem	63 (32,1)	45 (22,8)	1,41 [1,01; 1,95]	0,04	0,09 [0,01; 0,18]	0,04	10 [5; 192]
ZN pow. przerwanie leczenia	11 (5,6)	13 (6,6)	0,85 [0,39; 1,85]	ns	-0,01 [-0,06; 0,04]	ns	na
≥ 1 ciężkie ZN	36 (18,4)	39 (19,8)	0,93 [0,62; 1,39]	ns	-0,01 [-0,09; 0,06]	ns	na
≥ 1 ciężkie ZN zw. z leczeniem	1 (0,5)*	1 (0,5)**	1,01 [0,06; 15,96]	ns	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
ciężkie ZN pow. przer. leczenia	5 (2,6)	5 (2,5)	1,01 [0,30; 3,42]	ns	0,00 [-0,03; 0,03]	ns	na
zgon	1 (0,5)***	0 (0,0)	3,02 [0,12; 73,57]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
<b>Zdarzenia niepożądane występujące z częstością ≥ 5% w co najmniej jednym ramieniu badania</b>							
zapalenie nosogardzieli	33 (16,8)	27 (13,7)	1,23 [0,77; 1,96]	ns	0,03 [-0,04; 0,10]	ns	na
nadciśnienie tętnicze	19 (9,7)	23 (11,7)	0,83 [0,47; 1,47]	ns	-0,02 [-0,08; 0,04]	ns	na
infekcje dróg moczowych	17 (8,7)	7 (3,6)	2,44 [1,04; 5,76]	0,04	0,05 [0,004; 0,10]	0,03	19 [10; 245]
ból pleców	15 (7,7)	13 (6,6)	1,16 [0,57; 2,37]	ns	0,01 [-0,04; 0,06]	ns	na
ból stawów	13 (6,6)	15 (7,6)	0,87 [0,43; 1,78]	ns	-0,01 [-0,06; 0,04]	ns	na
biegunka	12 (6,1)	8 (4,1)	1,51 [0,63; 3,61]	ns	0,02 [-0,02; 0,06]	ns	na
nadpotliwość	11 (5,6)	6 (3,0)	1,84 [0,70; 4,88]	ns	0,03 [-0,01; 0,07]	ns	na
obrzęk obwodowy	11 (5,6)	17 (8,6)	0,65 [0,31; 1,35]	ns	-0,03 [-0,08; 0,02]	ns	na
ból kończyn	11 (5,6)	6 (3,0)	1,84 [0,70; 4,88]	ns	0,03 [-0,01; 0,07]	ns	na
URTI	11 (5,6)	12 (6,1)	0,92 [0,42; 2,04]	ns	-0,005 [-0,05; 0,04]	ns	na



Punkt końcowy	DAPA+INS N=196, n (%)	INS N=197, n (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
zapalenie oskrzeli	10 (5,1)	13 (6,6)	0,77 [0,35; 1,72]	ns	-0,01 [-0,06; 0,03]	ns	na
kaszel	10 (5,1)	6 (3,0)	1,68 [0,62; 4,52]	ns	0,02 [-0,02; 0,06]	ns	na
ból głowy	10 (5,1)	18 (9,1)	0,56 [0,26; 1,18]	ns	-0,04 [-0,09; 0,01]	ns	na
częstomocz	10 (5,1)	3 (1,5)	3,35 [0,94; 11,99]	ns	0,04 [0,001; 0,07]	0,05	27 [14; 1791]
grzybicze infekcje sromu i pochwy	10 (5,1)	4 (2,0)	2,51 [0,80; 7,88]	ns	0,03 [-0,01; 0,07]	ns	na
grypa	9 (4,6)	3 (1,5)	3,02 [0,83; 10,97]	ns	0,03 [-0,003; 0,06]	ns	na
zaparcia	8 (4,1)	3 (1,5)	2,68 [0,72; 9,95]	ns	0,03 [-0,01; 0,06]	ns	na
nudności	8 (4,1)	10 (5,1)	0,80 [0,32; 1,99]	ns	-0,01 [-0,05; 0,03]	ns	na
<b>Hipoglikemia</b>							
≥ 1 hipoglikemia	119 (60,7)	122 (61,9)	0,98 [0,84; 1,15]	ns	-0,01 [-0,11; 0,08]	ns	na
≥ 1 hipoglikemia ciężka	3 (1,5)	2 (1,0)	1,51 [0,25; 8,92]	ns	0,01 [-0,02; 0,03]	ns	na
≥ 1 hipoglikemia łagodna	116 (59,2)	119 (60,4)	0,98 [0,83; 1,15]	ns	-0,01 [-0,11; 0,08]	ns	na
≥ 1 inny epizod hipoglikemii	22 (11,2)	13 (6,6)	1,70 [0,88; 3,28]	ns	0,05 [-0,01; 0,10]	ns	na
<b>Zdarzenia niepożądane sugerujące infekcje narządów płciowych</b>							
łącznie	28/196 (14,3)	6/197 (3,0)	4,69 [1,99; 11,08]	0,0004	0,11 [0,06; 0,17]	<0,0001	8 [5; 17]
mężczyźni łącznie	12/88 (13,6)	0/98 (0,0)	27,81 [1,67; 462,91]	0,02	0,14 [0,06; 0,21]	0,0003	7 [4; 15]
mężczyźni: 1 zdarzenie	7 (58,3)	0 (0,0)	16,69 [0,97; 287,98]	ns	0,08 [0,02; 0,14]	0,009	12 [7; 49]
mężczyźni: 2-3 zdarzenia	4 (33,3)	0 (0,0)	10,01 [0,55; 183,35]	ns	0,05 [-0,002; 0,09]	ns	na
mężczyźni: > 3 zdarzenia	1 (8,3)	0 (0,0)	3,34 [0,14; 80,87]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns	na

Punkt końcowy	DAPA+INS N=196, n (%)	INS N=197, n (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
kobiety łącznie	16/108 (14,8)	6/99 (6,1)	2,44 [0,996; 6,00]	ns	0,09 [0,01; 0,17]	0,04	11 [5; 175]
kobiety: 1 zdarzenie	11 (68,8)	4 (66,7)	2,52 [0,83; 7,66]	ns	0,06 [-0,01; 0,13]	ns	na
kobiety: 2-3 zdarzenia	2 (12,5)	2 (33,3)	0,92 [0,13; 6,38]	ns	-0,00 [-0,04; 0,04]	ns	na
kobiety: > 3 zdarzenia	3 (18,8)	0 (0,0)	6,42 [0,34; 122,79]	ns	0,03 [-0,01; 0,06]	ns	na
<b>Zdarzenia niepożądane sugerujące infekcje dróg moczowych</b>							
łącznie	27/196 (13,8)	11/197 (5,6)	2,47 [1,26; 4,83]	0,009	0,08 [0,02; 0,14]	0,006	12 [7; 41]
mężczyźni ogółem	6/88 (6,8)	4/98 (4,1)	1,67 [0,49; 5,73]	ns	0,03 [-0,04; 0,09]	ns	na
mężczyźni: 1 zdarzenie	5 (83,3)	3 (75,0)	1,86 [0,46; 7,54]	ns	0,03 [-0,03; 0,09]	ns	na
mężczyźni: 2-3 zdarzenia	1 (16,7)	1 (25,0)	1,11 [0,07; 17,54]	ns	0,00 [-0,03; 0,03]	ns	na
mężczyźni: > 3 zdarzenia	0 (0,0)	0 (0,0)	na	ns	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na
kobiety ogółem	21/108 (19,4)	7/99 (7,1)	2,75 [1,22; 6,19]	0,01	0,12 [0,03; 0,21]	0,007	8 [4; 29]
kobiety: 1 zdarzenie	14 (66,7)	6 (85,7)	2,14 [0,86; 5,35]	ns	0,07 [-0,01; 0,15]	ns	na
kobiety: 2-3 zdarzenia	7 (33,3)	0 (0,0)	13,76 [0,80; 237,86]	ns	0,06 [0,02; 0,11]	0,01	15 [8; 65]
kobiety: > 3 zdarzenia	0 (0,0)	1 (14,3)	0,31 [0,01; 7,42]	ns	-0,01 [-0,04; 0,02]	ns	na
<b>Inne zdarzenia niepożądane będące przedmiotem szczególnego zainteresowania</b>							
niewydolność nerek	6 (3,1)	4 (2,0)	1,51 [0,43; 5,26]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns	na
hipotensja/odwodnienie/hipowolemia	4 (2,0)	2 (1,0)	2,01 [0,37; 10,85]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na

URTI - infekcje górnych dróg oddechowych (ang. *upper respiratory tract infection*); ZN - zdarzenia niepożądane.

\* zaparcie; \*\* nowotwór nerek; \*\*\* po zgłoszeniu kardiogenego bólu w klatce piersiowej.

Hipoglikemia ciężka - objawowy epizod wymagający pomocy z zewnątrz z powodu ciężkich zaburzeń świadomości lub zachowania ze stężeniem glukozy w osoczu lub krwi kapilarnej  $<3$  mmol/l oraz szybki powrót po podaniu glukozy lub glukagonu. Hipoglikemia łagodna – objawowy epizod ze stężeniem glukozy w osoczu lub krwi kapilarnej  $<3,5$  mmol/l, niezależnie od potrzeby pomocy z zewnątrz lub bezobjawowy pomiar glukozy w osoczu lub krwi kapilarnej  $<3,5$  mmol/l, który nie kwalifikuje się jako hipoglikemia ciężka. Inny epizod hipoglikemii - nie spełnia kryteriów hipoglikemii ciężkiej lub łagodnej.

## 7 Ograniczenia

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W kontekście zdefiniowanego problemu decyzyjnego ograniczeniem jest brak badań bezpośrednio porównujących dapagliflozynę z insuliną po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, a przeprowadzone porównanie pośrednie metodą Buchera za pomocą wspólnej referencji - placebo, należy interpretować ostrożnie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki w grupach placebo raportowane w badaniach klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie różniły się, co wskazuje na występowanie wśród analizowanych prac heterogeniczności pod względem badanych populacji. Metoda Buchera ignoruje różnice występujące w charakterystykach grup kontrolnych.

Dodatkowo, różne definicje hipoglikemii łagodnej w badaniach [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] w badaniu LEAD-5: objawy hipoglikemii i stężenie glukozy  $<3,1$  mmol/l uniemożliwiają jednoznaczną ocenę częstości występowania tego punktu końcowego w populacji chorych nieskutecznie leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Ze względu na brak danych w ramieniu insuliny glargine ocena częstości występowania zakażeń układu moczowo-płciowego, będących przedmiotem szczególnego zainteresowania ze względu na mechanizm działania inhibitorów SGLT-2, w ramach populacji chorych po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika jest ograniczone.

Kolejnym ograniczeniem w przypadku porównania pośredniego jest brak podanej liczebności populacji, w której oceniono zmianę wartości wybranych punktów końcowych w badaniu LEAD-5 - w analizie przyjęto liczebność populacji ITT.

Badania włączone do porównania pośredniego charakteryzowały się wysoką/umiarkowanie wysoką jakością. Jakość badania Matthaei 2014 oceniono na [REDACTED] natomiast jakość badania LEAD-5 – na 3/5 pkt (badanie przeprowadzone bez zaślepienia w ramieniu insuliny glargine oraz metodą podwójnie ślepej próby dla grupy placebo). Biorąc pod uwagę fakt, że jedyną możliwą formą porównania dapagliflozyny z insuliną jest porównanie pośrednie, jakość dowodów oraz zbliżona charakterystyka populacji wskazują, że pomimo ograniczeń wnioskowanie może być wiarygodne.

Za ograniczenie można uznać brak badań bezpośrednio porównujących dapagliflozynę z insuliną NPH oraz założenie, że [REDACTED]

[REDACTED] Jednak wyniki raportu HTA ocenionego przez AOTM w marcu 2013 r. jednoznacznie wskazują na większą skuteczność i bezpieczeństwo insuliny glargine w porównaniu z insuliną NPH. Stąd, przy ograniczeniach porównania pośredniego dapagliflozyny i insuliny NPH uznano, że takie porównanie nie podniesie wiarygodności analizy i wyniki przedstawiono dla pośredniego porównania dapagliflozyny i insuliny glargine, jako leku co najmniej porównywalnego do insuliny NPH.

W przypadku bezpośredniego porównania dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną oraz insuliny wysoka heterogeniczność pomiędzy badaniami Wilding 2013 i Wilding 2009 uniemożliwiła przeprowadzenie metaanaliz - wyniki obu badań przedstawiono osobno. Różnice dotyczyły czasu trwania badania (24/48/104 tyg. vs 12 tyg.), liczebności grup (196/197 vs 24/23), charakterystyki populacji (odsetek mężczyzn, HbA1c, FPG, masa ciała, BMI). Ponadto, w badaniu Wilding 2013 dozwolone było stosowanie 0-2 OADs, natomiast w badaniu Wilding 2009 wszyscy chorzy otrzymywali 50% dotychczas stosowanej dawki insuliny i dotychczas stosowane doustne leki przeciwcukrzycowe.

Jakość badania Wilding 2013 oceniono na 5 pkt, jakość badania Wilding 2009 – na 4 pkt (brak opisu metod randomizacji).

Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji mITT (ang. *modified intention-to-treat*). W badaniach Matthaei 2014 i Wilding 2013 skuteczność oceniano w populacji chorych, którzy [REDACTED]

[REDACTED] W badaniach LEAD-5 i Wilding 2009 skuteczność i bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

W badaniach Matthaei 2014, Wilding 2013 i Wilding 2009 nie została przedstawiona formalna hipoteza kliniczna - pomimo braku opisu dla porównań aktywnego komparatora z ramieniem placebo można założyć hipotezę typu *superiority*. Badanie LEAD-5 opisano jako *superiority* (porównanie liraglutyd vs PLA) oraz *non-inferiority* (porównanie liraglutyd vs GLA).

W celu uwzględnienia pełnego efektu terapeutycznego w analizie uwzględniono także przedłużone obserwacje badań. Wyniki przedłużonych obserwacji dostarczają dodatkowych dowodów szczególnie w kontekście długoterminowego bezpieczeństwa dapagliflozyny w analizowanych populacjach chorych.

## 8 Dyskusja

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* oraz na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad. Dane ekstrahowano za pomocą skonstruowanego wcześniej formularza.

Do dnia 18 sierpnia 2014 r. zidentyfikowano 4 randomizowane badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu. Wyjściowa charakterystyka chorych we wszystkich włączonych badaniach odpowiada charakterystyce populacji wnioskowanej, tj. HbA1c  $\geq$  8% i BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>.

Do analizy włączono 3 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny:

- 1) w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika – badanie Matthaiei 2014: DAPA + MET + SU vs PLA + MET + SU;
- 2) w terapii po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi – badanie Wilding 2013 i Wilding 2009: DAPA + INS  $\pm$  OADs vs PLA + INS  $\pm$  OADs.

oraz 1 badanie umożliwiające porównanie pośrednie dapagliflozyny z insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika (badanie LEAD-5: GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU).

W celu uwzględnienia pełnego efektu terapeutycznego w analizie uwzględniono także przedłużone obserwacje badań. Wyniki przedłużonych obserwacji dostarczają dodatkowych dowodów szczególnie w kontekście długoterminowego bezpieczeństwa dapagliflozyny w analizowanych populacjach chorych.

Siła dowodów płynących z przeglądu randomizowanych badań pierwotnych, dotyczących oceny stosowania dapagliflozyny w analizowanych populacjach chorych jest umiarkowanie wysoka. Jakość badania Wilding 2013 oceniono na 5 pkt, ██████████

natomiast jakość badania LEAD-5 – na 3/5 pkt (badanie przeprowadzone bez zaślepienia w ramieniu insuliny glargine oraz metodą podwójnie ślepej próby w grupie placebo).

We włączonym do porównania pośredniego badaniu Matthaiei 2014 skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny oceniano w populacji 218 chorych (po 109 chorych randomizowanych do grupy dapagliflozyny i placebo). Skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w dawce 10 mg/d w badaniach bezpośrednich oceniano łącznie w

populacji 440 chorych (po 220 chorych randomizowanych do grup dapagliflozyny i placebo).

W wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących dapagliflozynę z insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika. W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki porównania pośredniego metodą Buchera, które wykazało

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W badaniach epidemiologicznych wykazano ścisłą liniową zależność pomiędzy wysokością skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego a ryzykiem udaru mózgu i zawału serca. W metaanalizie MacMahon 1990<sup>35</sup> wykazano, że ciśnienie rozkurczowe wyższe o 5 mmHg wiąże się z 34% zwiększeniem ryzyka udaru mózgu i 21% zwiększeniem ryzyka zawału serca. Natomiast w metaanalizie Collins 1990<sup>36</sup> wykazano, że zmniejszenie ciśnienia rozkurczowego o 5-6 mmHg za pomocą leków hipotensyjnych zmniejsza ryzyko udaru o 38%, a ryzyko choroby wieńcowej - o 14%.

[REDACTED]

[REDACTED] Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących analizowane interwencje pełna ocena bezpieczeństwa jest ograniczona, np. brak danych na temat częstości zakażeń układu moczowo-płciowego w ramieniu insuliny glargine powoduje brak oceny punktów końcowych będących przedmiotem szczególnego zainteresowania w przypadku inhibitorów SGLT-2.

W oparciu o rekomendację AOTM dla insuliny glargine stosowanej w cukrzycy typu 1 i 2, leczenie insuliną glargine związane jest z większą skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu ze stosowaniem insuliny NPH.<sup>26</sup> Stąd, przy ograniczeniach porównania pośredniego dapagliflozyny i insuliny NPH uznano, że takie porównanie nie podniesie wiarygodności analizy, a wyniki przedstawiono dla pośredniego porównania dapagliflozyny i insuliny glargine, jako leku co najmniej porównywalnego do insuliny NPH. Przyjęto, że [REDACTED]



[REDAKTOWANE]

**Biorąc pod uwagę fakt, że jedyną możliwą formą porównania dapagliflozyny z insuliną po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika jest porównanie pośrednie, jakość dowodów oraz zbliżona charakterystyka populacji wskazują, że pomimo ograniczeń wnioskowanie może być wiarygodne.**

W badaniach bezpośrednio porównujących dapagliflozynę w skojarzeniu z insuliną oraz insulinę wykazano lepszą kontrolę glikemii pod względem redukcji HbA<sub>1c</sub> (w całym okresie leczenia), redukcji poziomu glukozy na czczo (48 tygodni obserwacji) oraz redukcji poziomu glukozy 2 godziny po posiłku podczas stosowania terapii skojarzonej (dawkę insuliny dostosowywano zgodnie z kryteriami określonymi w protokole badania). Stosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną powodowało redukcję masy ciała, natomiast insuliny – wzrost masy ciała. W grupie dapagliflozyny raportowano redukcję całkowitej dobowej dawki insuliny, podczas gdy w grupie insuliny wymagane było stopniowe zwiększenie dawki w celu zapewnienia odpowiedniej kontroli glikemii. W grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną istotnie statystycznie częściej obserwowano infekcje dróg moczowych, zdarzenia niepożądane sugerujące infekcje narządów płciowych i dróg moczowych. Z kolei, w grupie insuliny w 48-tygodniowym okresie obserwacji raportowano istotnie statystycznie częstsze występowanie bólu głowy.

**Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, dapagliflozyna w skojarzeniu z insuliną bez/w połączeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w leczeniu cukrzycy typu 2 może być uznana za terapię, która oferuje większą korzyść kliniczną w stosunku do insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, znacznie przewyższającą ryzyko stosowania.**

Otrzymane wyniki są spójne z wynikami włączonych do przeglądu opracowań wtórnych, zgodnie z którymi stosowanie inhibitorów SGLT-2, w tym dapagliflozyny, zapewnia dobrą kontrolę glikemii, powodując znaczną redukcję HbA<sub>1c</sub> i FPG względem wartości początkowych oraz wywiera korzystny wpływ u chorych z otyłością i nadciśnieniem, zapewniając istotną redukcję masy ciała, SBP i DBP w porównaniu do wartości początkowych. Dodatkowo, w opracowaniach wtórnych wykazano, że dapagliflozyna jest bezpieczną opcją terapeutyczną u chorych z cukrzycą typu 2. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych była o łagodnym lub umiarkowanym

nasileniu, a częstości występowania hipoglikemii w grupie dapagliflozyny były zbliżone do obserwowanych w grupie placebo. W większości badań wykazano zwiększone ryzyko występowania infekcji dróg płciowych oraz moczowych, a dodatkową ostrożność należało zachować w przypadku chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia odwodnienia.

Wyniki badań wskazują, że u chorych otyłych występuje zwiększone ryzyko rozwoju insulinooporności, a tym samym trudności w kontroli glikemii oraz zwiększona częstość powikłań sercowo-naczyniowych, zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu z jakiegokolwiek powodu.<sup>37,38,39</sup> W badaniu Glonger 2013,<sup>40</sup> obejmującym 83 021 chorych z cukrzycą typu 2, wykazano silny związek otyłości ze zwiększoną częstością hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Zgodnie z wnioskami autorów badania Glonger 2013 zapobieganie wzrostowi masy ciała i promowanie utraty masy ciała może być kluczowe w redukcji częstości występowania hospitalizacji z powodu niewydolności serca u tych chorych. Oprócz korzyści zdrowotnych bezpośrednio przekłada się to na aspekt finansowy w postaci oszczędności związanych z mniejszą liczbą hospitalizacji oraz dodatkowo podkreśla, iż chorzy z BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> stanowią populację, która może odnieść największe korzyści z odpowiedniego leczenia, wpływającego na obniżenie masy ciała. Z kolei wyniki badań włączonych do analizy klinicznej jednoznacznie wskazują na utratę masy ciała podczas stosowania dapagliflozyny, co może mieć wpływ nie tylko na lepszą kontrolę glikemii i poprawę jakości życia chorych,<sup>41</sup> ale również częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i związanych z nimi hospitalizacji oraz przeżycie chorych, zwłaszcza że dapagliflozyna oprócz redukcji masy ciała powoduje również obniżenie ciśnienia krwi. Zapobieganie wzrostowi masy ciała, który obserwowany jest szczególnie często podczas leczenia insuliną, może przyczyniać się do prewencji przedwczesnej śmierci z powodu cukrzycy typu 2.

W kontekście długoterminowego bezpieczeństwa dapagliflozyny niezbędną jest również ocena wpływu leku na częstość występowania nowotworów. Wyniki badań wskazują, że stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do komparatora (w tym placebo) może być związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworu pęcherza moczowego (0,16% vs 0,03%), prostaty (0,34% vs 0,16%) i piersi (0,40% vs 0,22%) oraz zmniejszonym ryzykiem wystąpienia innych nowotworów np. układu krwionośnego i limfatycznego, jajnika czy nerek, co skutkuje brakiem zwiększenia ryzyka wystąpienia nowotworu ogółem (1,47% vs 1,35%). Niemniej jednak, podejrzenia o zwiększonym ryzyku występowania nowotworu pęcherza moczowego, prostaty i piersi podczas leczenia dapagliflozyną mogą mieć charakter przypadkowy i wymagają dalszych obserwacji.<sup>42,43</sup> Należy zauważyć, że ryzyko związane z tymi zdarzeniami nie było przedmiotem pogłębionych analiz bezpieczeństwa oraz tematem komunikatów bezpieczeństwa wydawanych przez urzędy oceniające i nadzorujące technologie medyczne, w tym EMA i FDA.<sup>32,44</sup>

W raporcie ze spotkania Komitetu Doradczego FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) z dnia 19 lipca 2011 roku wymieniono następujące sygnały bezpieczeństwa stwierdzone w badaniach klinicznych związane ze stosowaniem dapagliflozyny: zwiększona częstość występowania raka pęcherza moczowego, raka piersi, potencjalnie poważny przypadek polekowego uszkodzenia wątroby, nieznane długoterminowe skutki zwiększonej częstości występowania infekcji układu moczowego i infekcji narządów płciowych na czynność nerek i rozmnażanie, jak również krótkoterminowego wpływu hipowolemii i odwodnienia na czynność nerek u osób starszych oraz przyjmujących diuretyki i leki hipotensyjne.<sup>28</sup> Raport stanowił pierwszą ocenę dapagliflozyny przez FDA, przeprowadzoną w oparciu o dane z 14 badań klinicznych, w wyniku której wniosek o dopuszczenie do obrotu został odrzucony, głównie ze względu na niepewność co do bezpieczeństwa leku.

W uzupełnieniu dostarczonym przez Wnioskodawcę w październiku 2011 r. oraz w ponownym wniosku złożonym 11 lipca 2013 r. ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie odpowiednio 19 i 21 badań klinicznych, w których okres obserwacji obejmował 30 miesięcy. W wyniku ponownej oceny dapagliflozyny, w tym uzyskania potwierdzenia co do bezpieczeństwa leku, **8 stycznia 2014 r. FDA zatwierdziło dapagliflozynę do stosowania u chorych z cukrzycą typu 2.**

W procesie oceny przez FDA nowych dowodów naukowych wykluczono możliwość wpływu terapii dapagliflozyną na zwiększenie ryzyka występowania raka piersi. W analizie wykazano również, że stosowanie dapagliflozyny nie zwiększa ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z stosowaniem dapagliflozyny w trakcie badań klinicznych obejmowało występowanie zakażeń grzybiczych układu płciowego oraz działania niepożądane związane z zmniejszenie wolemii, w tym niewydolność nerek. W populacji badanej, powyższe zdarzenia najczęściej nie były istotne klinicznie, a odpowiednim postępowaniem zmniejszającym ich częstość jest zamieszczenie stosownych informacji na ulotce dla chorego i monitorowanie.

Uznano za mało prawdopodobny wpływ dapagliflozyny na częstość występowania raka pęcherza moczowego, jednocześnie zalecając dalsze monitorowanie nowych przypadków w badaniach IV fazy w celu wykluczenia związku pomiędzy stosowaniem dapagliflozyny a częstością występowania raka pęcherza moczowego. Analiza wyników rutynowego monitorowania aktywności enzymów wątrobowych oraz analiza przyczyn w przypadkach znacznego uszkodzenia wątroby i zaburzeń czynności wątroby potwierdziła, że dapagliflozyna nie ma działania hepatotoksycznego (potencjalnie poważny przypadek polekowego uszkodzenia wątroby ostatecznie uznano za autoimmunologiczne zapalenie wątroby).<sup>30</sup>

Warto zauważyć, że infekcje układu moczowo-płciowego, będące przedmiotem szczególnego zainteresowania ze względu na mechanizm działania inhibitorów SGLT-2,

zazwyczaj występowały podczas pierwszych 24 tygodni badań, były o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, reagowały na standardowe leczenie i nie prowadziły do przerwania terapii dapagliflozyną.<sup>42</sup> Dodatkowo należy podkreślić, że kluczowym celem leczenia cukrzycy jest skuteczna kontrola glikemii, którą można uzyskać m.in. dzięki zastosowaniu leku o odmiennym mechanizmie działania.

Zidentyfikowane w ramach niniejszego przeglądu systematycznego zdarzenia niepożądane związane z leczeniem za pomocą dapagliflozyny są spójne z Charakterystyką Produktu Leczniczego, co potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku uwzględniony w ChPL.<sup>1</sup>

Dapagliflozyna w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 zalecana jest przez większość agencji oceny technologii medycznych, które wydały rekomendacje. W terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika dapagliflozyna zalecana jest przez *Scottish Medicines Consortium (SMC)*,<sup>45</sup> natomiast wg *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*<sup>46</sup> tego typu terapia powinna być podawana chorym wyłącznie w ramach badań klinicznych. Z kolei dapagliflozyna w terapii podwójnej w skojarzeniu z insuliną rekomendowana jest przez NICE<sup>46</sup> i SMC<sup>45</sup> oraz niezalecana - przez *Haute Autorité de Santé (HAS)*<sup>47</sup> i *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*,<sup>48</sup> w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i insuliną zalecana jest przez HAS,<sup>47</sup> natomiast w skojarzeniu z insuliną i innymi lekami przeciwcukrzycowymi - przez NICE.<sup>46</sup>

Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, rekomendowanej przez autorów wytycznych klinicznych (w tym Polskie Towarzystwo Diabetologiczne) i agencje oceny technologii medycznych oraz refundowanej w większości krajów Unii Europejskiej, w tym w 5 z 8 krajów o zbliżonym PKB *per capita* do Polski wg AOTM.

Spodziewany jest wzrost skuteczności leczenia poprzez lepszą kontrolę glikemii oraz wzrost poziomu satysfakcji pacjentów w związku istotną redukcją masy ciała oraz z odsunięciem w czasie kosztownej i budzącej obawy wśród pacjentów insulinoterapii w przypadku chorych po nieskuteczności terapii za pomocą metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika oraz z przesunięciem w czasie intensyfikacji insulinoterapii u chorych po nieskuteczności terapii z udziałem insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Dostęp do terapii dapagliflozyną będzie stanowić istotną i oczekiwaną przez chorych alternatywę dla aktualnie dostępnego leczenia oraz umożliwi lekarzom indywidualizację i intensyfikację leczenia w zależności od cech pacjenta i celów terapeutycznych, co jest zgodne z najnowszymi polskimi zaleceniami leczenia cukrzycy (PTD 2014).

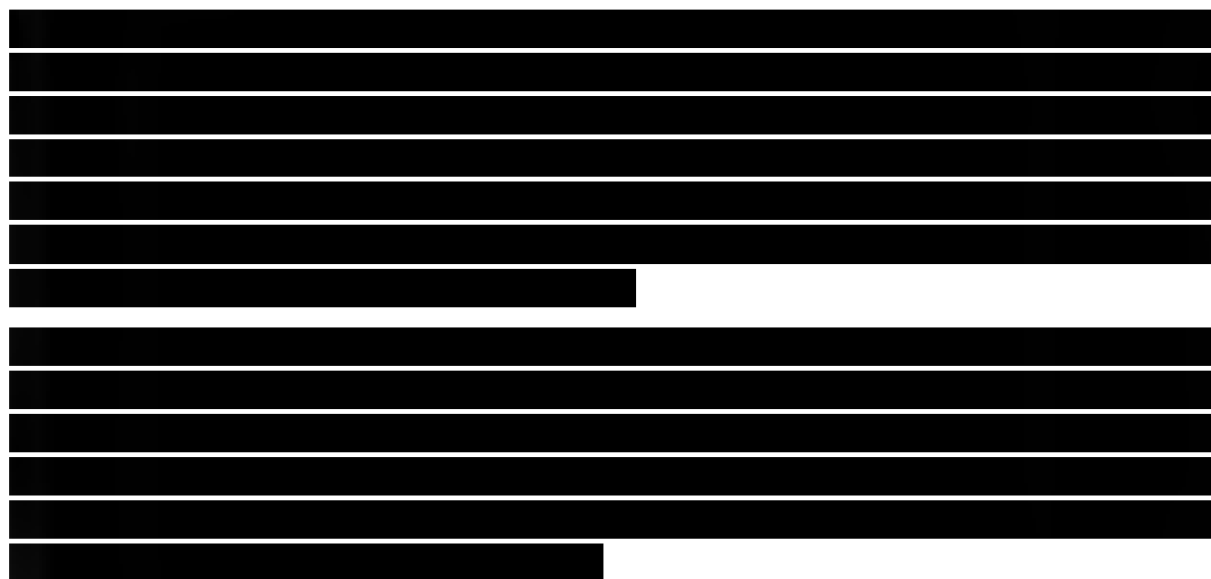
## 9 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 18 sierpnia 2014 r. zidentyfikowano 4 randomizowane badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu. Wyjściowa charakterystyka chorych we wszystkich włączonych badaniach odpowiada charakterystyce populacji wnioskowanej, tj. HbA1c  $\geq$  8% i BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>.

Do analizy włączono 3 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny:

- 3) w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika – badanie Matthaai 2014: DAPA + MET + SU vs PLA + MET + SU;
- 4) w terapii po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi – badanie Wilding 2013 i Wilding 2009: DAPA + INS  $\pm$  OADs vs PLA + INS  $\pm$  OADs.

oraz 1 badanie umożliwiające porównanie pośrednie dapagliflozyny z insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (badanie LEAD-5: GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU).



Pośrednia ocena skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w porównaniu z insuliną glargine w terapii trójlekowej po nieskuteczności pochodnej sulfonilomocznika i metforminy na podstawie badań Matthaai 2014 i LEAD-5 wykazała:

**Skuteczność (DAPA + MET + SU vs INS + MET + SU):**



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]

**Bezpieczeństwo (DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU):**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu z placebo w skojarzeniu z insuliną bez/w połączeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi na podstawie badań Wilding 2013 i Wilding 2009 wykazała:

**Skuteczność (DAPA + INS ± OADs vs PLA + INS ± OADs):**

- stosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną przez 12, 24, 48 i 104 tyg. powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu HbA1c względem wartości początkowej w porównaniu do insuliny (48 tyg.: WMD=-0,54% [95% CI: -0,70; -0,38],  $p<0,00001$ ; 104 tyg.: WMD=-0,35% [95% CI: -0,55; -0,15],  $p=0,0005$ );
- stosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu glukozy na czczo (FPG) względem wartości początkowej w porównaniu do insuliny w 48-tygodniowym okresie obserwacji (WMD=-0,92 mmol/l [95% CI: -1,44; -0,40],  $p=0,0005$ ), natomiast w okresie 12 i 104 tyg. nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami;
- stosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu glukozy 2 godziny po posiłku (PPG) względem wartości początkowej w porównaniu do insuliny w 12-tygodniowym okresie obserwacji (WMD=-53,00 mg/dl [95% CI: -99,25; -6,75],  $p=0,02$ );
- stosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną przez 12, 24, 48 i 104 tyg. powodowało istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała względem wartości początkowej w porównaniu do insuliny (48 tyg.: WMD=-2,42 kg [95% CI: -3,17; -1,67],  $p<0,00001$ ; 104 tyg.: WMD=-3,33 kg [95% CI: -4,39; -2,27],  $p<0,00001$ );
- stosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną powodowało istotnie statystycznie większą redukcję ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP) mierzonego w pozycji stojącej po 12 tyg. obserwacji (wzrost SBP w ramieniu insuliny) oraz w pozycji siedzącej po 24 tyg. obserwacji w porównaniu do insuliny (odpowiednio: WMD=-10,00 mmHg [95% CI: -12,29; -7,71],  $p<0,00001$  oraz WMD=-3,10 mmHg [95% CI: -5,77; -0,43],  $p=0,02$ );
- stosowanie insuliny powodowało istotnie statystycznie większą redukcję ciśnienia tętniczego rozkurczowego (DBP) mierzonego w pozycji leżącej po 12 tyg. obserwacji w porównaniu do dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną – wzrost DBP w ramieniu dapagliflozyny (WMD=5,40 mmHg [95% CI: 3,42; 7,38],  $p<0,00001$ );

- stosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną powodowało istotnie statystycznie większą redukcję częstości rytmu serca po 48 tyg. obserwacji w porównaniu do insuliny (WMD=-1,99 uderzenia/min [95% CI: -3,79; -0,19], p=0,03);
- w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną raportowano redukcję całkowitej dobowej dawki insuliny (TDDI), natomiast w grupie insuliny - wzrost dawki insuliny w porównaniu do wartości początkowej, co spowodowało istotne statystycznie różnice na korzyść dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w okresie 24, 48 i 104 tygodni obserwacji (48 tyg.: WMD=-11,20 IU [95% CI: -15,30; -7,10], p<0,00001; 104 tyg.: WMD=-19,10 IU [95% CI: -25,40; -12,80], p<0,00001), jedynie w przypadku 12 tygodni leczenia nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

#### **Bezpieczeństwo (DAPA + INS ± OADs vs PLA + INS ± OADs):**

- 12 tygodni obserwacji:
  - nie raportowano istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, hipoglikemii, zdarzeń niepożądanych występujących z częstością > 5% w co najmniej jednym ramieniu badania, innych zdarzeń niepożądanych będących przedmiotem szczególnego zainteresowania (infekcje narządów płciowych); w żadnej z grup nie raportowano zgonów;
- 48 tygodni obserwacji:
  - nie raportowano istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem lub powodujących przerwanie leczenia; zgony nie wystąpiły w żadnej z analizowanych grup;
  - nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania hipoglikemii łagodnej, ciężkiej lub innego epizodu hipoglikemicznego; żaden epizod hipoglikemii nie spowodował przerwania badania;
  - ból głowy występował istotnie statystycznie częściej w grupie insuliny w porównaniu do dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną (RR=0,34 [95% CI: 0,12; 0,90], p=0,03, RD=-0,05 [95% CI: -0,09; -0,01], p=0,02, NNH<sub>48 tyg.</sub>=na);
  - zdarzenia niepożądane sugerujące infekcje narządów płciowych łącznie oraz w subpopulacji mężczyzn istotnie statystycznie częściej występowały w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do insuliny (odpowiednio: RR=4,22 [95% CI: 1,62; 10,97], p=0,003, RD=0,08 [95% CI: 0,03; 0,13], p=0,001, NNH<sub>48 tyg.</sub>=12 [95% CI: 7; 30] oraz RR=18,91



[95% CI: 1,11; 322,94],  $p=0,04$ , RD=0,09 [95% CI: 0,03; 0,15],  $p=0,004$ , NNH<sub>48 tyg.</sub>=11 [95% CI: 6; 35]);

- wykazano trend w kierunku większej częstości występowania pojedynczych zdarzeń niepożądanych sugerujących infekcje narządów płciowych u mężczyzn oraz 2-3 zdarzeń niepożądanych sugerujących infekcje dróg moczowych u kobiet w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do insuliny, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej;
- 104 tygodnie obserwacji:
  - nie raportowano istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia; w grupie dapagliflozyny raportowano 1 zgon po zgłoszeniu kardiogenego bólu w klatce piersiowej;
  - co najmniej 1 zdarzenie niepożądane związane z leczeniem istotnie statystycznie częściej raportowano w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do insuliny (RR=1,41 [95% CI: 1,01; 1,95],  $p=0,04$ , RD=0,09 [95% CI: 0,01; 0,18],  $p=0,04$ , NNH<sub>104 tyg.</sub>=10 [95% CI: 5; 192]);
  - nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania hipoglikemii łagodnej, ciężkiej lub innego epizodu hipoglikemicznego; żaden epizod hipoglikemii nie spowodował przerwania badania;
  - infekcje dróg moczowych występowały istotnie statystycznie częściej w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do insuliny (RR=2,44 [95% CI: 1,04; 5,76],  $p=0,04$ , RD=0,05 [95% CI: 0,004; 0,10],  $p=0,03$ , NNH<sub>104 tyg.</sub>=19 [95% CI: 10; 245]);
  - zdarzenia niepożądane sugerujące infekcje narządów płciowych łącznie oraz w subpopulacji mężczyzn istotnie statystycznie częściej występowały w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do insuliny (odpowiednio: RR=4,69 [95% CI: 1,99; 11,08],  $p=0,0004$ , RD=0,11 [95% CI: 0,06; 0,17],  $p<0,0001$ , NNH<sub>104 tyg.</sub>=8 [95% CI: 5; 17] oraz RR=27,81 [95% CI: 1,67; 462,91],  $p=0,02$ , RD=0,14 [95% CI: 0,06; 0,21],  $p=0,0003$ , NNH<sub>104 tyg.</sub>=7 [95% CI: 4; 15]);
  - zdarzenia niepożądane sugerujące infekcje dróg moczowych łącznie oraz w subpopulacji kobiet istotnie statystycznie częściej występowały w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do insuliny (odpowiednio: RR=2,47 [95% CI: 1,26; 4,83],  $p=0,009$ , RD=0,08 [95% CI: 0,02; 0,14],  $p=0,006$ , NNH<sub>104 tyg.</sub>=12 [95% CI: 7; 41] oraz RR=2,75 [95% CI: 1,22; 6,19],  $p=0,01$ , RD=0,12 [95% CI: 0,03; 0,21],  $p=0,007$ , NNH<sub>104 tyg.</sub>=8 [95% CI: 4; 29]);

- o wykazano trend w kierunku większej częstości występowania pojedynczych zdarzeń niepożądanych sugerujących infekcje narządów płciowych u mężczyzn oraz 2-3 zdarzeń niepożądanych sugerujących infekcje dróg moczowych u kobiet w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do insuliny, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej.

## 10 Wnioski

W praktyce klinicznej w Polsce po nieskuteczności leczenia metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika kolejny etap leczenia stanowi dołączenie insuliny. Ze względu na ograniczone możliwości bezpośredniego porównania dapagliflozyny z insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (brak opublikowanych badań bezpośrednich porównujących obie terapie), w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego na podstawie badań Matthaei 2014 (DAPA + MET + SU vs PLA + MET + SU) i LEAD-5 (GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W oparciu o rekomendację AOTM dla insuliny glargine stosowanej w cukrzycy typu 1 i 2, leczenie insuliną glargine związane jest z większą skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu ze stosowaniem insuliny NPH - przyjęto, że [Redacted text]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Biorąc pod uwagę fakt, że jedyną możliwą formą porównania dapagliflozyny z insuliną po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika jest porównanie pośrednie, jakość dowodów oraz zbliżona charakterystyka populacji wskazują, że pomimo ograniczeń wnioskowanie może być wiarygodne.

W badaniach bezpośrednio porównujących dapagliflozynę w skojarzeniu z insuliną oraz placebo w skojarzeniu z insuliną bez/w połączeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi wykazano lepszą kontrolę glikemii pod względem redukcji HbA<sub>1c</sub> (w całym okresie leczenia, w tym po 48 tyg.: WMD=-0,54%), redukcji poziomu glukozy na czczo (po 48 tyg.: WMD=-0,92 mmol/l) oraz redukcji poziomu glukozy 2 godziny po posiłku podczas stosowania terapii skojarzonej (po 12 tyg.: WMD=-53 mg/dl). Stosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną powodowało redukcję masy ciała, natomiast insuliny - wzrost masy ciała (po 104 tyg.: WMD=-3,33 kg). W grupie dapagliflozyny raportowano redukcję całkowitej dobowej dawki insuliny, podczas gdy w grupie insuliny wymagane było stopniowe zwiększenie dawki w celu zapewnienia odpowiedniej kontroli glikemii (w całym okresie leczenia, w tym po 104 tyg.: WMD=-19,1 IU). W grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną istotnie statystycznie częściej obserwowano infekcje dróg moczowych, zdarzenia niepożądane sugerujące infekcje narządów płciowych i dróg moczowych.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, dapagliflozyna w skojarzeniu z insuliną bez/w połączeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w leczeniu cukrzycy typu 2 może być uznana za terapię, która oferuje większą korzyść kliniczną w stosunku do insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, znacznie przewyższającą ryzyko stosowania.

Infekcje układu moczowo-płciowego, będące przedmiotem szczególnego zainteresowania ze względu na mechanizm działania inhibitorów SGLT-2, zazwyczaj występowały podczas pierwszych 24 tygodni badań, były o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, reagowały na standardowe leczenie i nie prowadziły do przerwania terapii dapagliflozyną.

Zidentyfikowane w ramach niniejszego przeglądu systematycznego zdarzenia niepożądane związane z leczeniem za pomocą dapagliflozyny są spójne z Charakterystyką Produktu Leczniczego, co potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku uwzględniony w ChPL.

Stosowanie dapagliflozyny w trójlekowej terapii doustnej oraz w skojarzeniu z insuliną w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych chorych z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub>  $\geq$  8%

oraz z BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> przyniesie choremu korzyści w postaci prawidłowej kontroli glikemii, obniżenia masy ciała, zmniejszenia ryzyka powikłań związanych z cukrzycą, co może wpłynąć na zmniejszenie długości i częstości hospitalizacji oraz poprawę jakości życia poprzez odroczenie insulinoterapii lub odsunięcie w czasie jej intensyfikacji, a także zmniejszenie BMI i częstości występowania zdarzeń makro- i mikronaczyniowych. Co więcej, należy podkreślić wygodną i niebudzącą obaw drogę podania leku, tj. drogę doustną (dapagliflozyna ma postać tabletek powlekanych). W przypadku perspektywy płatnika należy zaznaczyć, że zmniejszenie ryzyka powikłań wpłynie na zmniejszenie kosztów leczenia (takich jak koszty opieki nad chorym w postaci kosztów hospitalizacji i wizyt specjalistycznych oraz koszty monitorowania poziomu glukozy we krwi), w tym kosztów odległych i pośrednich (m.in. związanych ze zwolnieniami lekarskimi, rentami, przedwczesnymi emeryturami, opieką sprawowaną nad chorymi przez bliskich oraz utratą produktywności z powodu przedwczesnego zgonu lub niezdolności do pracy). Co więcej, wyniki analizy ekonomicznej wskazują, iż koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oraz pozostałych korzyści wymienionych powyżej jest niewielki (koszt ten jest zdecydowanie niższy od przyjętego przez AOTM progu opłacalności), a w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich mogłyby ulec dodatkowemu obniżeniu.

Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, rekomendowanej przez autorów wytycznych klinicznych (w tym Polskie Towarzystwo Diabetologiczne) i agencje oceny technologii medycznych oraz refundowanej w większości krajów Unii Europejskiej, w tym w 5 z 8 krajów o zbliżonym PKB *per capita* do Polski wg AOTM.

Dostęp do terapii dapagliflozyną będzie stanowić istotną i oczekiwaną przez chorych alternatywę dla aktualnie dostępnego leczenia oraz umożliwi lekarzom indywidualizację i intensyfikację leczenia w zależności od cech pacjenta i celów terapeutycznych, co jest zgodne z najnowszymi polskimi zaleceniami leczenia cukrzycy (PTD 2014).

## 11 Aneks

### 11.1 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 61. Arkusz oceny badania wg Jadad.

Kryterium	Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja	Tak/Nie	1 lub 0	
Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby	Tak/Nie	1 lub 0	
Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu	Tak/Nie	1 lub 0	
Suma (max 5)			

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 1996;17:1-12.

### 11.2 Metoda Buchera

W celu analizy pośredniej skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w porównaniu z insuliną wykorzystano z metody Buchera,<sup>23</sup> wykonując po kolei następujące kroki analizy (przykład dla parametru RR):

1. oszacowanie ryzyka względnego (RR) wystąpienia poszczególnych punktów oceny skuteczności i bezpieczeństwa niezależnie w obu badaniach;
2. oszacowanie różnicy logarytmów ryzyka względnego;
3. oszacowanie wyników RR przy użyciu funkcji eksponentialnej (EXP);
4. oszacowanie błędu standardowego dla poszczególnych logarytmów ryzyka względnego, zgodnie z formułą:  

$$\sqrt{\left(\frac{1}{n_{INT1}} - \frac{1}{N_{INT1}}\right) + \left(\frac{1}{n_{KOMP}} - \frac{1}{N_{KOMP}}\right)}$$
5. oszacowanie błędu standardowego dla poszczególnych logarytmów ryzyka względnego, zgodnie z formułą:  

$$\sqrt{\left(\frac{1}{n_{INT2}} - \frac{1}{N_{INT2}}\right) + \left(\frac{1}{n_{KOMP}} - \frac{1}{N_{KOMP}}\right)}$$
6. oszacowanie błędu standardowego różnicy logarytmów ryzyka względnego jako pierwiastka sumy kwadratów indywidualnych błędów standardowych;

7. 95% przedziały ufności oszacowano przez dodawanie i odejmowanie wartości  $1,96 \cdot SE^1$  od różnicy logarytmów ryzyka względnego, a następnie przekształcenie przy użyciu funkcji EXP.

### 11.3 Spis badań włączonych do przeglądu

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania randomizowane		
1	Matthaei 2014	<p>Matthaei S, Rohwedder K, Grohl A, Johnsson E. Dapagliflozin improves glycaemic control and reduces body weight as add-on therapy to metformin plus sulphonylurea. 49th EASD Annual Meeting, 23 – 27 September 2013, Barcelona, Spain.</p> <p>Matthaei S, Bowering K, Rohwedder K, Grohl A, Johnsson E. Improvement in Glycemic Control and Reduction in Body Weight over 52 Weeks with Dapagliflozin as Add-on Therapy to Metformin plus Sulfonylurea. American Diabetes Association. 74<sup>th</sup> scientific sessions, June 13-17 2014, San Fransisco, USA.</p>
2	LEAD-5	<p>Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, Zdravkovic M, Ravn GM, Simó R; Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. <i>Diabetologia</i>. 2009 Oct;52(10):2046-55.</p>
3	Wilding 2013	<p>Wilding JP, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, Parikh S; Dapagliflozin 006 Study Group. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. <i>Ann Intern Med</i>. 2012 Mar 20;156(6):405-15.</p> <p>Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S; for the Dapagliflozin 006 Study Group. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. <i>Diabetes Obes Metab</i>. 2013 Aug 1. doi: 10.1111/dom.12187.</p>
4	Wilding 2009	<p>Wilding JP, Norwood P, T'joen C, Bastien A, List JF, Fiedorek FT. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. <i>Diabetes Care</i>. 2009 Sep;32(9):1656-62.</p>

<sup>1</sup> SE – błąd standardowy (ang. *standard error*).

Nr	Oznaczenie	Publikacja
<b>Przeglądy systematyczne</b>		
1	Aylsworth 2014	Aylsworth A, Dean Z, VanNorman C, Nkemdirim Okere A. Dapagliflozin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Ann Pharmacother.</i> 2014 Jun 20;48(9):1202-1208.
2	Baker 2014	Baker WL, Smyth LR, Riche DM, Bourret EM, Chamberlin KW, White WB. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. <i>J Am Soc Hypertens.</i> 2014 Apr;8(4):262-75.e9.
3	Berhan 2013	Berhan A, Barker A. Sodium glucose co-transport 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. <i>BMC Endocr Disord.</i> 2013 Dec 17;13(1):58.
4	Clar 2012	Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. <i>BMJ Open.</i> 2012 Oct 18;2(5). pii: e001007.
5	Musso 2012	Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials. <i>Ann Med.</i> 2012 Jun;44(4):375-93.
6	Sun 2014	Sun YN, Zhou Y, Chen X, Che WS, Leung SW. The efficacy of dapagliflozin combined with hypoglycaemic drugs in treating type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomised controlled trials. <i>BMJ Open.</i> 2014 Apr 7;4(4):e004619.
7	Vasilakou 2013	Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, Sarigianni M, Matthews DR, Tsapas A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. <i>Ann Intern Med.</i> 2013 Aug 20;159(4):262-74. d
8	Zhang 2014	Zhang M, Zhang L, Wu B, Song H, An Z, Li S. Dapagliflozin treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Diabetes Metab Res Rev.</i> 2014 Mar;30(3):204-21.
<b>Raporty HTA</b>		
1	Cummins 2012	Cummins E, Scott N, Rothnie K, Waugh N, Fraser C, Philip S, Brazzelli M. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. Aberdeen HTA Group, Institute of Applied Health Sciences, University of Aberdeen, 2012.



## 11.4 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Badania RCT wykluczone z przeglądu (porównanie bezpośrednie) - brak		
Badania RCT wykluczone z przeglądu (porównanie pośrednie)		
1	Aljabri K, Kozak SE, Thompson DM. Addition of pioglitazone or bedtime insulin to maximal doses of sulfonylurea and metformin in type 2 diabetes patients with poor glucose control: a prospective, randomized trial. <i>Am J Med.</i> 2004 Feb 15;116(4):230-5.	brak placebo jako komparatora
2	Alshaikh, A. R. Comparison of Basal Insulin Added to Oral Agents Versus Twice-Daily Premixed Insulin as Initial Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. <i>Pak J Med Sci</i> 14-17	brak placebo jako komparatora
3	Bergental R, Lewin A, Bailey T, Chang D, Gylvin T, Roberts V; NovoLog Mix-vs.-Exenatide Study Group. Efficacy and safety of biphasic insulin aspart 70/30 versus exenatide in subjects with type 2 diabetes failing to achieve glycaemic control with metformin and a sulfonylurea. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2009 Jan;25(1):65-75.	brak placebo jako komparatora
4	Bergental RM, Rosenstock J, Arakaki RF, Prince MJ, Qu Y, Sinha VP, Howey DC, Jacober SJ. A randomized, controlled study of once-daily LY2605541, a novel long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes Care.</i> 2012 Nov;35(11):2140-7.	brak placebo jako komparatora
5	Blicklé JF, Hancu N, Piletic M, Profozic V, Shestakova M, Dain MP, Jacqueminet S, Grimaldi A. Insulin glargine provides greater improvements in glycaemic control vs. intensifying lifestyle management for people with type 2 diabetes treated with OADs and 7-8% A1c levels. The TULIP study. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2009 Apr;11(4):379-86.	chorzy z niskim poziomem HbA <sub>1c</sub>
6	Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, Owens DR, Bradley C, Linn T. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. <i>Lancet.</i> 2008 Mar 29;371(9618):1073-84.	brak placebo jako komparatora
7	Dailey G, Aurand L, Stewart J, Ameer B, Zhou R. Comparison of three algorithms for initiation and titration of insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes mellitus. <i>J Diabetes.</i> 2013 Aug 12. doi: 10.1111/1753-0407.12080. [Epub ahead of print]	brak placebo jako komparatora
8	Davies MJ, Donnelly R, Barnett AH, Jones S, Nicolay C, Kilcoyne A. Exenatide compared with long-acting insulin to achieve glycaemic control with minimal weight gain in patients with type 2 diabetes: results	brak placebo jako komparatora

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	of the Helping Evaluate Exenatide in patients with diabetes compared with Long-Acting insulin (HEELA) study. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2009 Dec;11(12):1153-62.	
9	Davies M, Heller S, Sreenan S, Sapin H, Adetunji O, Tahbaz A, Vora J. Once-weekly exenatide versus once- or twice-daily insulin detemir: randomized, open-label, clinical trial of efficacy and safety in patients with type 2 diabetes treated with metformin alone or in combination with sulfonylureas. <i>Diabetes Care.</i> 2013 May;36(5):1368-76.	brak placebo jako komparatora
10	Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, Guerci B, MacConell L, Haber H, Scism-Bacon J, Trautmann M. Safety and efficacy of once-weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes over 84 weeks. <i>Diabetes Care.</i> 2012 Apr;35(4):683-9.	brak placebo jako komparatora
11	Dorkhan M, Dencker M, Stagmo M, Groop L. Effect of pioglitazone versus insulin glargine on cardiac size, function, and measures of fluid retention in patients with type 2 diabetes. <i>Cardiovasc Diabetol.</i> 2009 Mar 20;8:15.	brak placebo jako komparatora
12	Dorkhan M, Frid A, Groop L. Differences in effects of insulin glargine or pioglitazone added to oral anti-diabetic therapy in patients with type 2 diabetes: what to add - insulin glargine or pioglitazone? <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2008 Dec;82(3):340-5.	brak placebo jako komparatora
13	Esposito K, Ciotola M, Maiorino MI, Gualdiro R, Schisano B, Ceriello A, Beneduce F, Feola G, Giugliano D. Addition of neutral protamine lispro insulin or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens for patients with suboptimal glycemic control: a randomized trial. <i>Ann Intern Med.</i> 2008 Oct 21;149(8):531-9.	brak placebo jako komparatora
14	Farmer AJ, Oke J, Stevens R, Holman RR. Differences in insulin treatment satisfaction following randomized addition of biphasic, prandial or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2011 Dec;13(12):1136-41.	brak placebo jako komparatora
15	Fogelfeld L, Dharmalingam M, Robling K, Jones C, Swanson D, Jacober S. A randomized, treat-to-target trial comparing insulin lispro protamine suspension and insulin detemir in insulin-naive patients with Type 2 diabetes. <i>Diabet Med.</i> 2010 Feb;27(2):181-8.	brak placebo jako komparatora
16	Fonseca VA, Theuma P, Mudaliar S, Leissinger CA, Clejan S, Henry RR. Diabetes treatments have differential effects on nontraditional cardiovascular risk factors. <i>J Diabetes Complications.</i> 2006 Jan-Feb;20(1):14-20.	niewielka liczebność populacji w ramieniu (N<30)
17	Forst T, Larbig M, Hohberg C, Forst S, Diessel S, Borchert M, Roth W, Pfützner A. Adding insulin glargine vs. NPH insulin to metformin results in a more efficient postprandial beta-cell protection in individuals with	brak placebo jako komparatora

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	type 2 diabetes. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2010 May;12(5):437-41.	
18	Gerstein HC, Yale JF, Harris SB, Issa M, Stewart JA, Dempsey E. A randomized trial of adding insulin glargine vs. avoidance of insulin in people with Type 2 diabetes on either no oral glucose-lowering agents or submaximal doses of metformin and/or sulphonylureas. The Canadian INSIGHT (Implementing New Strategies with Insulin Glargine for Hyperglycaemia Treatment) Study. <i>Diabet Med.</i> 2006 Jul;23(7):736-42.	31% chorych nieleczonych lekami doustnymi lub leczonych MET w monoterapii
19	Goudswaard AN, Stolk RP, Zuithoff P, de Valk HW, Rutten GE. Starting insulin in type 2 diabetes: continue oral hypoglycemic agents? A randomized trial in primary care. <i>J Fam Pract.</i> 2004 May;53(5):393-9.	brak placebo jako komparatora
20	Hartemann-Heurtier A, Halbron M, Golmard JL, Jacqueminet S, Bastard JP, Rouault C, Ayed A, Pieroni L, Clément K, Grimaldi A. Effects of bedtime insulin versus pioglitazone on abdominal fat accumulation, inflammation and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2009 Oct;86(1):37-43.	brak placebo jako komparatora
21	Hausmann M, Dellweg S, Osborn C, Heinemann L, Buchwald A, Roskamp R, Genova P, Heise T. Inhaled insulin as adjunctive therapy in subjects with type 2 diabetes failing oral agents: a controlled proof-of-concept study. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2006 Sep;8(5):574-80.	brak placebo jako komparatora
22	Heine, R. J., L. F. Gaal, et al. Exenatide Versus Insulin Glargine in Patients with Suboptimally Controlled Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. <i>Ann Intern Med.</i> 2005;143:559-569.	brak placebo jako komparatora
23	Hollander P, Raslova K, Skjøth TV, Råstam J, Liutkus JF. Efficacy and safety of insulin detemir once daily in combination with sitagliptin and metformin: the TRANSITION randomized controlled trial. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2011 Mar;13(3):268-75.	brak placebo jako komparatora
24	Houlden R, Ross S, Harris S, Yale JF, Sauriol L, Gerstein HC. Treatment satisfaction and quality of life using an early insulinization strategy with insulin glargine compared to an adjusted oral therapy in the management of Type 2 diabetes: the Canadian INSIGHT Study. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2007 Nov;78(2):254-8.	brak placebo jako komparatora
25	Janka HU, Plewe G, Busch K. Combination of oral antidiabetic agents with basal insulin versus premixed insulin alone in randomized elderly patients with type 2 diabetes mellitus. <i>J Am Geriatr Soc.</i> 2007 Feb;55(2):182-8.	brak placebo jako komparatora
26	Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Järvinen H. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes.	brak placebo jako komparatora

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	Diabetes Care. 2005 Feb;28(2):254-9.	
27	Kabadi UM, Kabadi M. Comparative efficacy of glimepiride and/or metformin with insulin in type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2006 Jun;72(3):265-70.	brak placebo jako komparatora
28	Kokić S, Buković D, Radman M, Capkun V, Gabrić N, Lesko V, Karelović D, Stancerić T. Lispro insulin and metformin versus other combination in the diabetes mellitus type 2 management after secondary oral antidiabetic drug failure. Coll Antropol. 2003 Jun;27(1):181-7.	brak placebo jako komparatora
29	Kvapil M, Swatko A, Hilberg C, Shestakova M. Biphasic insulin aspart 30 plus metformin: an effective combination in type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2006 Jan;8(1):39-48.	brak placebo jako komparatora
30	Labrousse-Lhermine F, Cazals L, Ruidavets JB; GEDEC Study Group, Hanaire H. Long-term treatment combining continuous subcutaneous insulin infusion with oral hypoglycaemic agents is effective in type 2 diabetes. Diabetes Metab. 2007 Sep;33(4):253-60.	brak placebo jako komparatora
31	López-Alvarenga JC, Aguilar-Salinas CA, Velasco-Perez ML, Arita-Melzer O, Guillen LE, Wong B, Brito G, Mercado V, Gómez-Pérez FJ, Rull-Rodrigo JA. Acarbose vs. bedtime NPH insulin in the treatment of secondary failures to sulphonylurea-metformin therapy in type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab. 1999 Jan;1(1):29-35.	niewielka liczebność populacji (N<30)
32	Massi Benedetti M, Humburg E, Dressler A, Ziemer M. A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. Horm Metab Res. 2003 Mar;35(3):189-96.	brak placebo jako komparatora
33	De Mattia G, Laurenti O, Moretti A. Comparison of glycaemic control in patients with Type 2 diabetes on basal insulin and fixed combination oral antidiabetic treatment: results of a pilot study. Acta Diabetol. 2009 Mar;46(1):67-73.	brak placebo jako komparatora
34	Matyjaszek-Matuszek B, Lenart-Lipińska M, Rogalska D, Nowakowski A; GWAA Polish Study Group. Exenatide twice daily versus insulin glargine for the treatment of type 2 diabetes in Poland - subgroup data from a randomised multinational trial GWAA. Endokrynol Pol. 2013;64(5):375-82.	brak placebo jako komparatora
35	Md Isa SH, Najihah I, Nazaimoon WM, Kamarudin NA, Umar NA, Mat NH, Khalid BA. Improvement in C-reactive protein and advanced glycosylation end-products in poorly controlled diabetics is independent of glucose control. Diabetes Res Clin Pract. 2006 Apr;72(1):48-52.	brak placebo jako komparatora

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
36	Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, Raz I, Blonde L, Shestakova M, Bain S, Johansen T, Begtrup K, Birkeland KI; NN1250-3668 (BEGIN FLEX) Trial Investigators. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. <i>Diabetes Care</i> . 2013 Apr;36(4):858-64.	brak placebo jako komparatora
37	Nauck M, Horton E, Andjelkovic M, Ampudia-Blasco FJ, Parusel CT, Boldrin M, Balena R; T-emerge 5 Study Group. Taspoglutide, a once-weekly glucagon-like peptide 1 analogue, vs. insulin glargine titrated to target in patients with Type 2 diabetes: an open-label randomized trial. <i>Diabet Med</i> . 2013 Jan;30(1):109-13.	brak placebo jako komparatora
38	Nauck MA, Duran S, Kim D, Johns D, Northrup J, Festa A, Brodows R, Trautmann M. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. <i>Diabetologia</i> . 2007 Feb;50(2):259-67.	brak placebo jako komparatora
39	Niazi R, Muzaffar Z. Comparison of bedtime NPH insulin or metformin combined with glibenclamide in secondary sulphonylurea failure in obese type II (NIDDM) patients. <i>J Pak Med Assoc</i> . 1998 Nov;48(11):336-8.	brak placebo jako komparatora
40	Papa G, Fedele V, Chiavetta A, Lorenti I, Leotta C, Luca S, Rabuazzo AM, Piro S, Alagona C, Spadaro L, Purrello F, Pezzino V. Therapeutic options for elderly diabetic subjects: open label, randomized clinical trial of insulin glargine added to oral antidiabetic drugs versus increased dosage of oral antidiabetic drugs. <i>Acta Diabetol</i> . 2008 Mar;45(1):53-9.	populacja chorych w wieku $\geq 65$ lat
41	Philis-Tsimikas A, Del Prato S, Satman I, Bhargava A, Dharmalingam M, Skjøth TV, Rasmussen S, Garber AJ. Effect of insulin degludec versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic agents. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2013 Aug;15(8):760-6.	brak placebo jako komparatora
42	Ponssen HH, Elte JW, Lehert P, Schouten JP, Bets D. Combined metformin and insulin therapy for patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Clin Ther</i> . 2000 Jun;22(6):709-18.	brak placebo jako komparatora
43	Reynolds LR, Kingsley FJ, Karounos DG, Tannock LR. Differential effects of rosiglitazone and insulin glargine on inflammatory markers, glycemic control, and lipids in type 2 diabetes. <i>Diabetes Res Clin Pract</i> . 2007 Aug;77(2):180-7.	brak placebo jako komparatora
44	Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients.	brak placebo jako komparatora

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	Diabetes Care. 2003 Nov;26(11):3080-6.	
45	Robbins DC, Beisswenger PJ, Ceriello A, Goldberg RB, Moses RG, Pagkalos EM, Milicevic Z, Jones CA, Sarwat S, Tan MH. Mealtime 50/50 basal + prandial insulin analogue mixture with a basal insulin analogue, both plus metformin, in the achievement of target HbA1c and pre- and postprandial blood glucose levels in patients with type 2 diabetes: a multinational, 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison. Clin Ther. 2007 Nov;29(11):2349-64.	brak placebo jako komparatora
46	Rosenstock J, Bergenstal R, Defronzo RA, Hirsch IB, Klonoff D, Boss AH, Kramer D, Petrucci R, Yu W, Levy B; 0008 Study Group. Efficacy and safety of Technosphere inhaled insulin compared with Technosphere powder placebo in insulin-naive type 2 diabetes suboptimally controlled with oral agents. Diabetes Care. 2008 Nov;31(11):2177-82.	brak placebo jako komparatora
47	Rosenstock J, Lewin AJ, Norwood P, Somayaji V, Nguyen TT, Teeter JG, Johnson SL, Dai H, Terra SG. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor PF-734200 added to metformin in Type 2 diabetes. Diabet Med. 2011 Apr;28(4):464-9.	brak placebo jako komparatora
48	Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, Stewart JA, Soltes-Rak E, Dailey G. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naive patients. Diabetes Care. 2006 Mar;29(3):554-9.	brak placebo jako komparatora
49	Stehouwer MH, DeVries JH, Lumeij JA, Adèr HJ, Engbers AM, Iperen Av Av, Snoek FJ, Heine RJ. Combined bedtime insulin + daytime sulphonylurea regimen compared with two different daily insulin regimens in type 2 diabetes: effects on HbA1c and hypoglycaemia rate - a randomised trial. Diabetes Metab Res Rev. 2003 Mar-Apr;19(2):148-52.	brak placebo jako komparatora
50	Strojek K, Shi C, Carey MA, Jacober SJ. Addition of insulin lispro protamine suspension or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens: a randomized trial. Diabetes Obes Metab. 2010 Oct;12(10):916-22.	brak placebo jako komparatora
51	Tong PC, Chow CC, Jorgensen LN, Cockram CS. The contribution of metformin to glycaemic control in patients with Type 2 diabetes mellitus receiving combination therapy with insulin. Diabetes Res Clin Pract. 2002 Aug;57(2):93-8.	brak placebo jako komparatora
52	Ushakova O, Sokolovskaya V, Morozova A, Valeeva F, Zanozina O, Sazonova O, Zhadanova E, Starceva M, Kazakova E, Saifullina M, Shapiro I, Tarasov A, Al-Tayar B, Starkova N. Comparison of biphasic insulin aspart 30 given three times daily or twice daily in combination with metformin versus oral antidiabetic drugs alone in patients with poorly controlled type 2 diabetes: a 16-week, randomized, open-label, parallel-group trial	brak placebo jako komparatora

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	conducted in russia. Clin Ther. 2007 Nov;29(11):2374-84.	
53	Vähätalo M, Rönnemaa T, Viikari J. Recognition of fasting or overall hyperglycaemia when starting insulin treatment in patients with type 2 diabetes in general practice. Scand J Prim Health Care. 2007 Sep;25(3):147-53.	brak placebo jako komparatora
54	Vinik AI, Zhang Q. Adding insulin glargine versus rosiglitazone: health-related quality-of-life impact in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2007 Apr;30(4):795-800.	brak placebo jako komparatora
55	Weiss SR, Cheng SL, Kourides IA, Gelfand RA, Landschulz WH; Inhaled Insulin Phase II Study Group. Inhaled insulin provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with oral agents: a randomized controlled trial. Arch Intern Med. 2003 Oct 27;163(19):2277-82.	nieprawidłowa interwencja
56	Willms B, Grupe-Idowu K, et al. Effects of an Overnight Infusion of Glp-1 and a Subcutaneous 'Bedtime' Nph-Insulin in Patients with Type 2 Diabetes. Diabetes und Stoffwechsel 9-13.	brak placebo jako komparatora
57	Yki-Järvinen H, Juurinen L, Alvarsson M, Bystedt T, Caldwell I, Davies M, Lahdenperä S, Nijpels G, Vähätalo M. Initiate Insulin by Aggressive Titration and Education (INITIATE): a randomized study to compare initiation of insulin combination therapy in type 2 diabetic patients individually and in groups. Diabetes Care. 2007 Jun;30(6):1364-9.	brak placebo jako komparatora
58	Yki-Järvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tiikkainen M, Vähätalo M, Virtamo H, Nikkilä K, Tulokas T, Hulme S, Hardy K, McNulty S, Hänninen J, Levänen H, Lahdenperä S, Lehtonen R, Ryysy L. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. Diabetologia. 2006 Mar;49(3):442-51.	brak placebo jako komparatora
59	Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, Handelsman Y, Rodbard HW, Johansen T, Endahl L, Mathieu C; NN1250-3579 (BEGIN Once Long) Trial Investigators. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). Diabetes Care. 2012 Dec;35(12):2464-71.	brak placebo jako komparatora
<b>Badania wtórne</b>		
1	Anderson SL, Marrs JC. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. Ann Pharmacother. 2012 Apr;46(4):590-8.	wyszukiwanie w bazach MEDLINE i ClinicalTrials.gov
2	Brooks AM, Thacker SM. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. Ann Pharmacother. 2009 Jul;43(7):1286-93.	
3	Cangoz S, Chang YY, Chempakaseril SJ, Guduru RC, Huynh LM, John JS,	wyszukiwanie w bazach

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	John ST, Joseph ME, Judge R, Kimmey R, Kudratov K, Lee PJ, Madhani IC, Shim PJ, Singh S, Singh S, Ruchalski C, Raffa RB. The kidney as a new target for antidiabetic drugs: SGLT2 inhibitors. <i>J Clin Pharm Ther.</i> 2013 Oct;38(5):350-9.	MEDLINE/PubMed
4	Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. <i>J Diabetes Complications.</i> 2013 Sep-Oct;27(5):479-84.	brak wyszukiwania w bazach danych
5	Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin. <i>J Diabetes Complications.</i> 2013 Sep-Oct;27(5):473-8.	
6	Riser Taylor S, Harris KB. The clinical efficacy and safety of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in adults with type 2 diabetes mellitus. <i>Pharmacotherapy.</i> 2013 Sep;33(9):984-99.	
7	IQWiG. Dapagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Dapagliflozin - Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V (dossier assessment)] Cologne: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte 155. 2013 IQWiG. Addendum to commission A12-18 (dapagliflozin) Cologne: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte 164. 2013	brak przedstawionych wyników porównań



## 11.5 Krytyczna ocena badań pierwotnych

Tab. 62. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.

Matthaei 2014					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
kryteria włączenia			kryteria wykluczenia		
[redacted]			[redacted]		
komentarz: brak					

LEAD - 5					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby*	107 ośrodków w 17 krajach, Novo Nordisk A/S.	chorzy z T2DM, nieskutecznie leczeni metforminą i pochodną sulfonylomocznika (N=581)  <u>horyzont czasowy:</u> 26 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• liraglutyd 1,8 mg/d + MET 1g/2xd + glimepiryd 4 mg/d, n=232</li> <li>• GLA średnio 24 IU/ml/d + MET 1g/2xd + glimepiryd 4 mg/d, n=234</li> <li>• PLA + MET 1g/2xd + glimepiryd 4 mg/d, n=115</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: zmiana HbA<sub>1c</sub> od wartości początkowej do uzyskanej w 26 tygodniu;</li> <li>• <u>drugorzędowe punkty końcowe</u>: zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG);</li> <li>• zmiana poziomu glukozy po posiłku (PPG);</li> <li>• zmiana masy ciała;</li> <li>• zmiana obwodu talii;</li> <li>• zmiana ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi;</li> <li>• częstość rytmu serca;</li> <li>• zmiana funkcji komórek β (stosunek proinsuliny do C-peptydu);</li> <li>• zdarzenia niepożądane.</li> </ul>	AOTM: IIA JADAD: 3*/5
<b>kryteria włączenia</b>			<b>kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek: 18-80 lat</li> <li>• cukrzyca typu 2 leczona OAD przez co najmniej 3 miesiące;</li> <li>• BMI ≤ 45 kg/m<sup>2</sup></li> <li>• HbA<sub>1c</sub>: 7,5-10% (1 OAD) lub 7-10% (&gt;1 OAD)</li> <li>• stosowanie MET 2g/d+GLI 4 mg/d przez co najmniej 3 tyg. i poziom glukozy na czczo (FPG, ang. <i>fasting plasma glucose</i>): 7,5-12,8 mmol/l</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• insulinoterapia w okresie 3 miesięcy poprzedzających badanie (za wyjątkiem krótkotrwałej terapii z powodu współistniejącej choroby)</li> <li>• stosowanie leków innych niż OAD, mogących mieć wpływ na poziom glukozy we krwi niewydolność wątroby lub nerek</li> <li>• klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa</li> <li>• retinopatia proliferacyjna lub zwyrodnienie plamki</li> <li>• nadciśnienie (≥ 180/100 mmHg)</li> <li>• choroba nowotworowa</li> <li>• nawracająca hipoglikemia lub nieświadomość hipoglikemii</li> <li>• obecność przeciwciał dla antygenów wirusa HBV lub HCV</li> <li>• ciąża</li> </ul>		
<b>komentarz</b>					
* badanie przeprowadzone bez zaślepienia w ramieniu insuliny glargine.					

Wilding 2013					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	126 ośrodków w Europie i Ameryce Północnej, AstraZeneca i Bristol-Myers Squibb	chorzy z T2DM, nieskutecznie leczeni wysokimi dawkami insuliny z lub bez OAD, N=808 <u>horyzont czasowy:</u> 24/48/104 tygodnie	<ul style="list-style-type: none"> <li>DAPA 2,5 mg/d + INS + OAD, n=202</li> <li>DAPA 5 mg/d + INS + OAD, n=212</li> <li>DAPA 10 mg/d + INS + OAD, n=196</li> <li>PLA + INS + OAD, n=197</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>zmiana HbA1c od wartości początkowej do uzyskanej w 24 tygodniu</u></li> <li>zmiana masy ciała</li> <li>całkowita dzienna dawka insuliny (ang. <i>total daily dose of insulin</i>, TDDI)</li> <li>odsetek chorych z redukcją TDDI <math>\geq 10\%</math> od wartości początkowej;</li> <li>zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG)</li> <li>bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, czynności życiowe, pomiary laboratoryjne)</li> </ul>	AOTM: IIA JADAD: 5
<b>kryteria włączenia</b>			<b>kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>kobiety i mężczyźni z cukrzycą typu 2</li> <li>wiek: 18-80 lat</li> <li>wskaźnik masy ciała BMI <math>\leq 45</math> kg/m<sup>2</sup></li> <li>HbA1c: 7,5-10%</li> <li>stosowanie stałych dawek insuliny (średnio <math>\geq 30U</math> dziennie) przez co najmniej 8 tygodni przed włączeniem do badania (zmiana dziennego zapotrzebowania na insulinę o <math>&gt;10\%</math> możliwa 1 raz w ciągu 7 dni przed randomizacją)</li> <li>dozwolone stosowanie stałych dawek <math>\leq 2</math> doustnych leków przeciwcukrzycowych;</li> <li>stosowanie metforminy w dawce 1500 mg/d lub maksymalnej tolerowanej, lub co najmniej połowy maksymalnej dobowej dawki innego OAD przez <math>\geq 8</math> tygodni przed włączeniem do badania</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>cukrzyca typu 1</li> <li>objawy nieodpowiednio kontrolowanej cukrzycy</li> <li>stopień filtracji kłębuszkowej <math>&lt; 50</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub poziom kreatyniny w surowicy <math>&gt; 177</math> <math>\mu</math>mol/l (<math>&gt; 2</math> mg/dl), lub – w przypadku stosowania metforminy – <math>&gt; 133</math> <math>\mu</math>mol/l (<math>&gt; 1,5</math> mg/dl) u mężczyzn i <math>\geq 124</math> <math>\mu</math>mol/l (<math>\geq 1,4</math> mg/dl) u kobiet</li> </ul>		
<b>komentarz</b>					
-					

Wilding 2009					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	26 ośrodków w USA i Kanadzie, Bristol-Myers Squibb i AstraZeneca	chorzy z T2DM, nieskutecznie leczeni wysokimi dawkami insuliny i OAD, N=71  <u>horyzont czasowy:</u> 12 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> <li>DAPA 10 mg/d + INS + OAD, n=24</li> <li>DAPA 20 mg/d + INS + OAD, n=24</li> <li>PLA + INS + OAD, n=23</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>zmiana HbA1c od wartości początkowej do uzyskanej w 12 tygodniu</u></li> <li>zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG) po 12 tygodniach;</li> <li>całkowita dzienna dawka insuliny (ang. <i>total daily dose of insulin</i>, TDDI);</li> <li>odsetek chorych osiągających spadek HbA1c <math>\geq 0,5\%</math> od wartości początkowej;</li> <li>odsetek chorych osiągających HbA1c <math>&lt; 7,0\%</math>;</li> <li>zmiana masy ciała;</li> <li>zmiana poziomu glukozy 2 godziny po posiłku (PPG);</li> <li>bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, czynności życiowe, pomiary laboratoryjne)</li> </ul>	AOTM: IIA JADAD: 4
<b>kryteria włączenia</b>			<b>kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>kobiety i mężczyźni z cukrzycą typu 2</li> <li>wiek: 18-75 lat</li> <li>wskaźnik masy ciała BMI <math>\leq 45</math> kg/m<sup>2</sup></li> <li>HbA1c: 7,5-10%</li> <li>stosowanie stałych dawek leków uwrażliwiających na insulinę (metformina <math>\geq 1000</math> mg i/lub pioglitazon <math>\geq 30</math> mg lub rozyglitazon 4 mg) przez <math>\geq 4</math> tygodnie i insulinoterapia przez <math>\geq 12</math> tygodni przed włączeniem do badania (dawka insuliny <math>\geq 50</math> jednostek U100/d stała przez <math>\geq 6</math> tygodni)</li> <li>stężenie C-peptydu na czczo <math>\geq 0,8</math> ng/ml, stężenie kreatyniny w surowicy <math>&lt; 1,5</math> mg/dl u mężczyzn lub <math>&lt; 1,4</math> mg/dl u kobiet, stosunku stężenia albuminy do stężenia kreatyniny w moczu <math>&lt; 300</math> mg/g lub (w przypadku przekroczenia) białko całkowite w dobowej zbiórce moczu <math>&lt; 3g/24h</math></li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>cukrzyca typu 1 w wywiadzie</li> <li>poziom aminotransferazy asparaginianowej i/lub poziom aminotransferaz alaninowej <math>&gt; 2,5</math> razy powyżej górnej granicy normy</li> <li>stężenie kinazy kreatynowej <math>\geq 3</math> razy powyżej górnej granicy normy</li> <li>objawy nieodpowiednio kontrolowanej cukrzycy</li> <li>ciężka hipoglikemia, stan niestabilny lub poważne choroby układu krążenia, nerek lub wątroby w wywiadzie</li> </ul>		
<b>komentarz</b>					
-					

## 11.6 Strategia i wyniki wyszukiwania badań – porównanie pośrednie

W celu wyszukania badań umożliwiających porównanie pośrednie dapagliflozyny z insuliną, w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylmocznika, w bazach danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*) i *The Cochrane Library* zastosowano strategię przedstawioną poniżej. Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 18 sierpnia 2014 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [REDACTED]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategię: tabele 53-55, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*) i *The Cochrane Library*. Strategię zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących komparatora, poszukiwanych punktów końcowych, daty lub języka publikacji. W bazie danych *The Cochrane Library*, ze względu na względnie mniejszą liczbę trafień, nie ograniczano się także do rodzaju badań.

Wykorzystano filtr nakierowany na wyszukiwanie badań RCT pochodzący z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011).<sup>18</sup> Wyszukiwanie w bazie *the Cochrane Library* przeprowadzono bez specyficznych filtrów.

**Tab. 63. Strategia wyszukiwania publikacji do porównania pośredniego w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 18.08.2014 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Diabetes Mellitus, Type 2[mh]	84 157
#2	diabetes[tw]	420 420
#3	#1 OR #2	420 420
#4	insulin[mh]	155 992
#5	insulin[tw]	321 970
#6	#4 OR #5	321 970
#7	metformin[mh]	7 027
#8	metformin[tw]	11 046
#9	#7 OR #8	11 046
#10	Sulfonylurea Compounds[mh]	16 073
#11	sulfonylurea[tw]	7 853
#12	#10 OR #11	18 331
#13	#6 AND #9 AND #12	1 130
#14	#3 AND #13	1 085

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#15*	randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh: noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]	919 649
#16	#14 AND #15	450
#17	animals[mh] NOT humans[mh]	3 917 426
#18	#16 NOT #17	<b>449</b>

\* filtr nakierowany na wyszukiwanie randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011).<sup>18</sup>

**Tab. 64. Strategia wyszukiwania publikacji do porównania pośredniego w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answers*); dane na dzień 18.08.2014 r.**

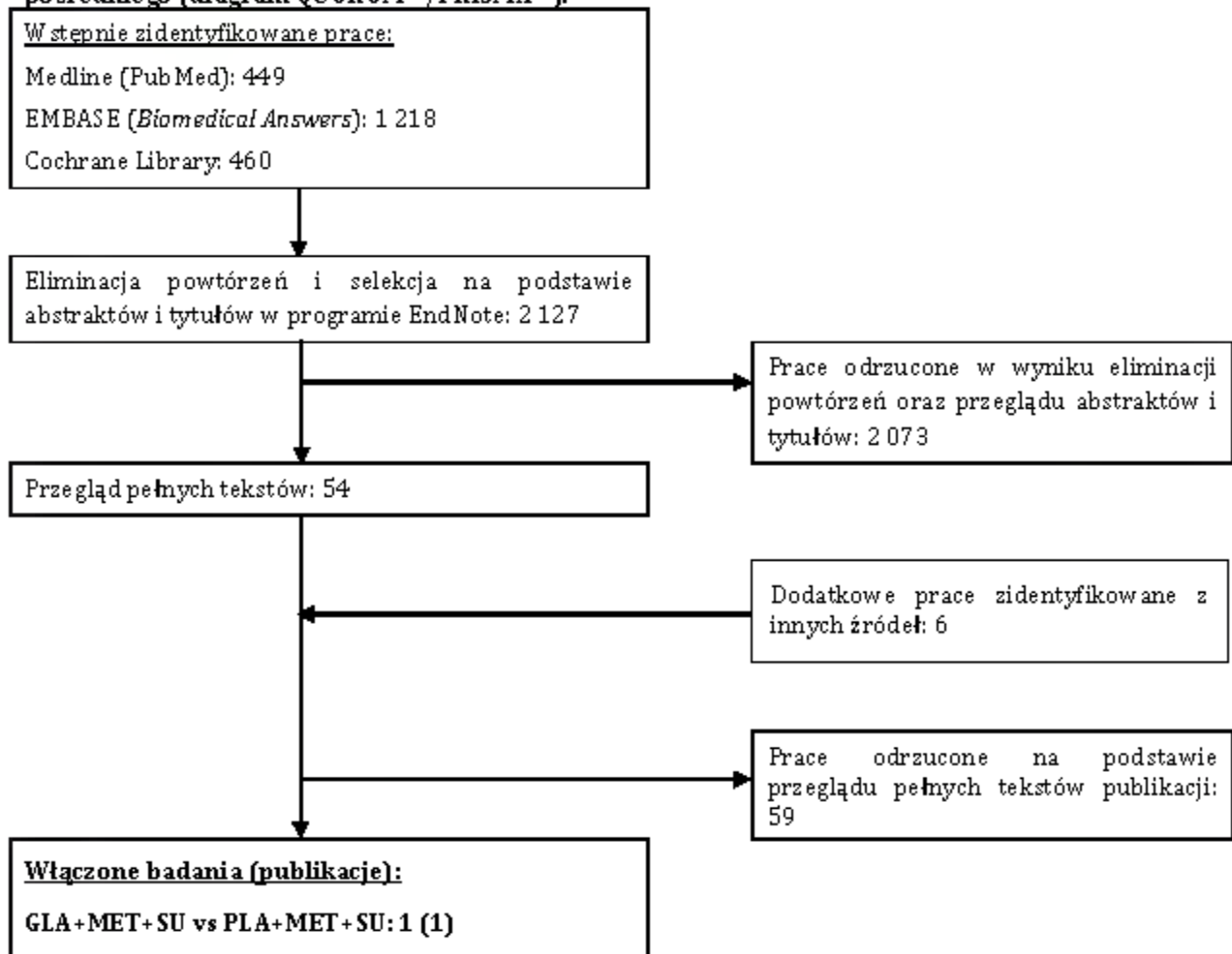
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'diabetes mellitus'/exp	618 978
#2	'diabetes':ab,ti	466 299
#3	#1 OR #2	691 083
#4	'insulin'/exp	253 722
#5	insulin:ab,ti	339 605
#6	#4 OR #5	409 550
#7	'metformin'/exp	34 880
#8	metformin:ab,ti	15 895
#9	#7 OR #8	35 737
#10	'sulfonylurea'/exp	9 832
#11	sulfonylurea:ab,ti	5 577
#12	#10 OR #11	13 171
#13	#6 AND #9 AND #12	4 716
#14	#3 AND #13	4 642
#15*	'randomized controlled trial' OR 'controlled clinical trial' OR randomized:ab,ti OR placebo:ab,ti OR 'clinical trial (topic)'/exp OR randomly:ab,ti OR trial:ti	1 089 809
#16	#14 AND #15	1 232
#17	animal/exp NOT human/exp	4 353 153
#18	#16 NOT #17	1 229
#19	#18 AND [embase]/lim	<b>1 218</b>

\* filtr nakierowany na wyszukiwanie randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011).<sup>18</sup>

**Tab. 65. Strategia wyszukiwania publikacji do porównania pośredniego w systemie bazy *The Cochrane Library* do dnia 18.08.2014 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Insulin] explode all trees	8 604
#2	(insulin):ti,ab,kw	21 725
#3	#1 OR #2	21 725
#4	MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees	1 588
#5	(metformin):ti,ab,kw	2 688
#6	#4 OR #5	2 688
#7	MeSH descriptor: [Sulfonylurea Compounds] explode all trees	1 318
#8	(sulfonylurea):ti,ab,kw	1 107
#9	#7 OR #8	1 722
#10	#3 AND #6 AND #9	474
#11	#7 in Clinical Trials	460

Ryc. 28. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań włączonych do porównania pośredniego (diagram QUOROM<sup>24</sup>/PRISMA<sup>25</sup>).



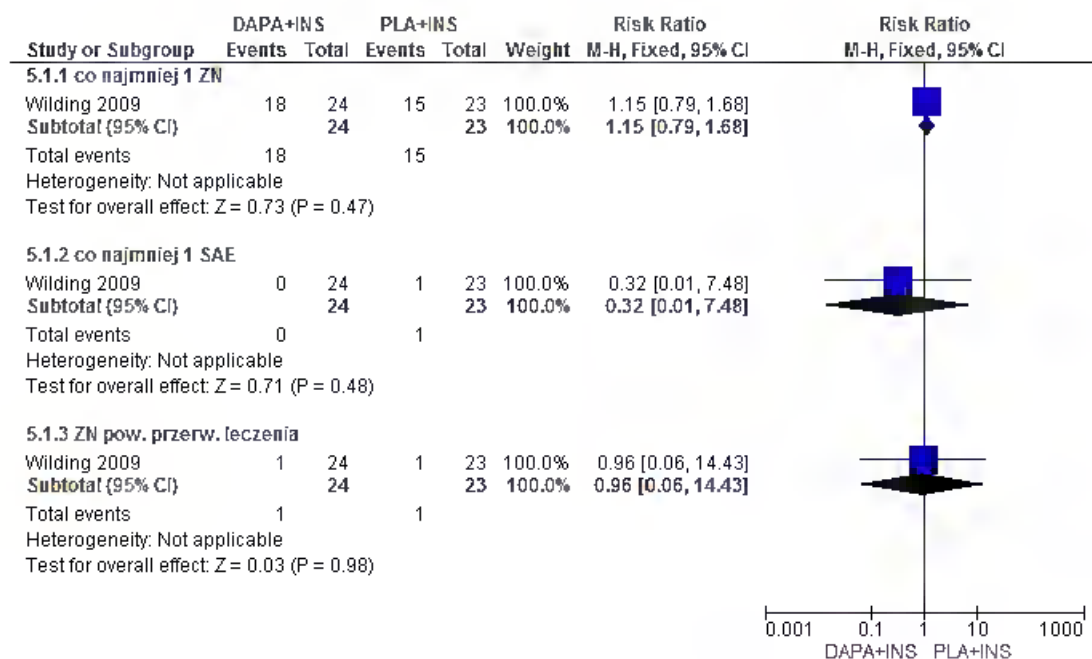


## 11.7 Ocena bezpieczeństwa - wykresy *forest plot*

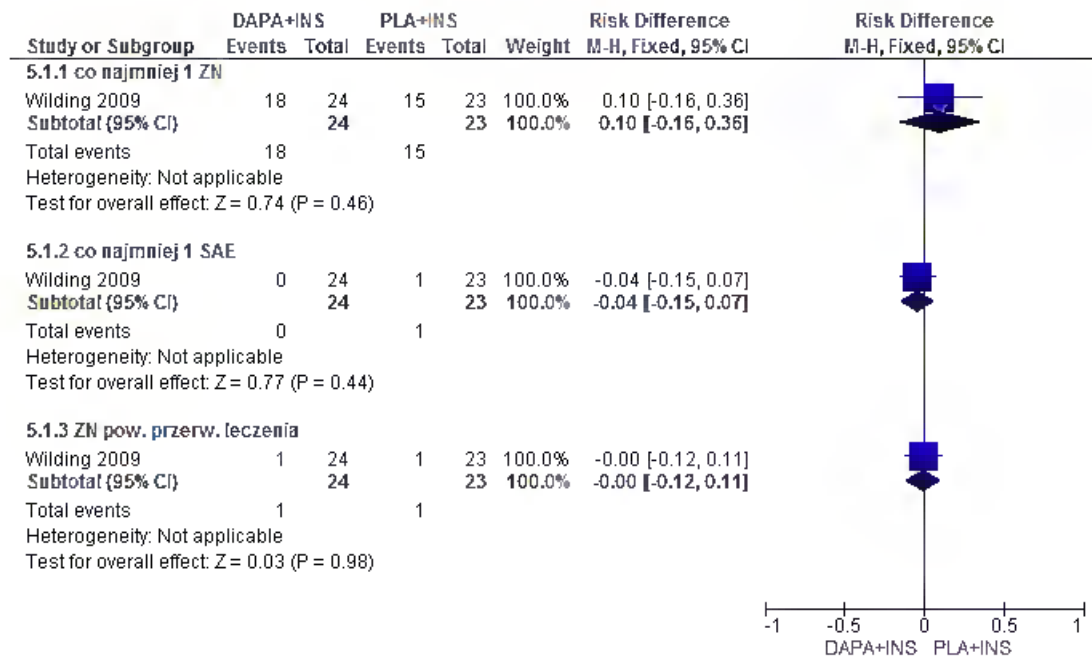
### 11.7.1 Bezpośrednie porównanie z insuliną - DAPA + INS vs PLA + INS

#### 11.7.1.1 12 tygodni

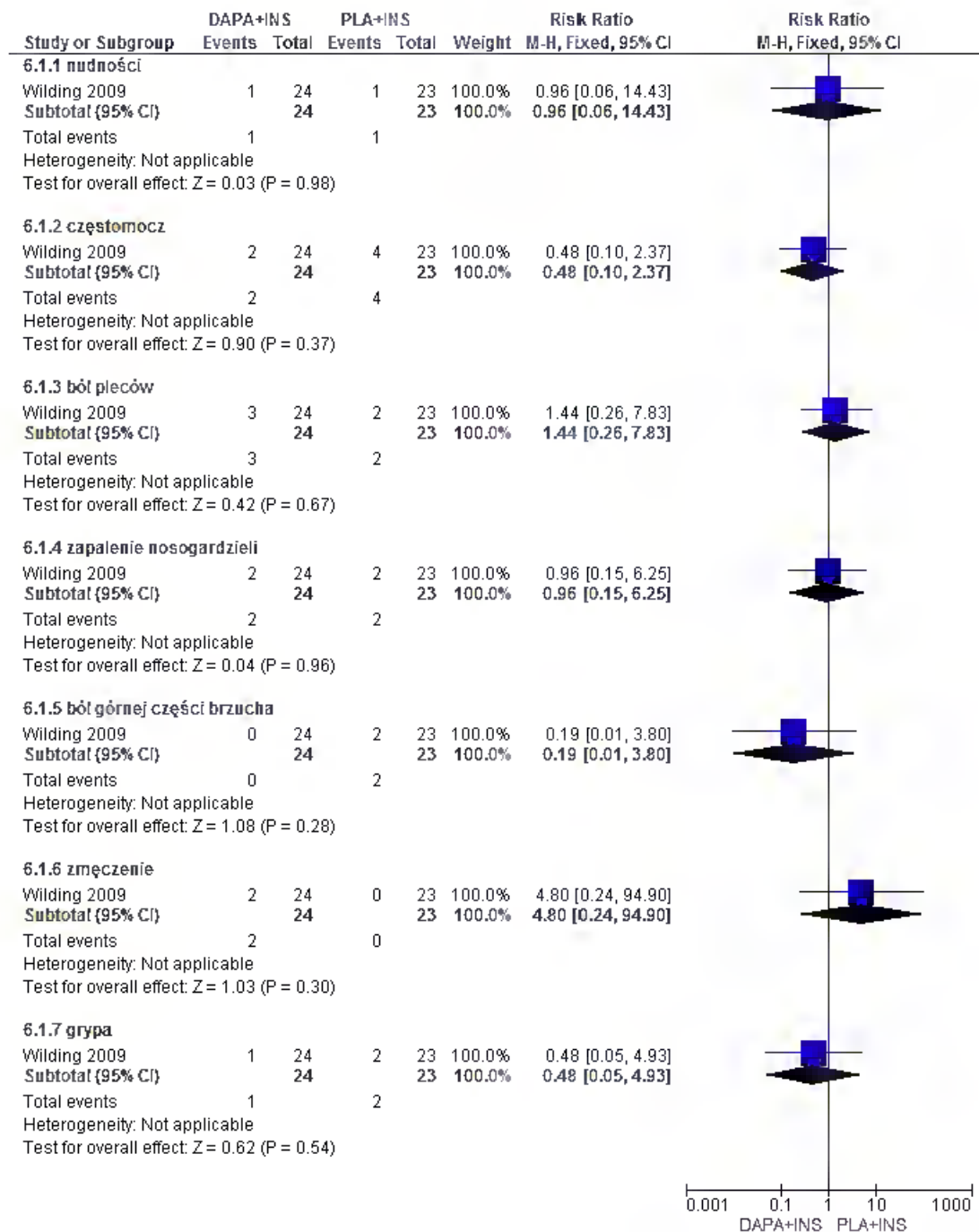
Ryc. 29. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane ogółem po 12 tyg. obserwacji (RR).



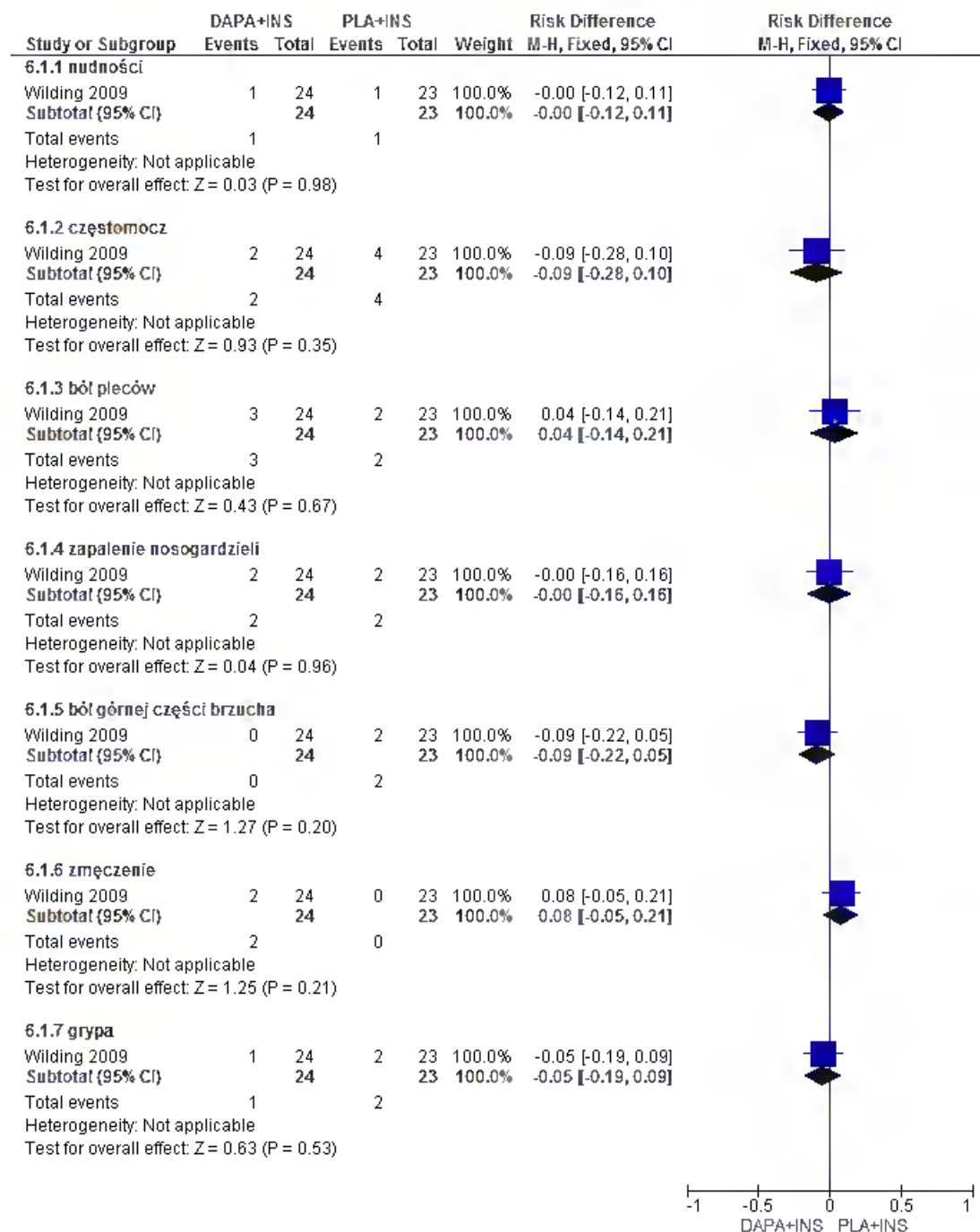
Ryc. 30. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane ogółem po 12 tyg. obserwacji (RD).



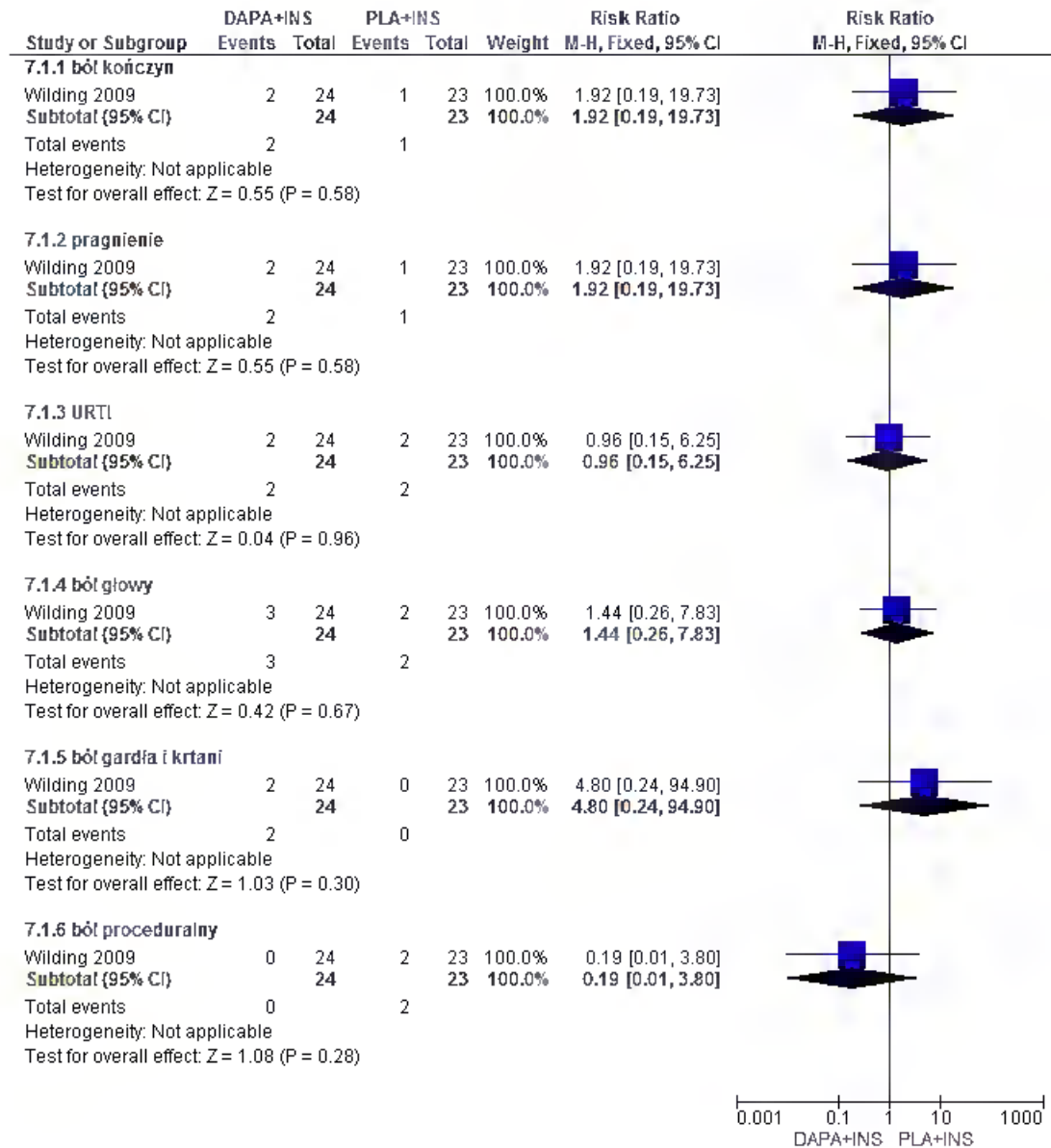
Ryc. 31. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS – zdarzenia niepożądane występujące z częstością > 5% w co najmniej jednym ramieniu badania po 12 tyg. obserwacji, cz. 1 (RR).



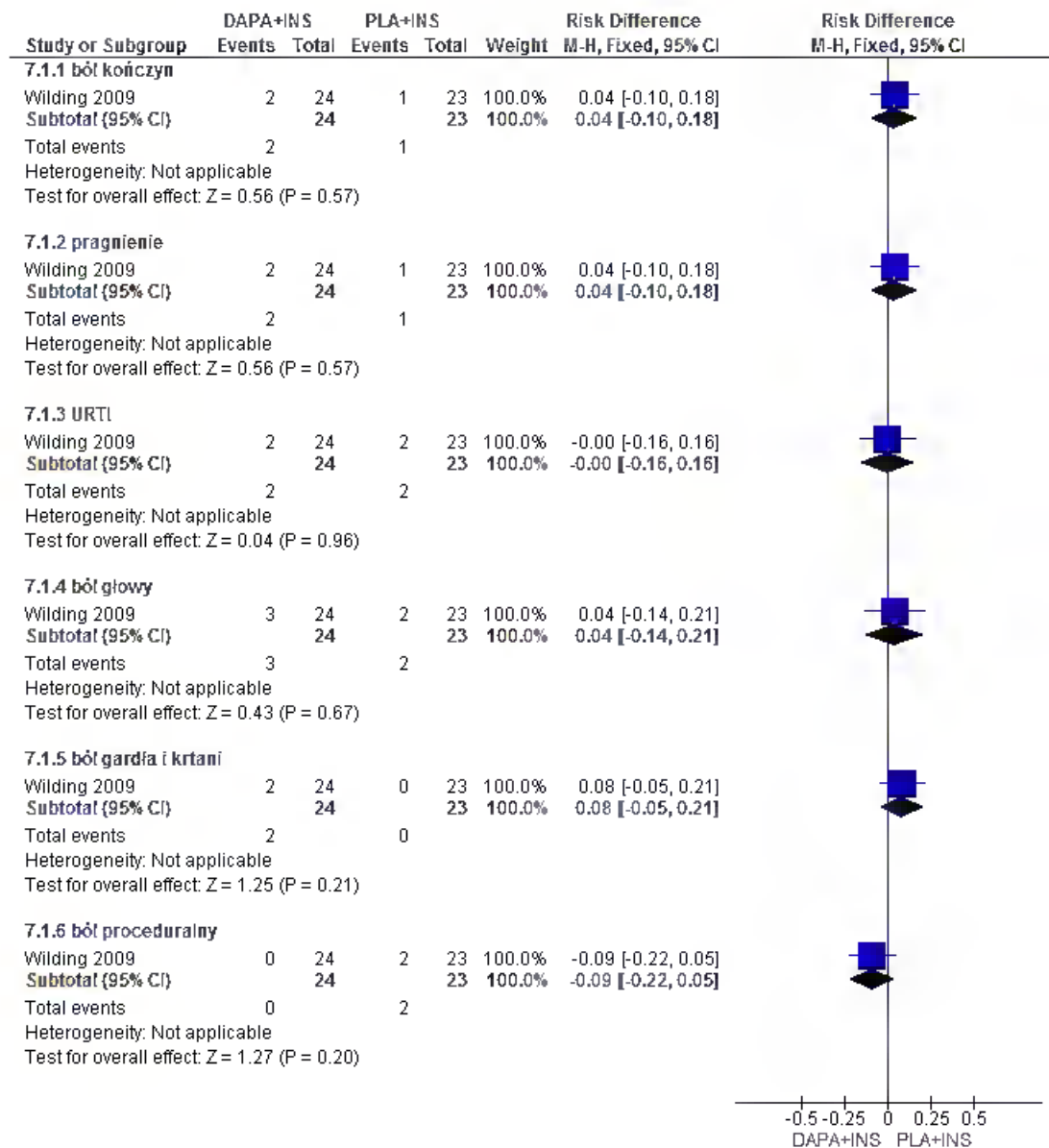
Ryc. 32. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane występujące z częstością > 5% w co najmniej jednym ramieniu badania po 12 tyg. obserwacji, cz. 1 (RD).



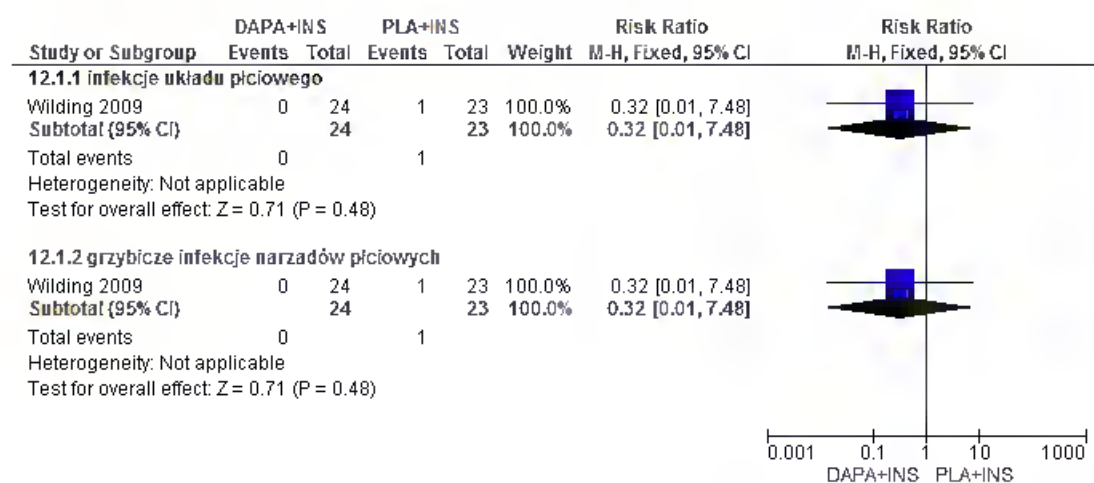
**Ryc. 33. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane występujące z częstością > 5% w co najmniej jednym ramieniu badania po 12 tyg. obserwacji, cz. 2 (RR).**



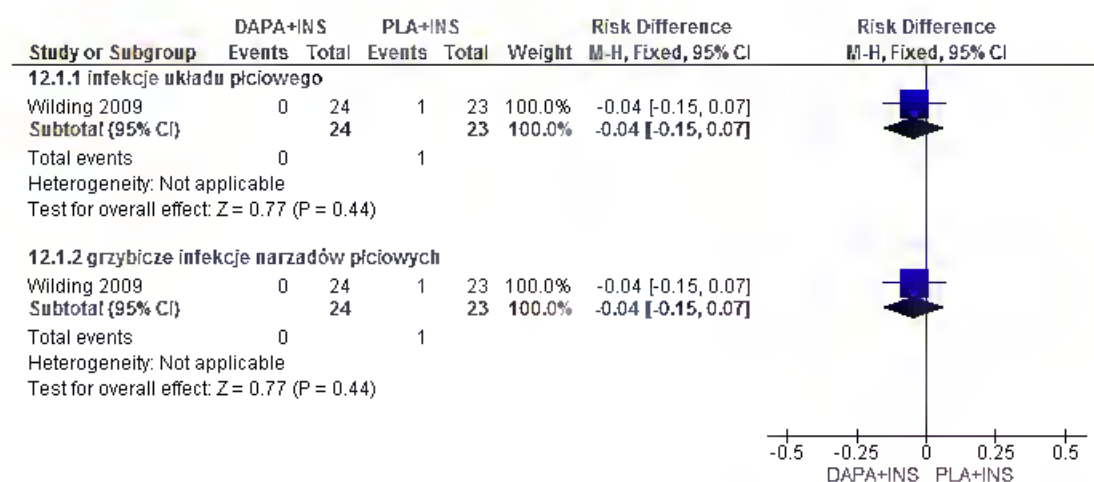
Ryc. 34. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane występujące z częstością > 5% w co najmniej jednym ramieniu badania po 12 tyg. obserwacji, cz. 2 (RD).



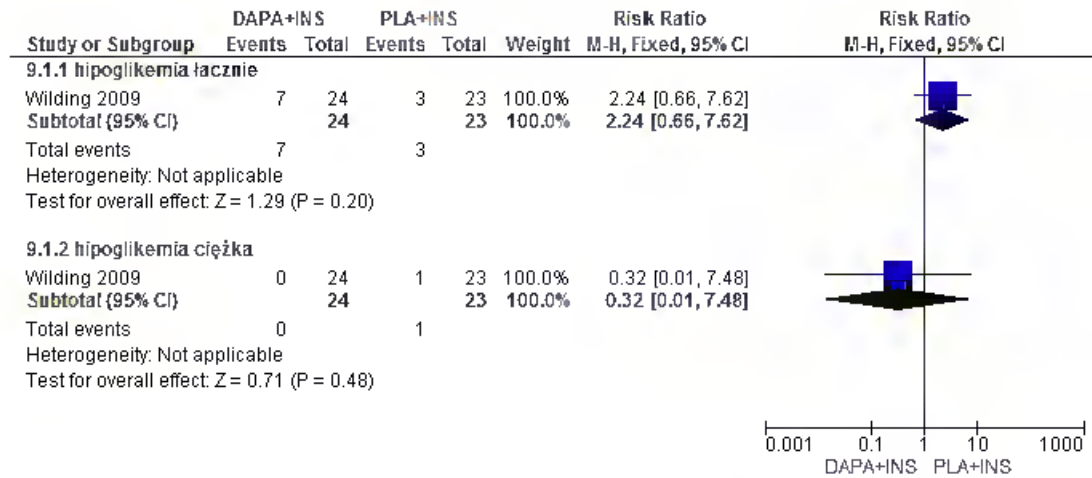
**Ryc. 35. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - inne zdarzenia niepożądane będące przedmiotem szczególnego zainteresowania po 12 tyg. obserwacji (RR).**



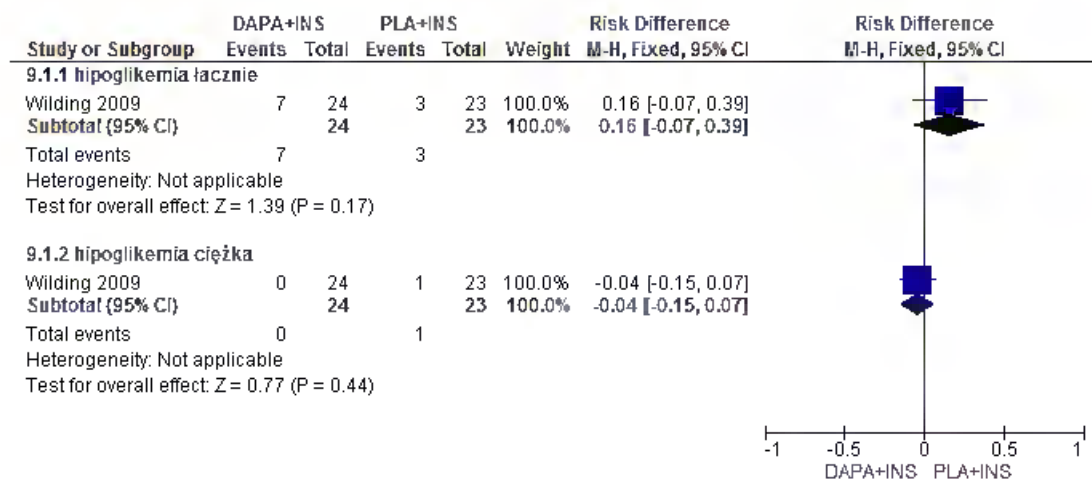
**Ryc. 36. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - inne zdarzenia niepożądane będące przedmiotem szczególnego zainteresowania po 12 tyg. obserwacji (RD).**



Ryc. 37. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - hipoglikemia po 12 tyg. obserwacji (RR).



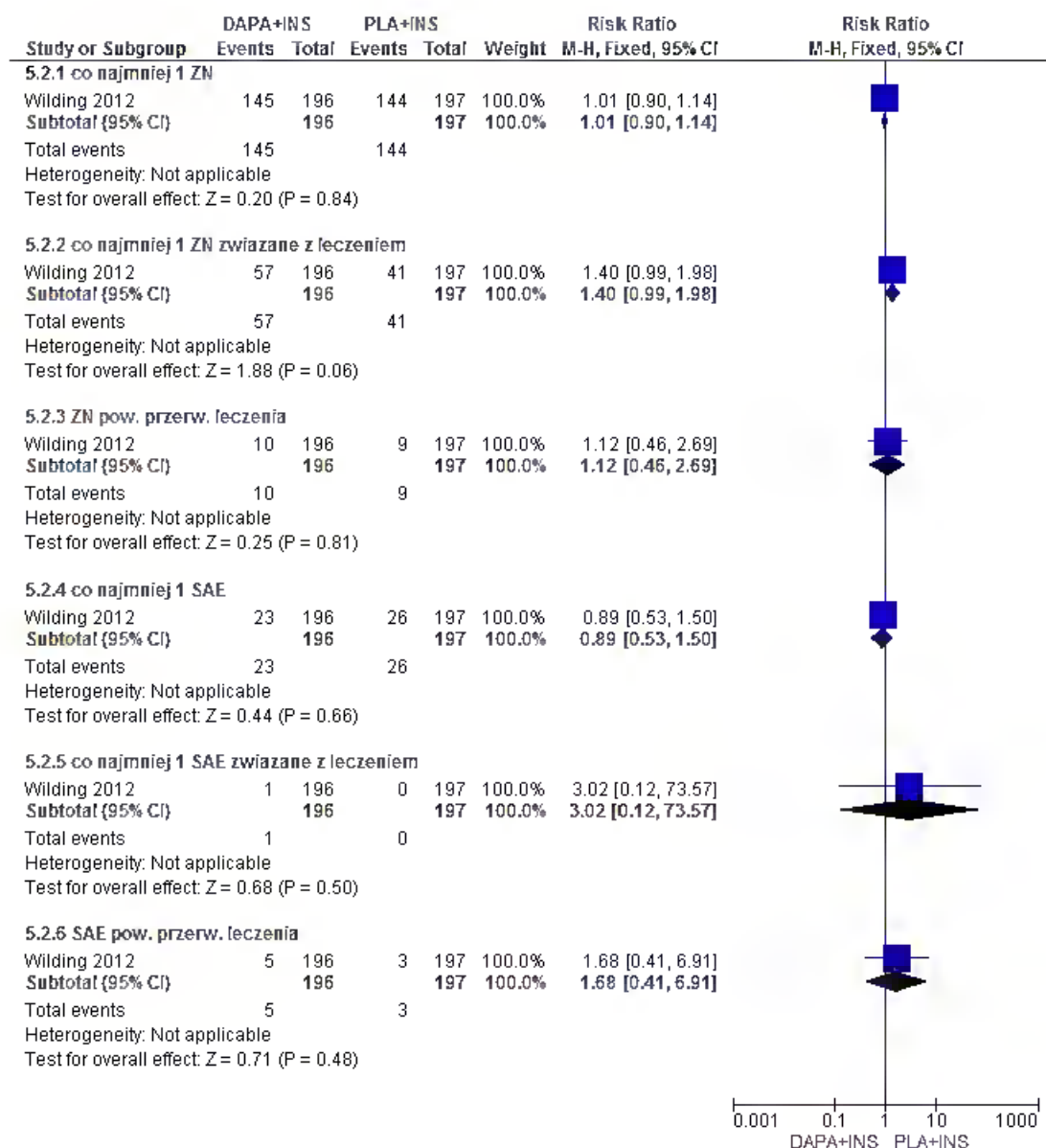
Ryc. 38. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - hipoglikemia po 12 tyg. obserwacji (RD).



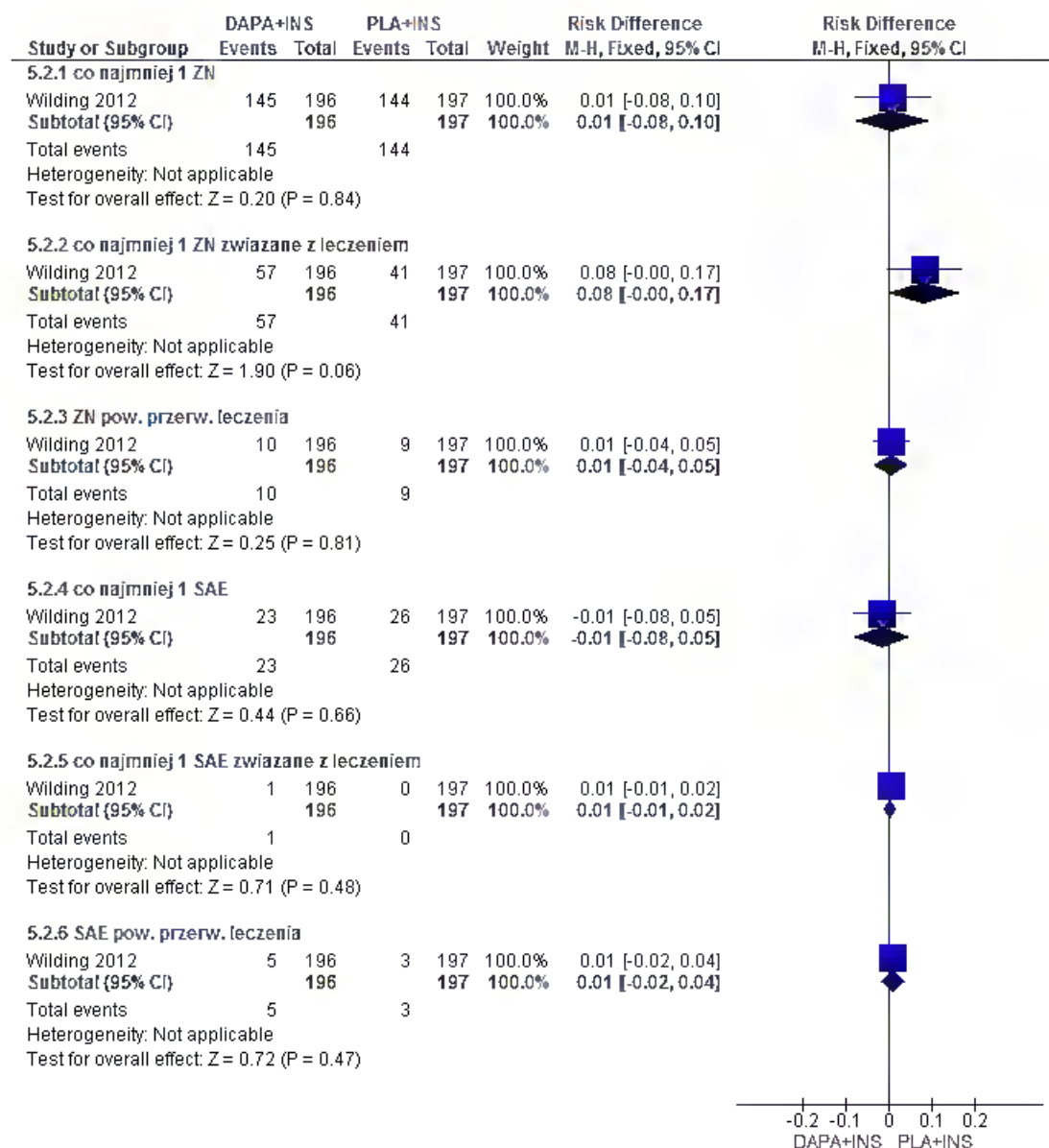


### 11.7.1.2 48 tygodni

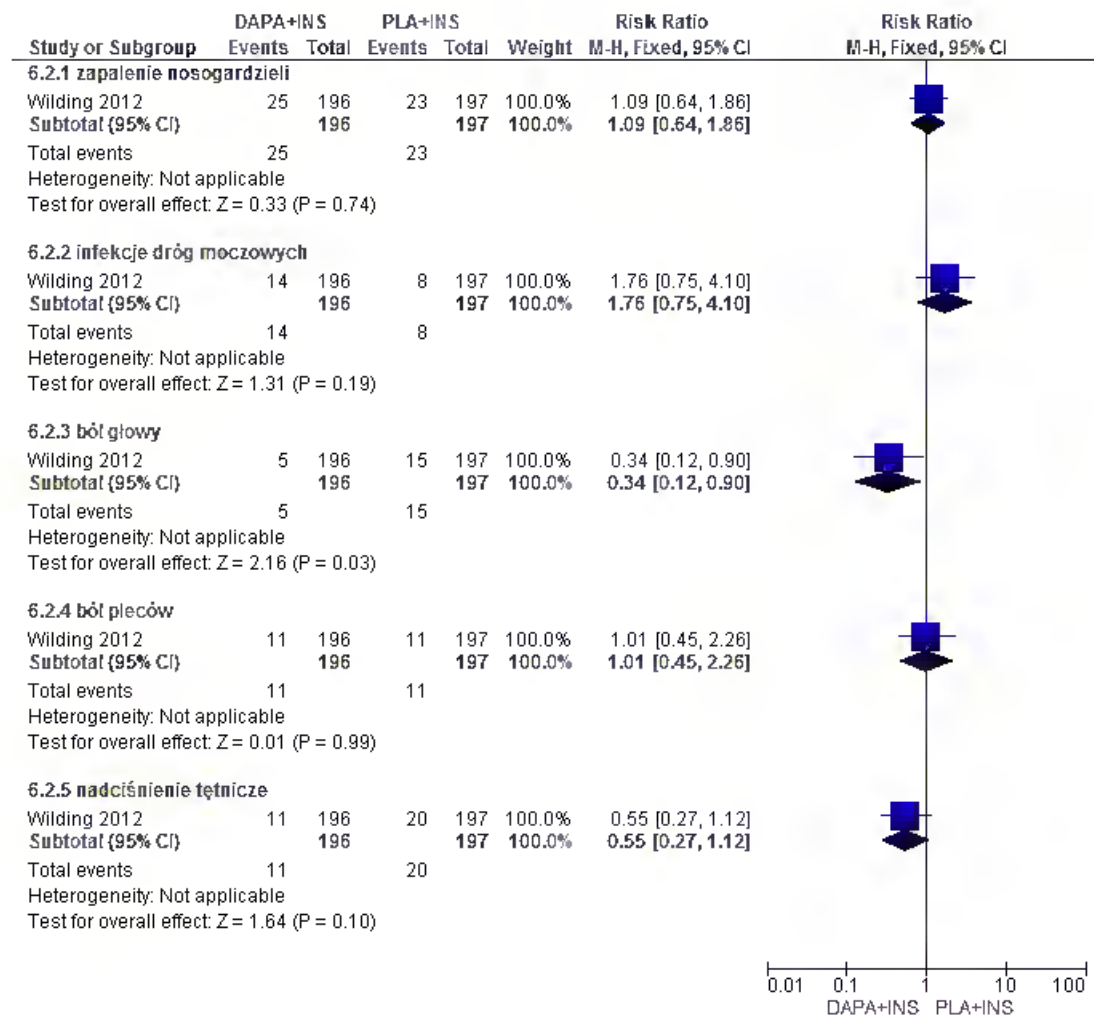
Ryc. 39. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane ogółem po 48 tyg. obserwacji (RR).



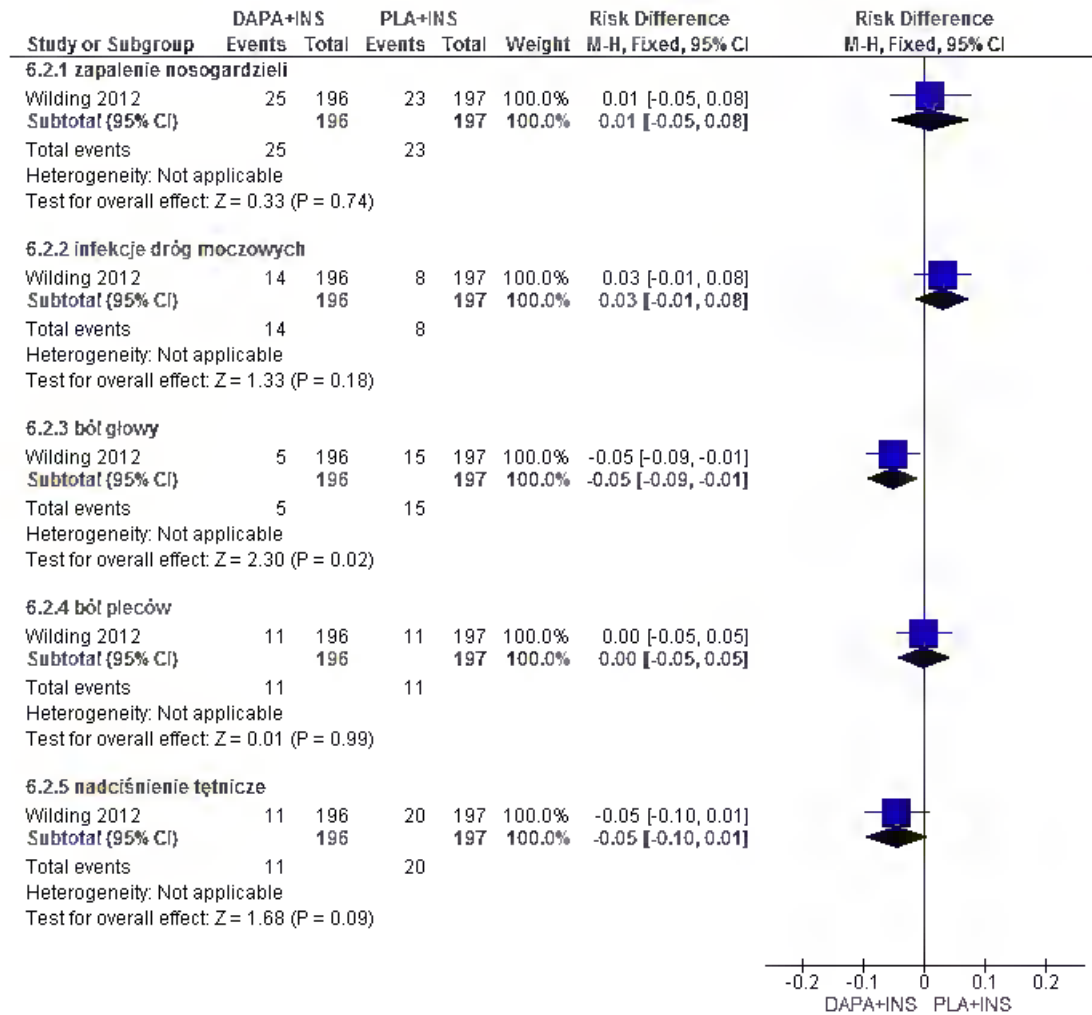
Ryc. 40. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane ogółem po 48 tyg. obserwacji (RD).



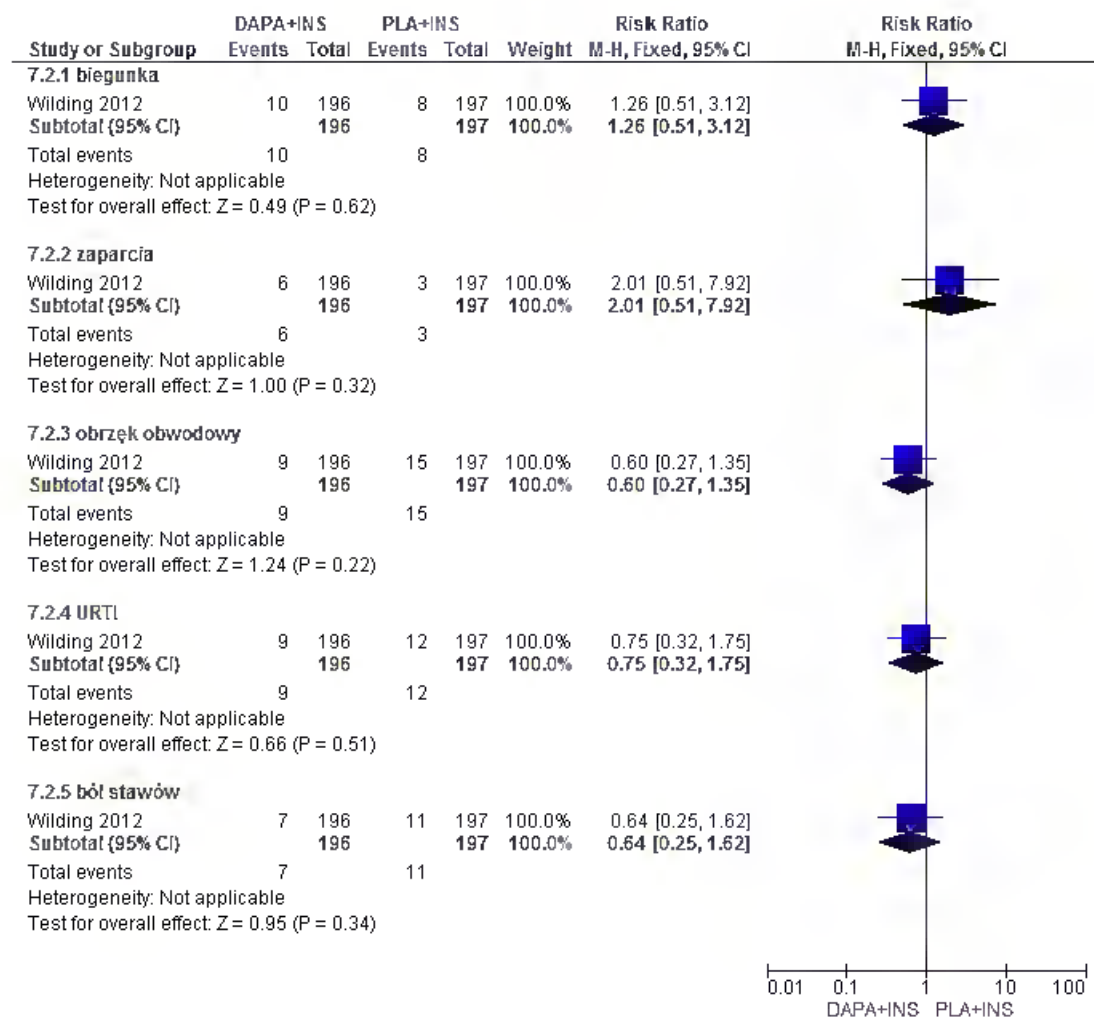
Ryc. 41. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS – zdarzenia niepożądane występujące z częstością > 5% w co najmniej jednym ramieniu badania po 48 tyg. obserwacji, cz. 1 (RR).



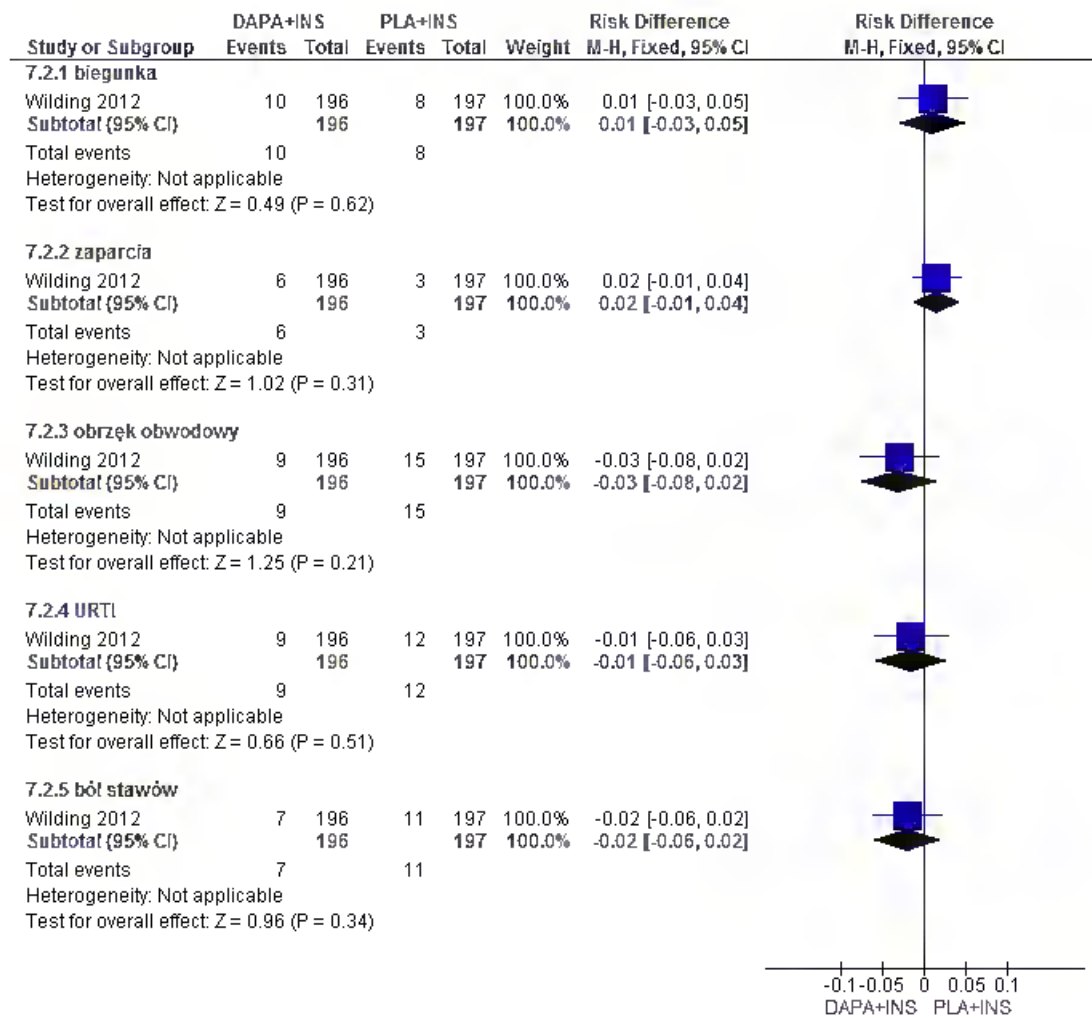
Ryc. 42. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane występujące z częstością > 5% w co najmniej jednym ramieniu badania po 48 tyg. obserwacji, cz. 1 (RD).



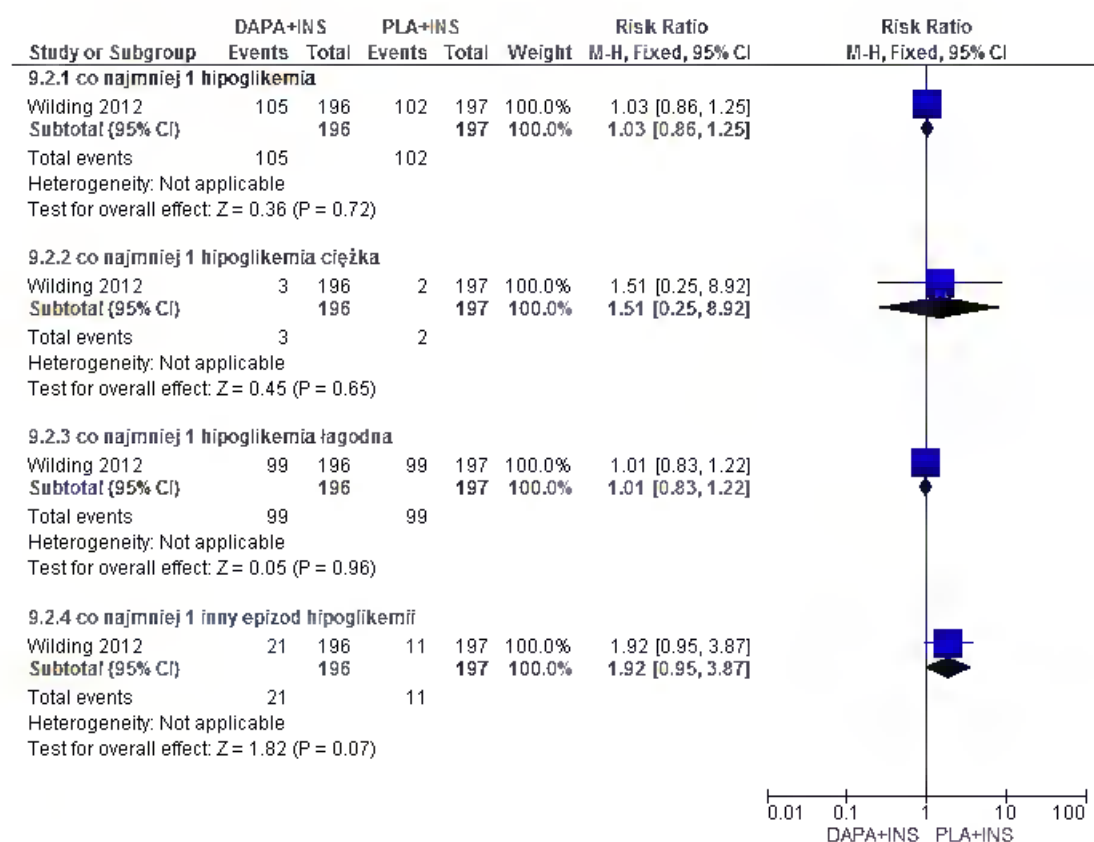
**Ryc. 43. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane występujące z częstością > 5% w co najmniej jednym ramieniu badania po 48 tyg. obserwacji, cz. 2 (RR).**



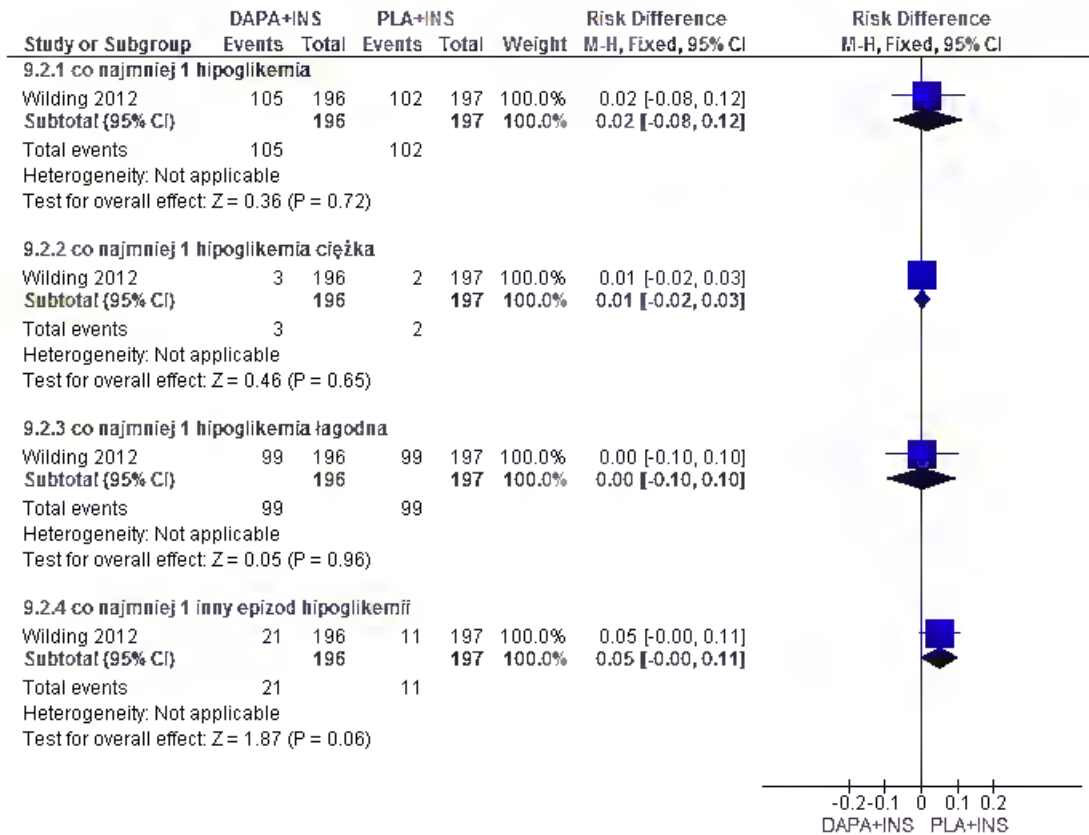
Ryc. 44. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane występujące z częstością > 5% w co najmniej jednym ramieniu badania po 48 tyg. obserwacji, cz. 2 (RD).



**Ryc. 45. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - hipoglikemia po 48 tyg. obserwacji (RR).**

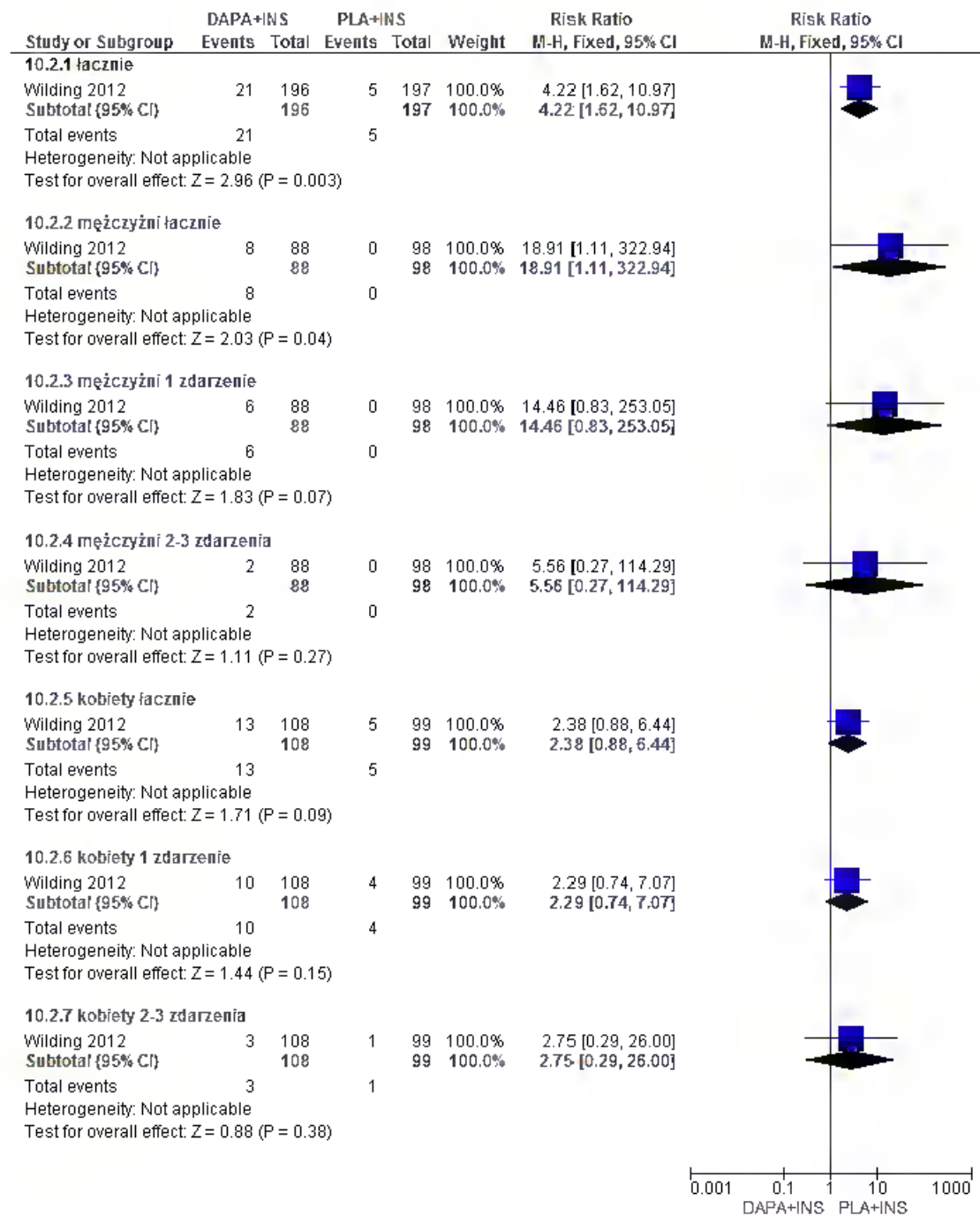


Ryc. 46. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - hipoglikemia po 48 tyg. obserwacji (RD).

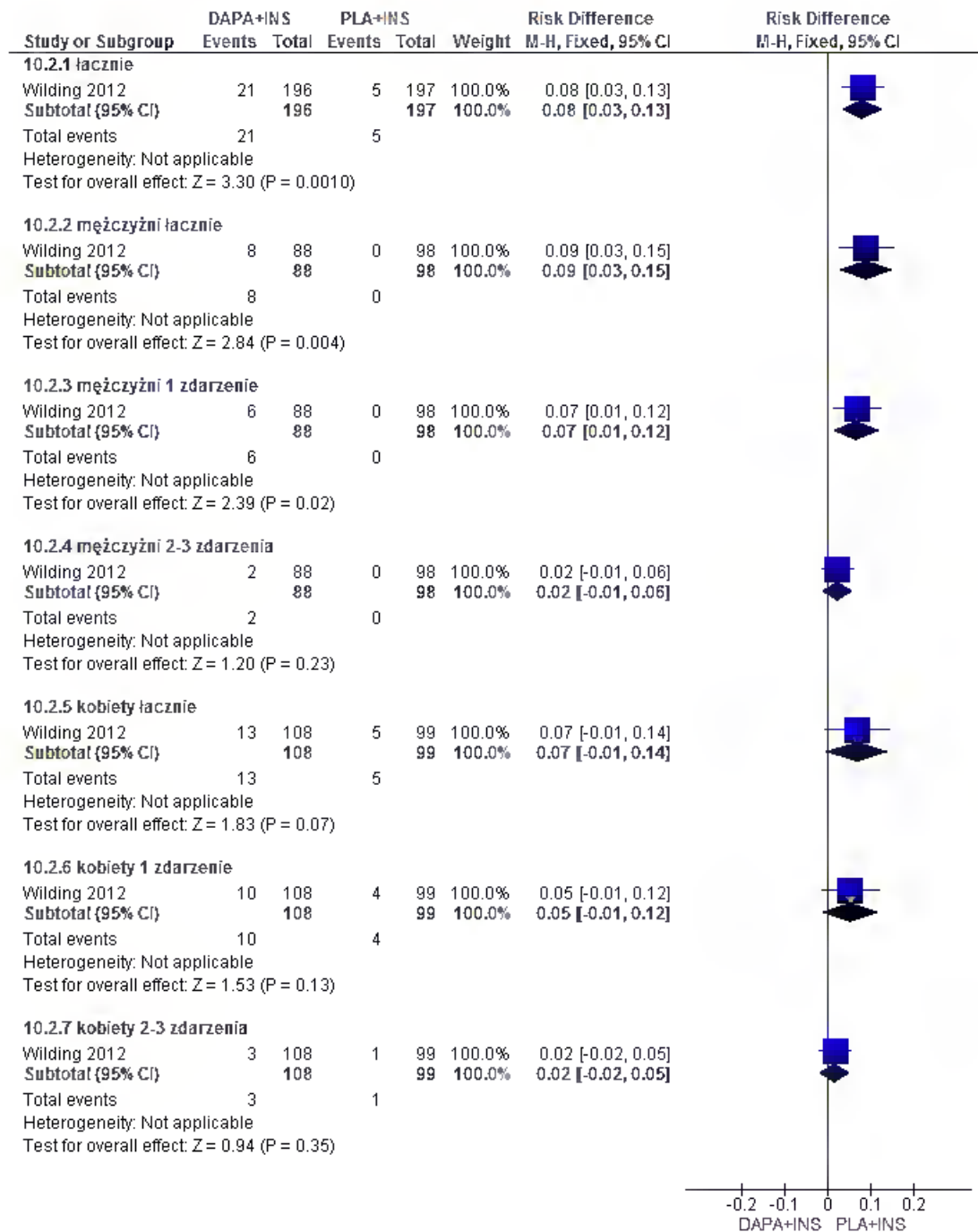




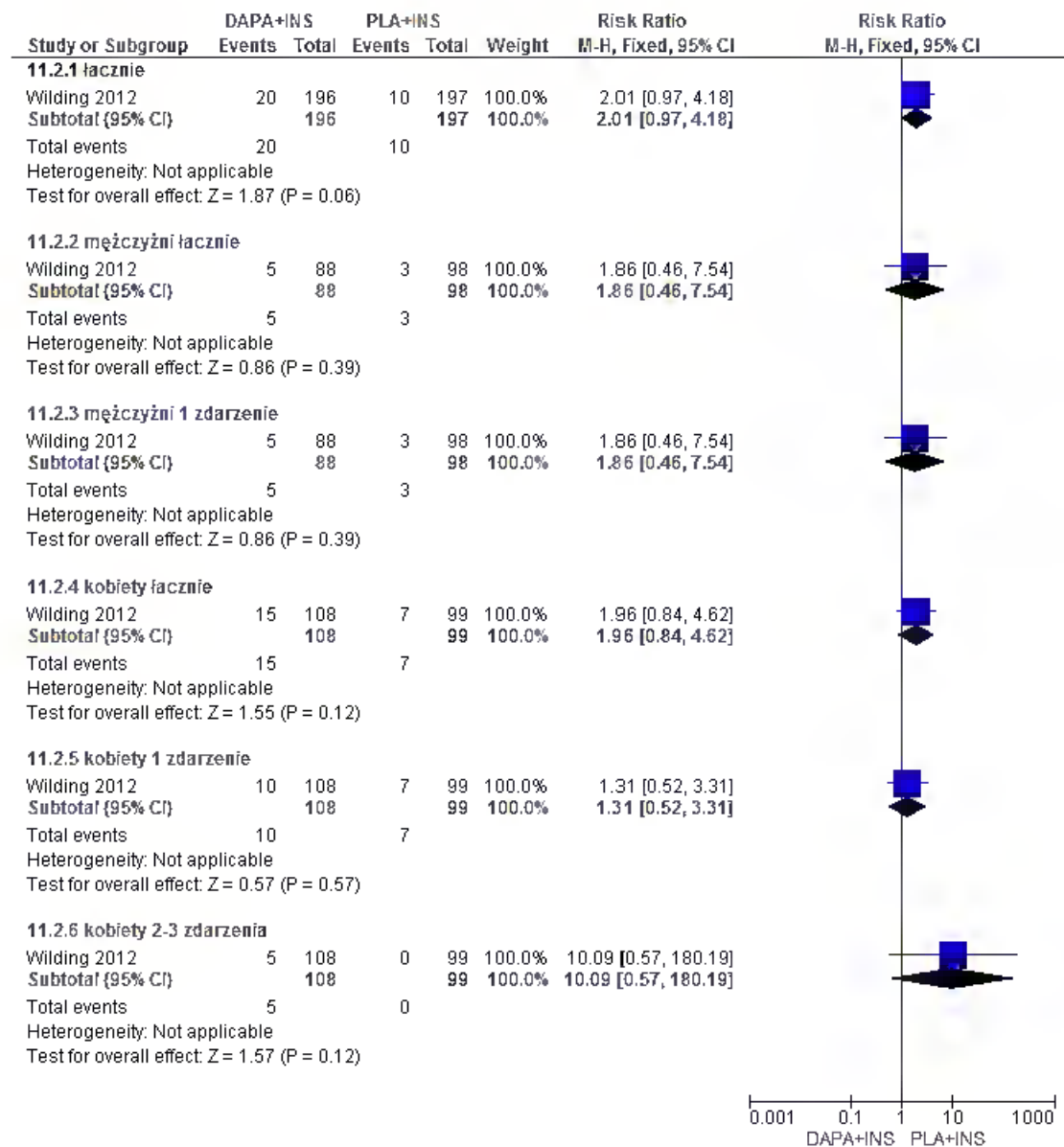
**Ryc. 47. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane sugerujące infekcje narządów płciowych po 48 tyg. obserwacji (RR).**



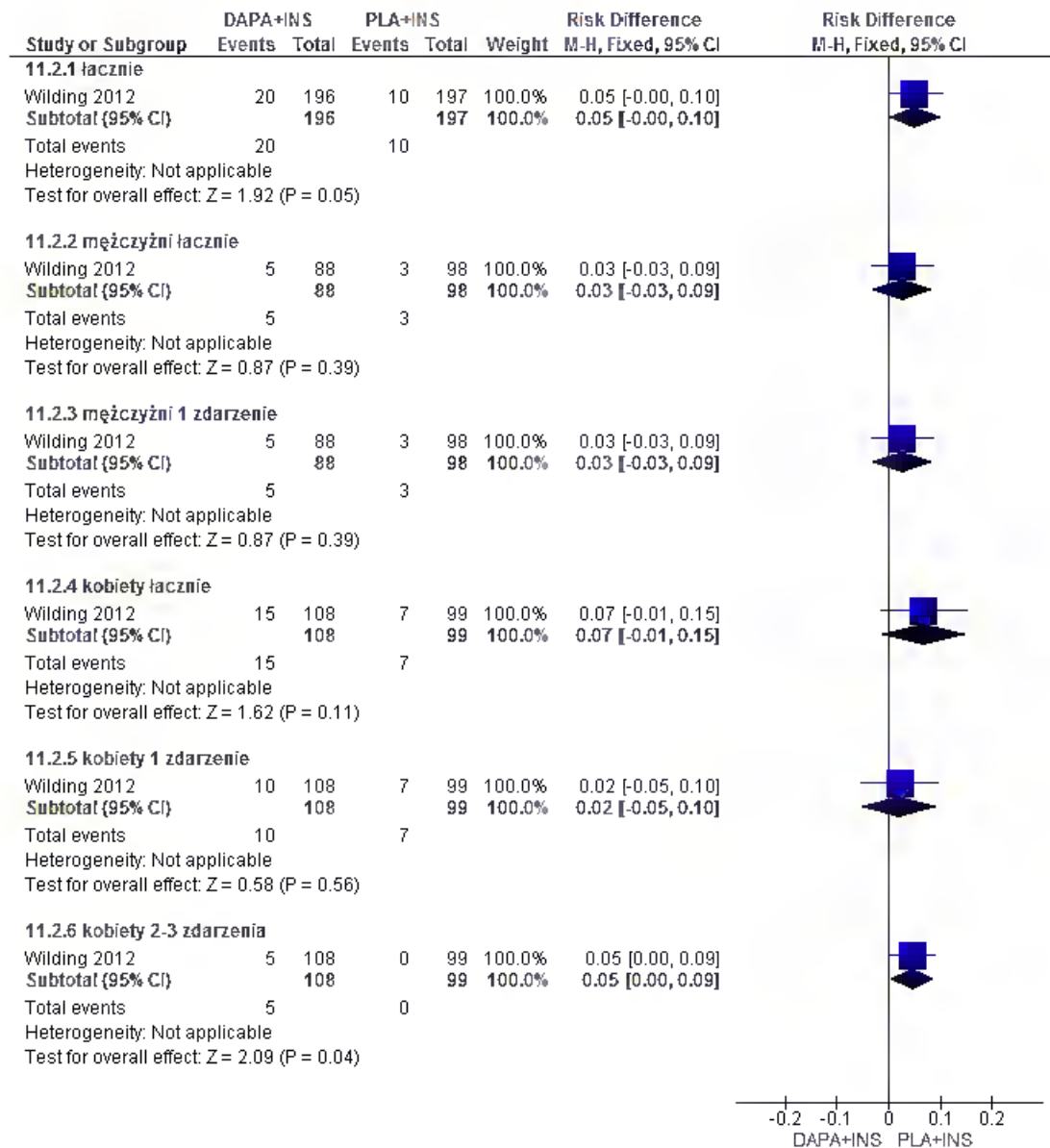
Ryc. 48. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane sugerujące infekcje narządów płciowych po 48 tyg. obserwacji (RD).



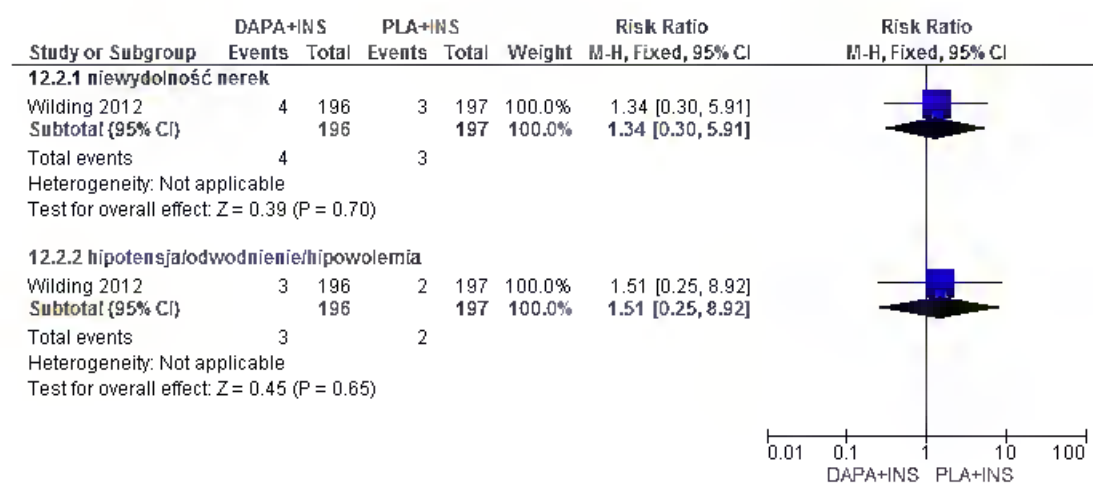
Ryc. 49. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane sugerujące infekcje dróg moczowych po 48 tyg. obserwacji (RR).



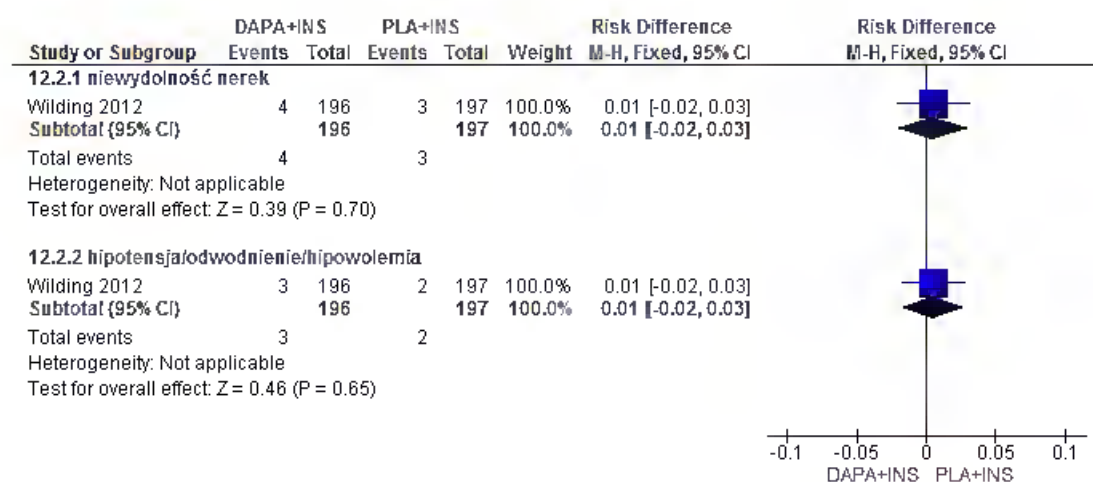
Ryc. 50. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane sugerujące infekcje dróg moczowych po 48 tyg. obserwacji (RD).



Ryc. 51. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - inne zdarzenia niepożądane będące przedmiotem szczególnego zainteresowania po 48 tyg. obserwacji (RR).

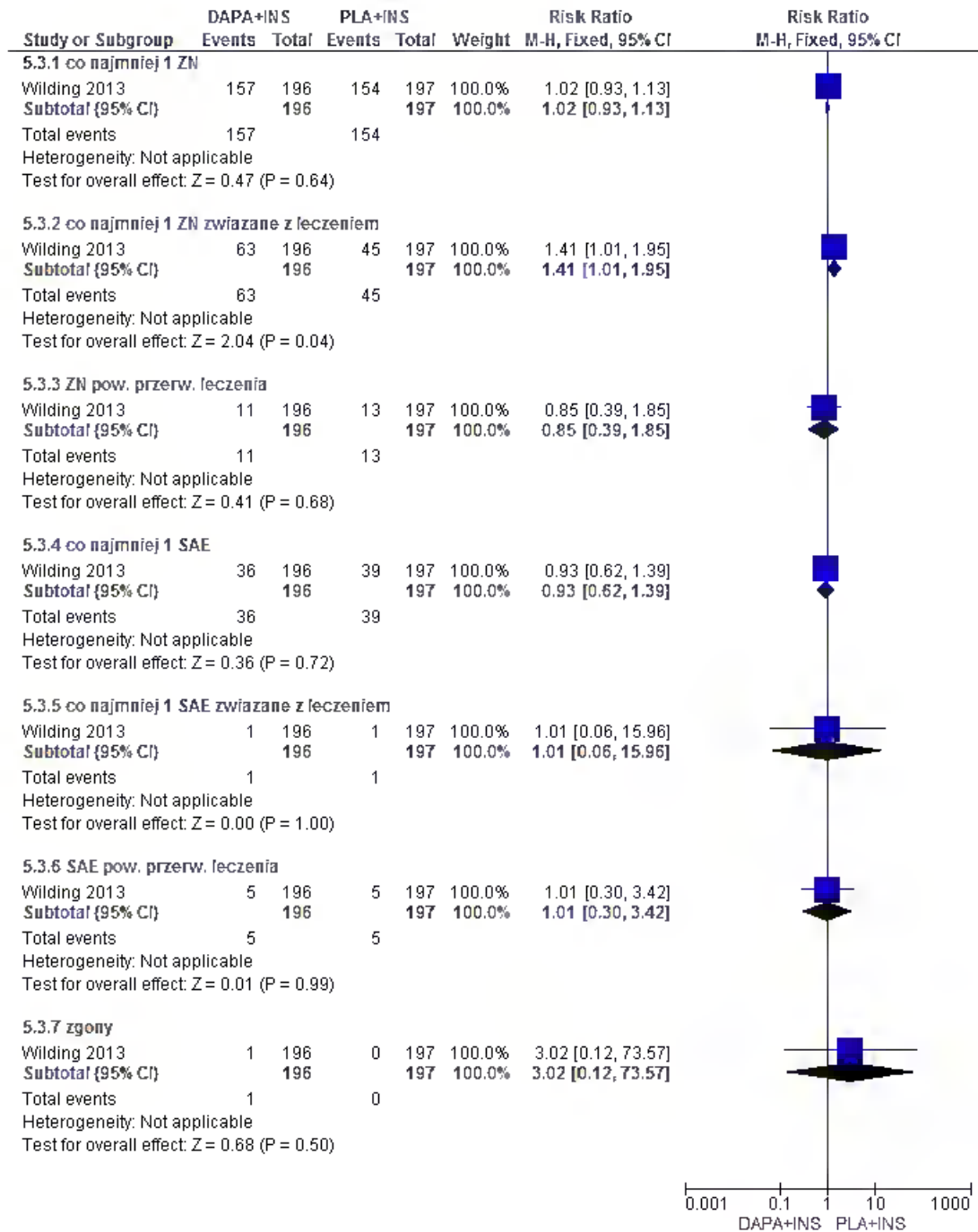


Ryc. 52. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - inne zdarzenia niepożądane będące przedmiotem szczególnego zainteresowania po 48 tyg. obserwacji (RD).

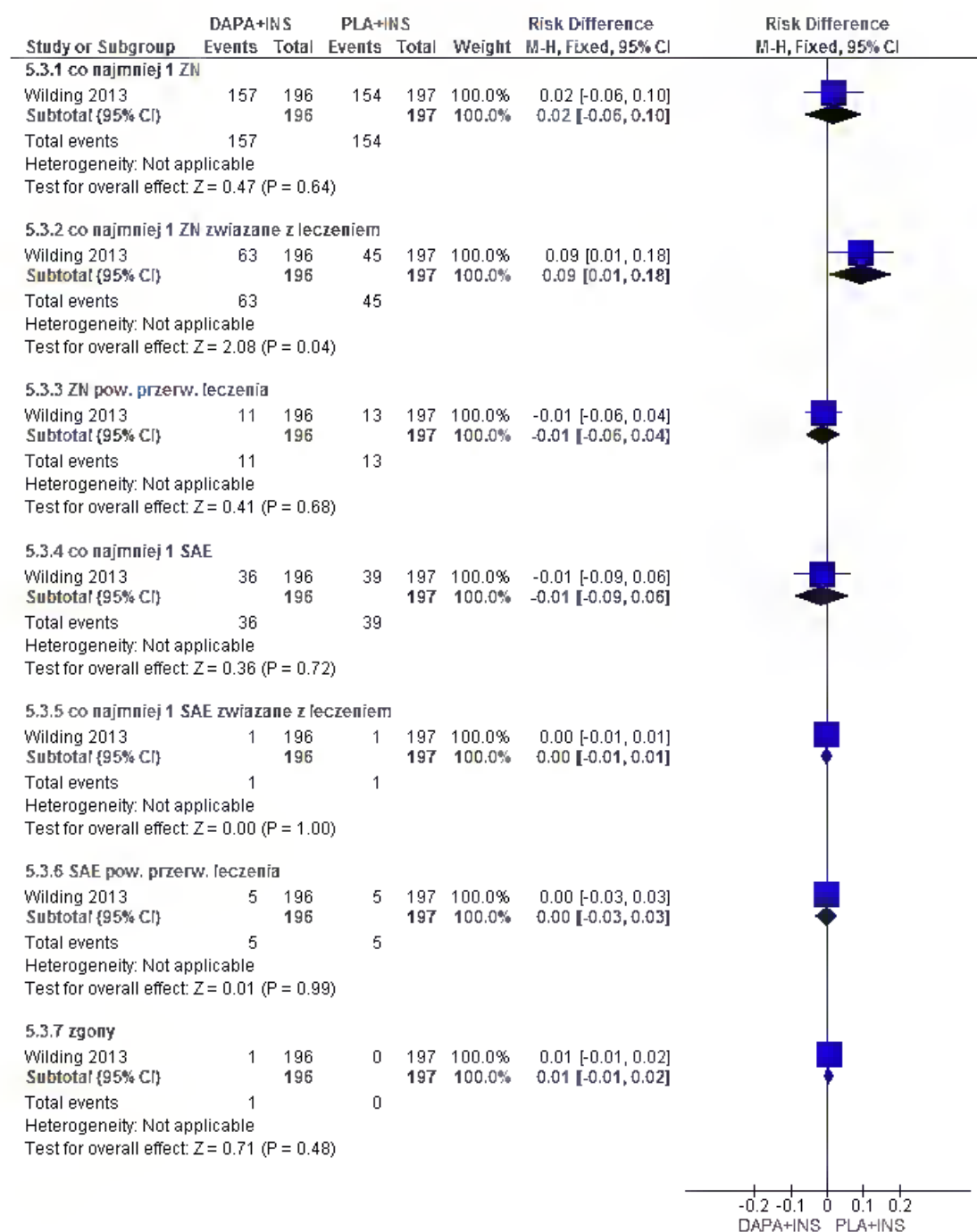


### 11.7.1.3 104 tygodnie

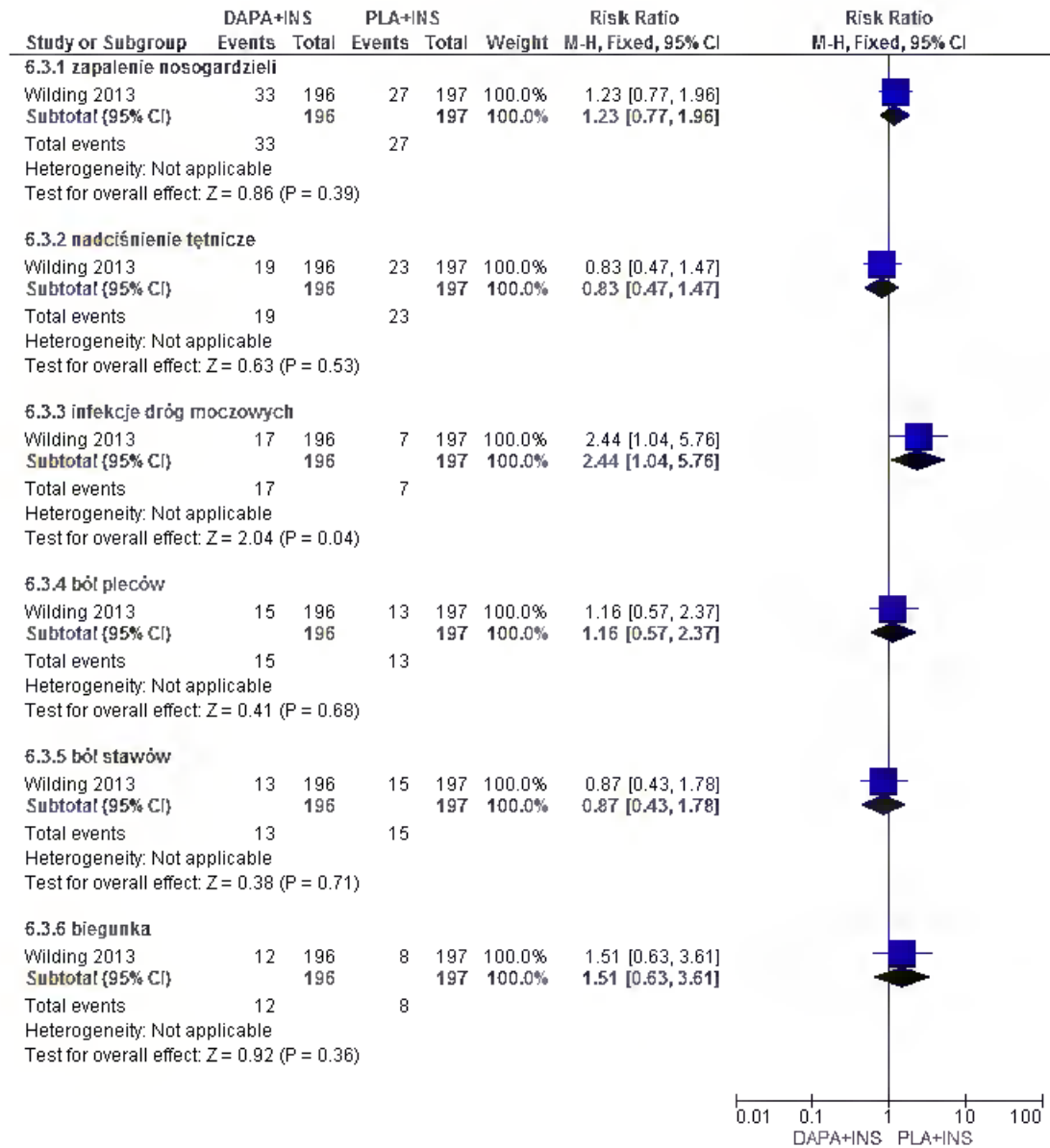
Ryc. 53. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane ogółem po 104 tyg. obserwacji (RR).



Ryc. 54. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane ogółem po 104 tyg. obserwacji (RD).

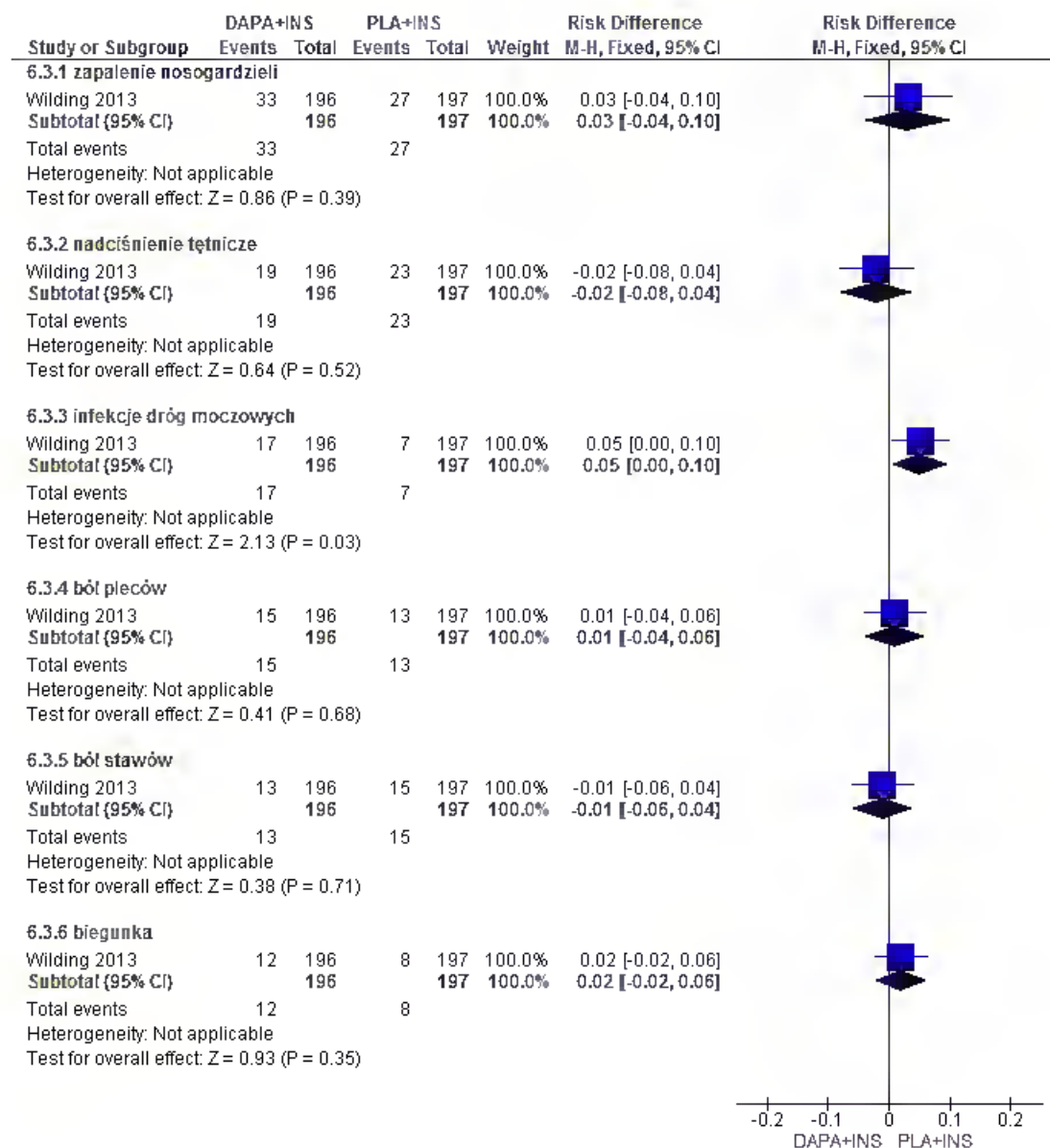


Ryc. 55. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS – zdarzenia niepożądane występujące z częstością > 5% w co najmniej jednym ramieniu badania po 104 tyg. obserwacji, cz. 1 (RR).

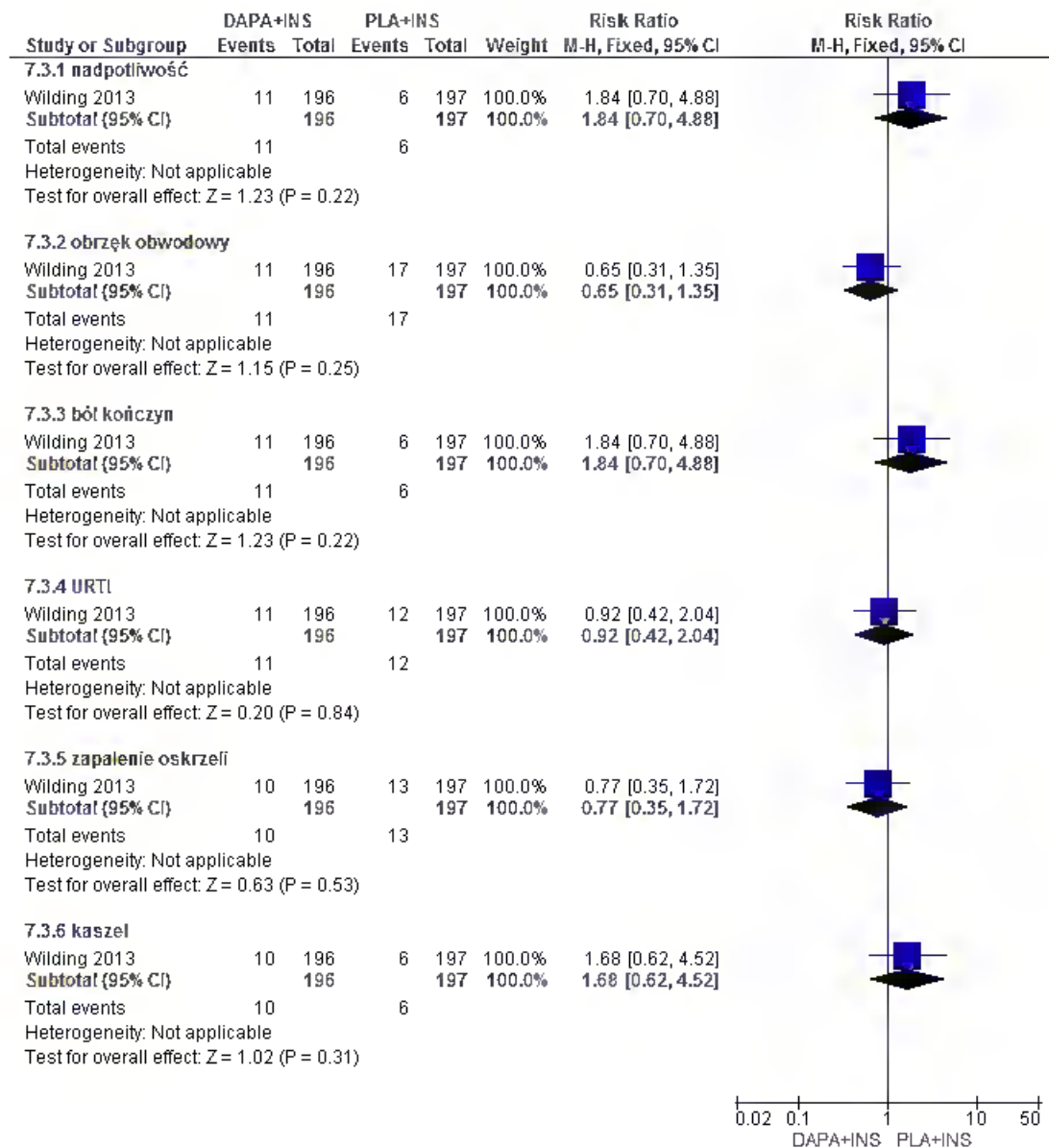




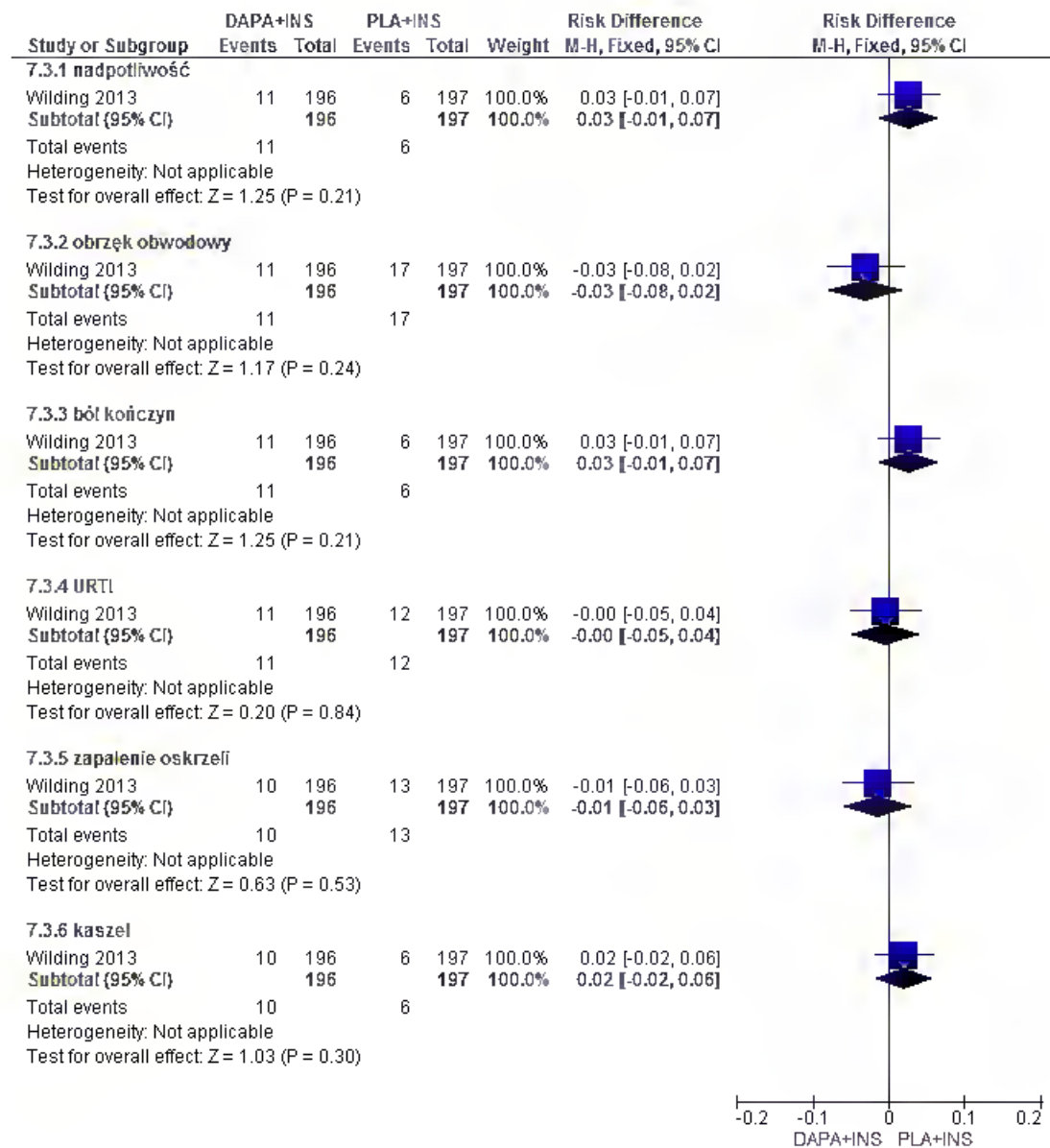
Ryc. 56. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane występujące z częstością > 5% w co najmniej jednym ramieniu badania po 104 tyg. obserwacji, cz. 1 (RD).



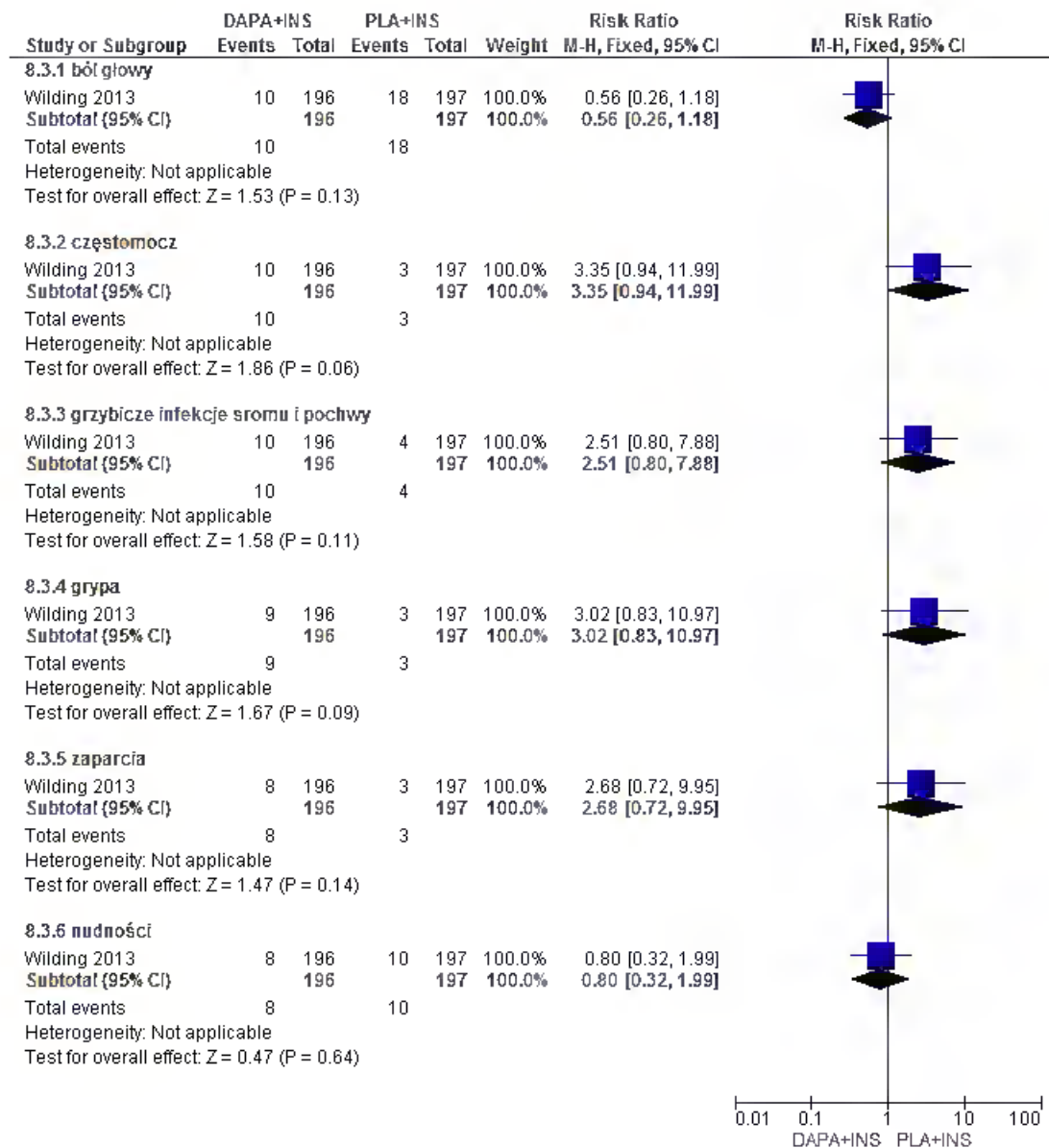
Ryc. 57. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane występujące z częstością > 5% w co najmniej jednym ramieniu badania po 104 tyg. obserwacji, cz. 2 (RR).



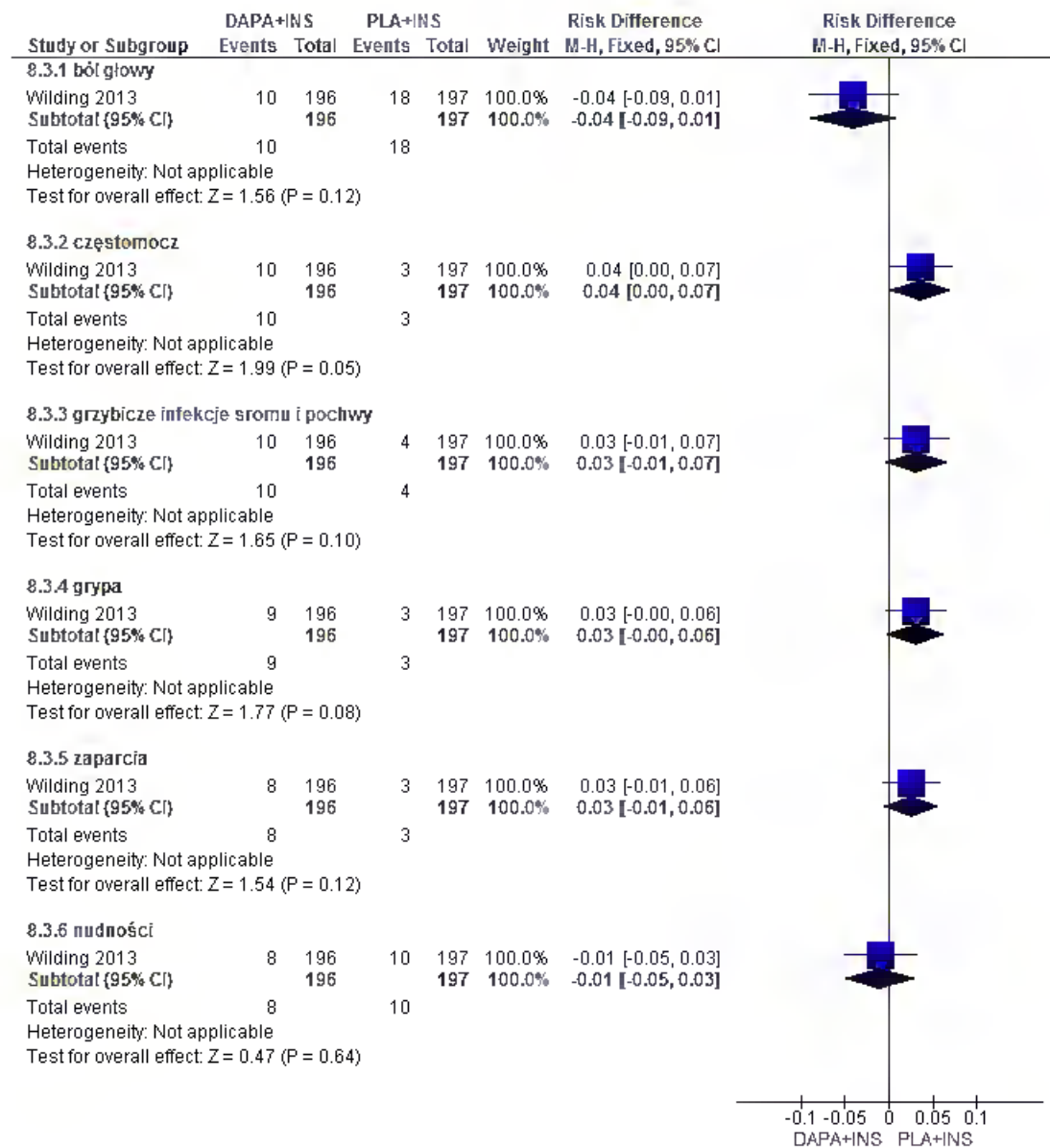
**Ryc. 58. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane występujące z częstością > 5% w co najmniej jednym ramieniu badania po 104 tyg. obserwacji, cz. 2 (RD).**



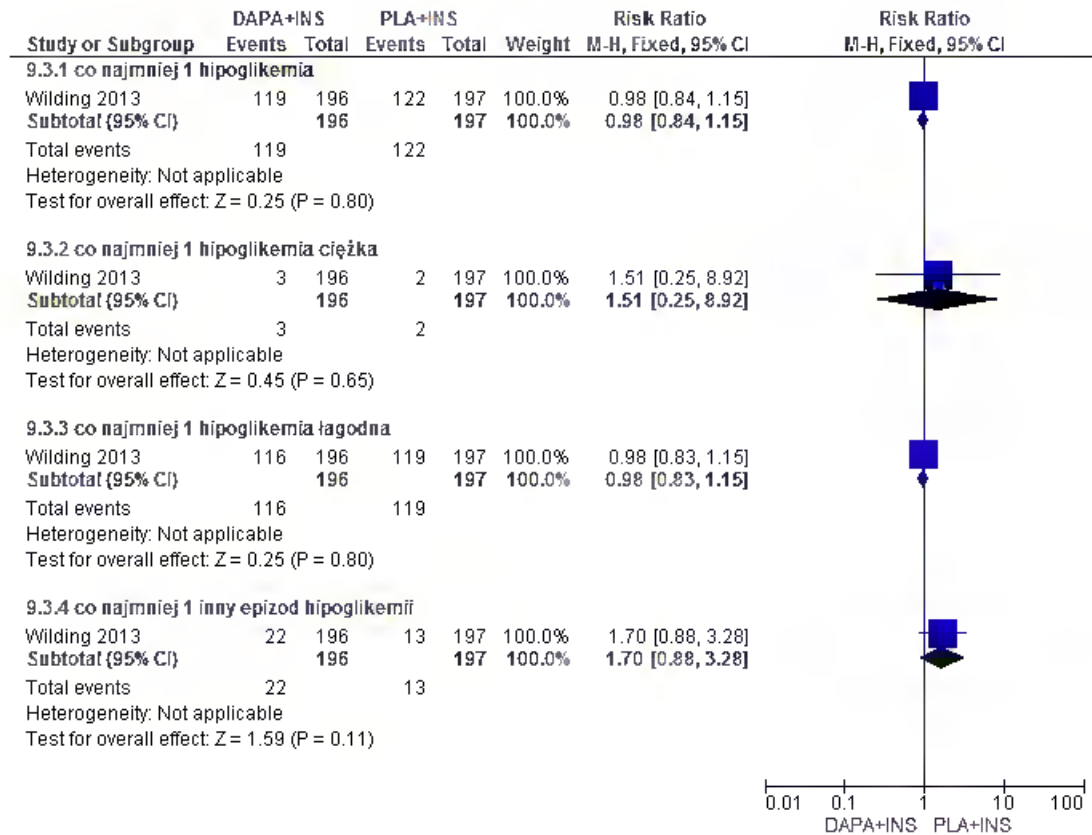
Ryc. 59. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane występujące z częstością > 5% w co najmniej jednym ramieniu badania po 104 tyg. obserwacji, cz. 3 (RR).



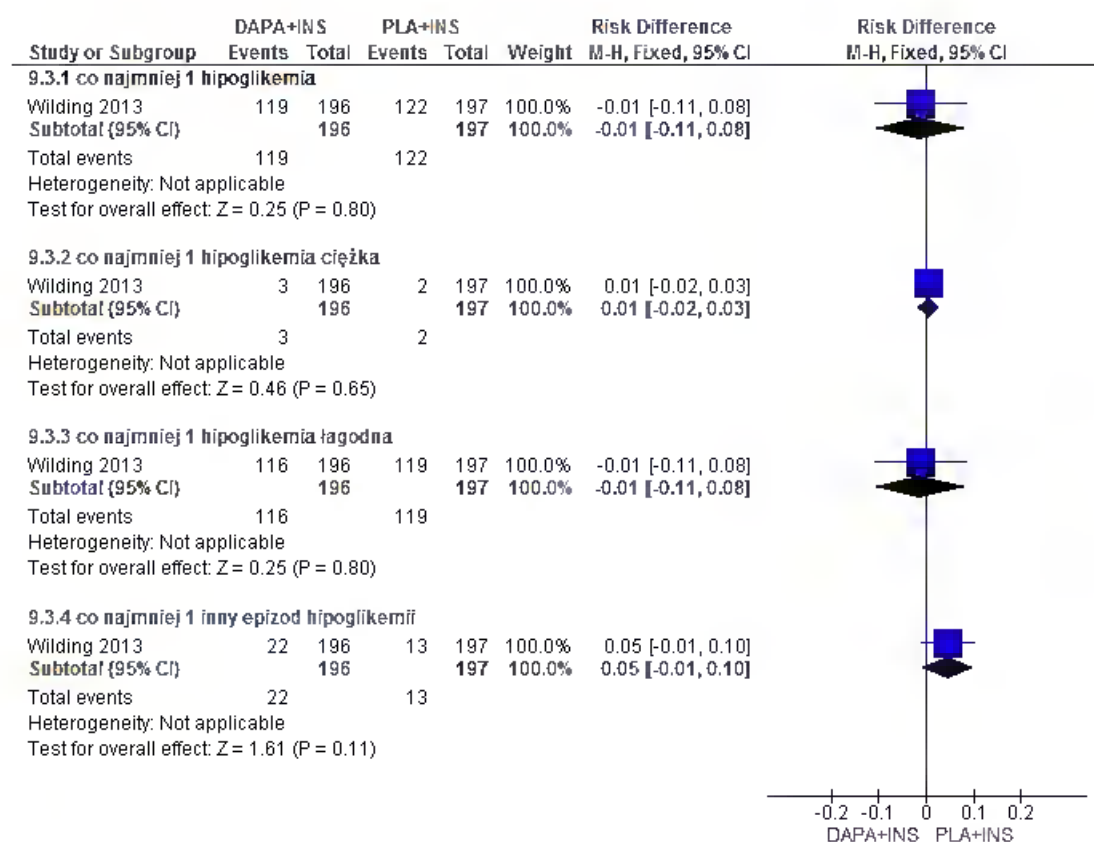
Ryc. 60. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane występujące z częstością > 5% w co najmniej jednym ramieniu badania po 104 tyg. obserwacji, cz. 3 (RD).



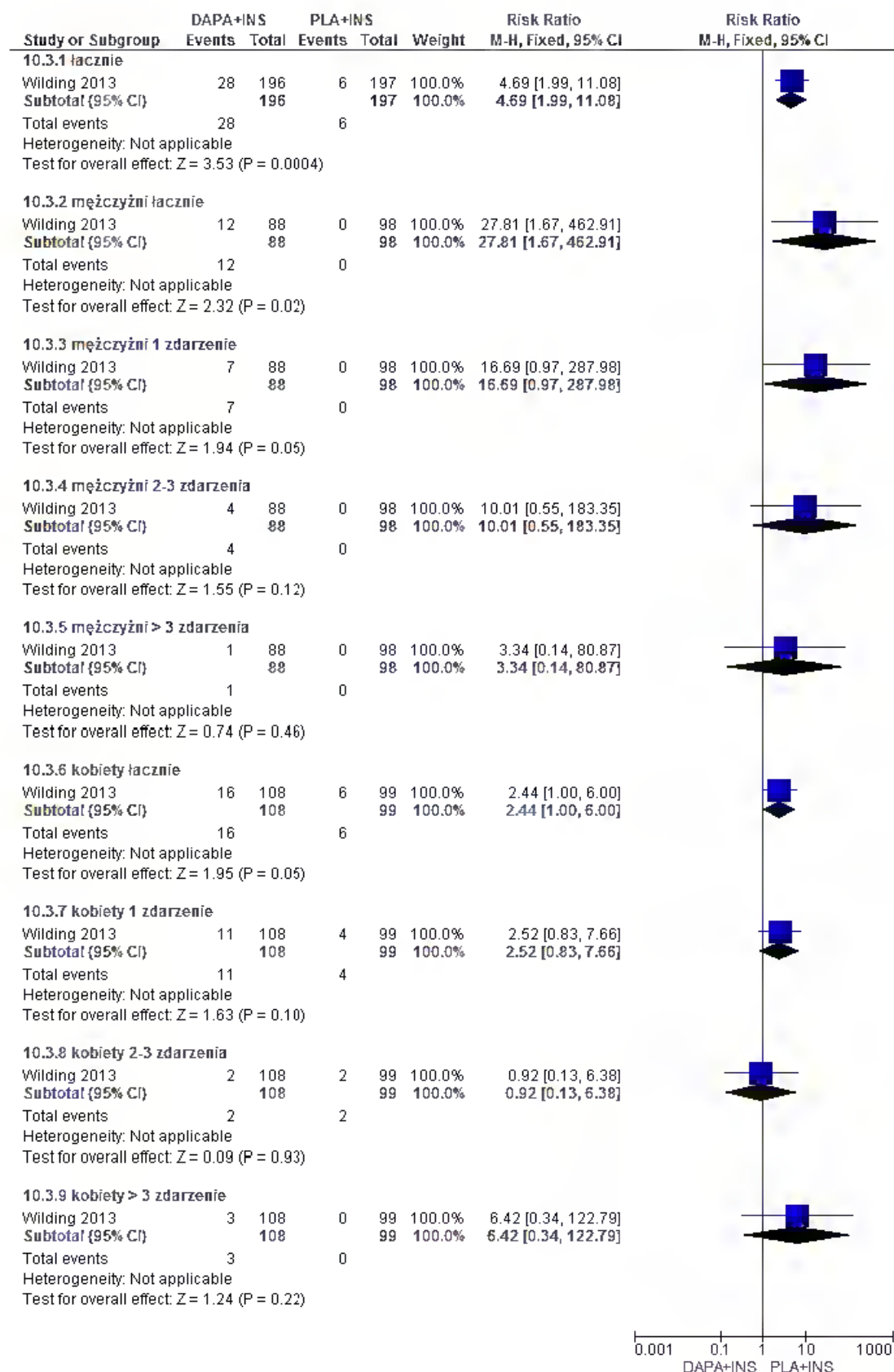
Ryc. 61. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - hipoglikemia po 104 tyg. obserwacji (RR).



**Ryc. 62. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - hipoglikemia po 104 tyg. obserwacji (RD).**

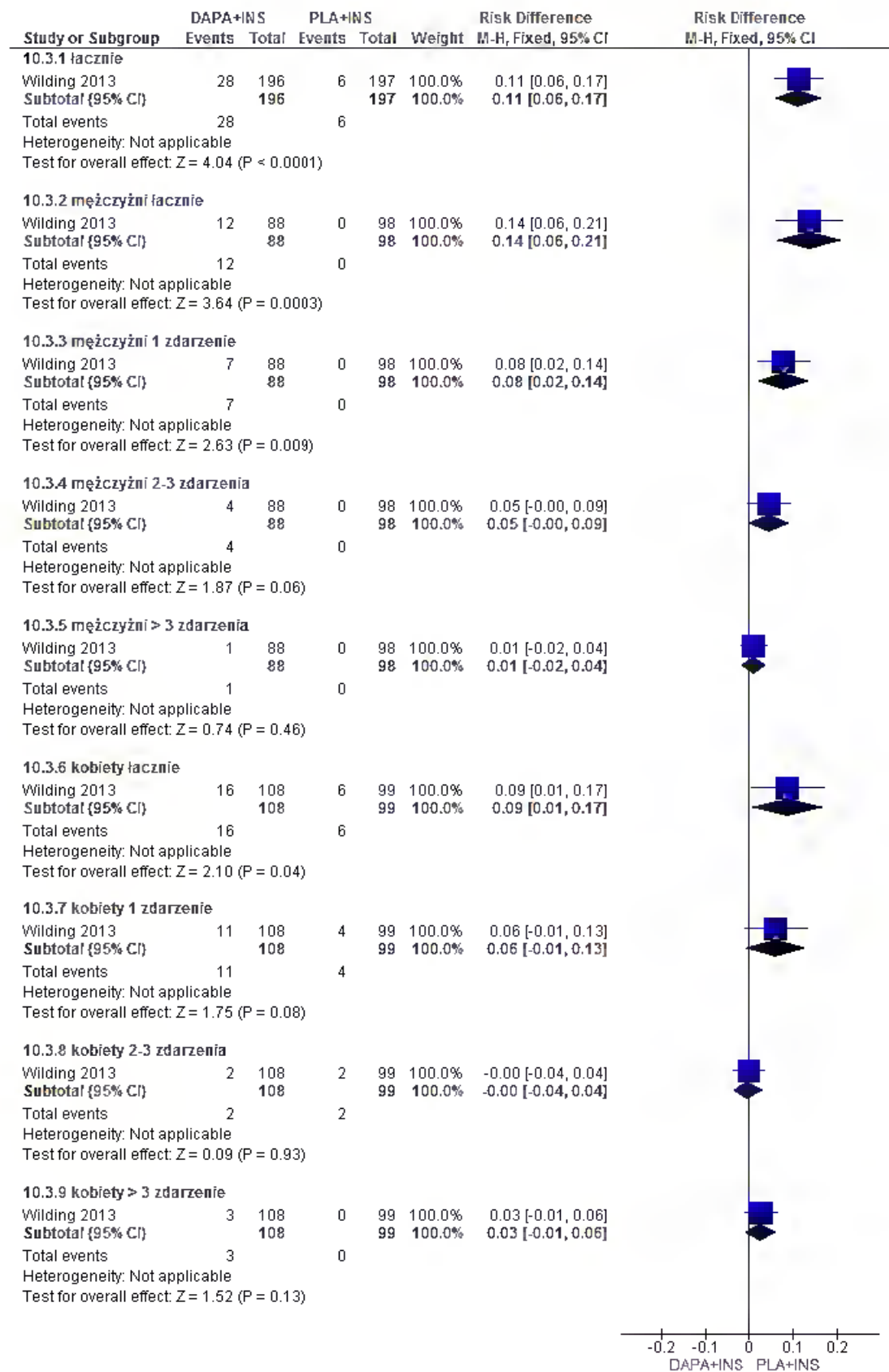


Ryc. 63. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane sugerujące infekcje narządów płciowych po 104 tyg. obserwacji (RR).

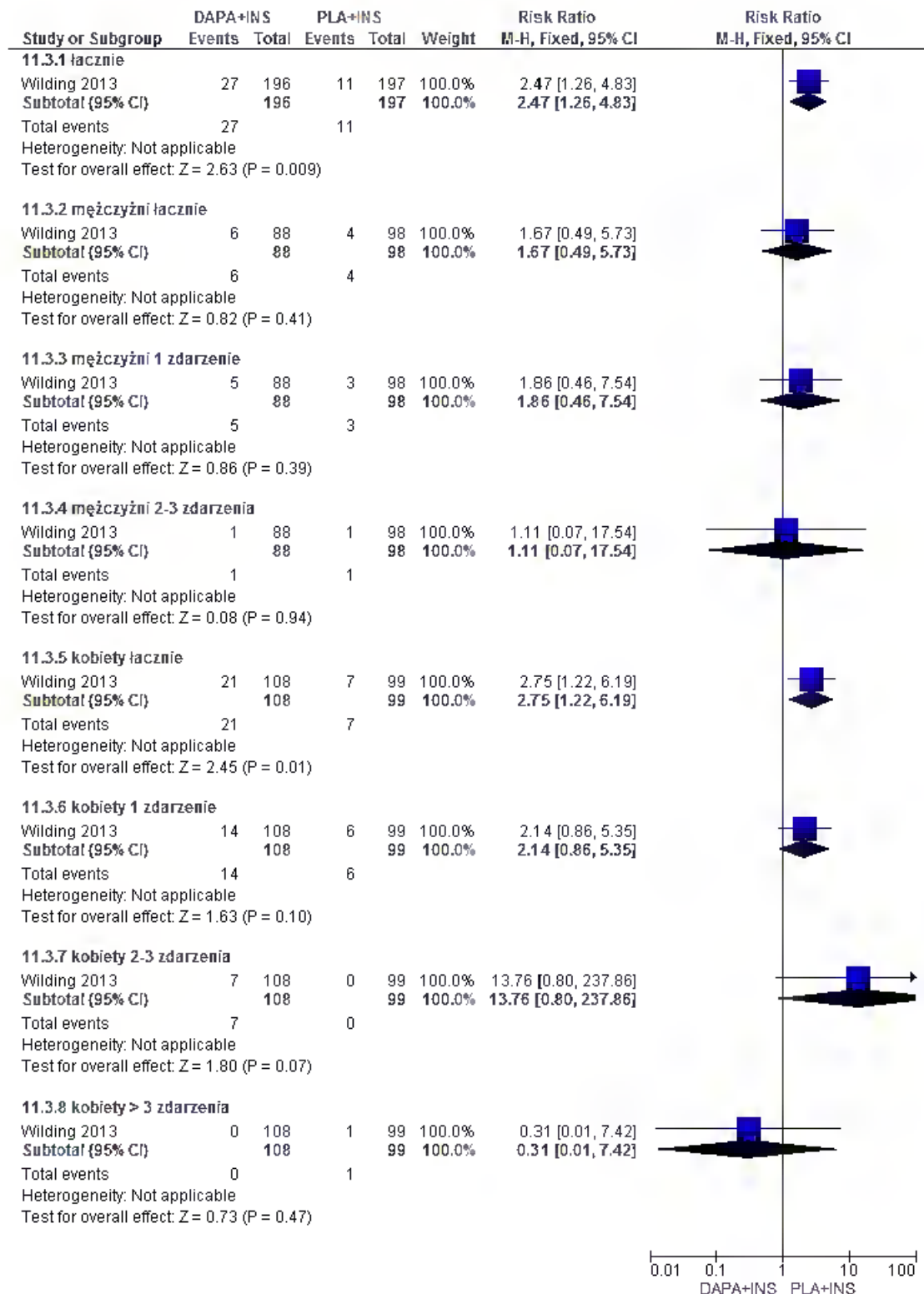




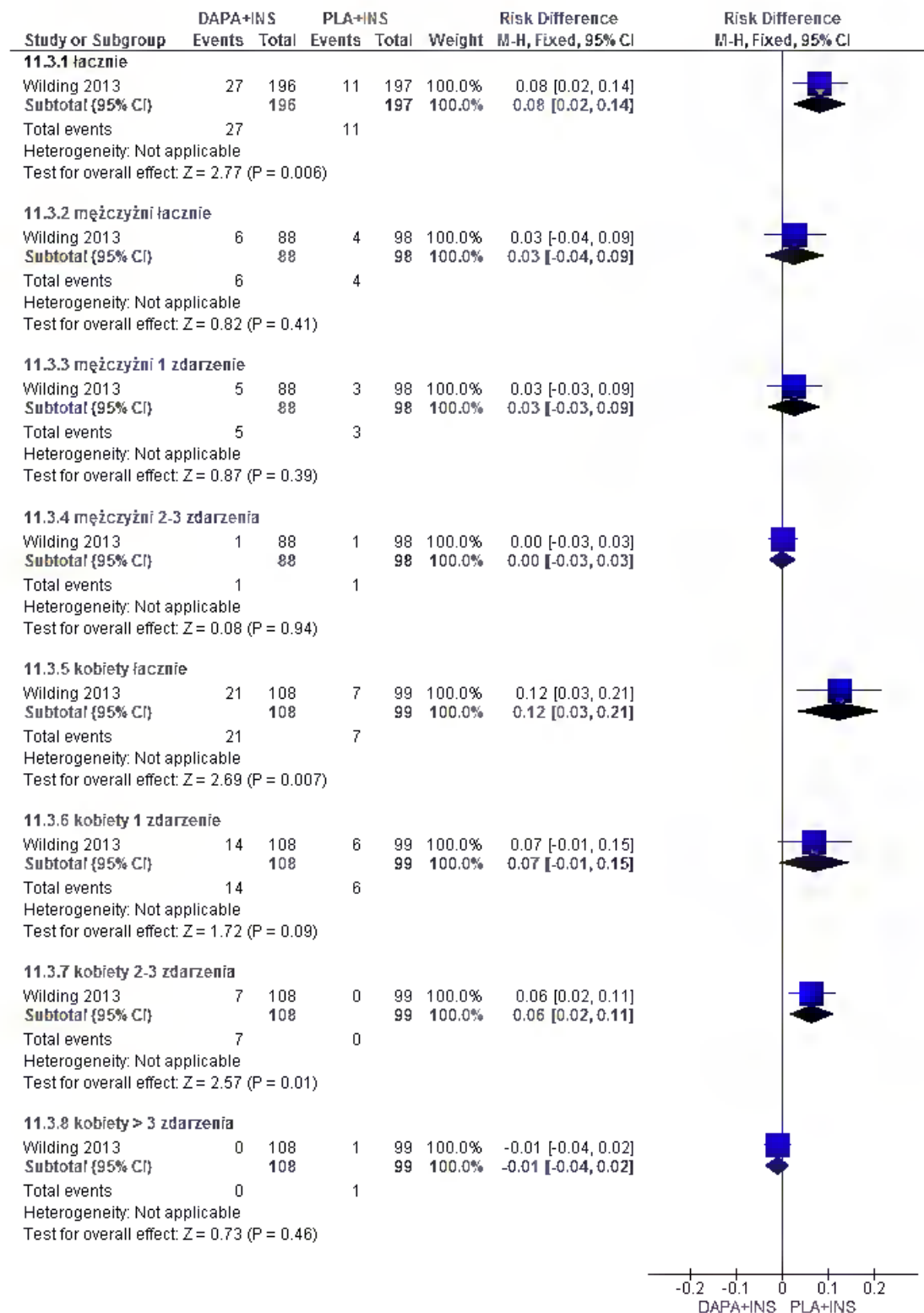
**Ryc. 64. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane sugerujące infekcje narządów płciowych po 104 tyg. obserwacji (RD).**



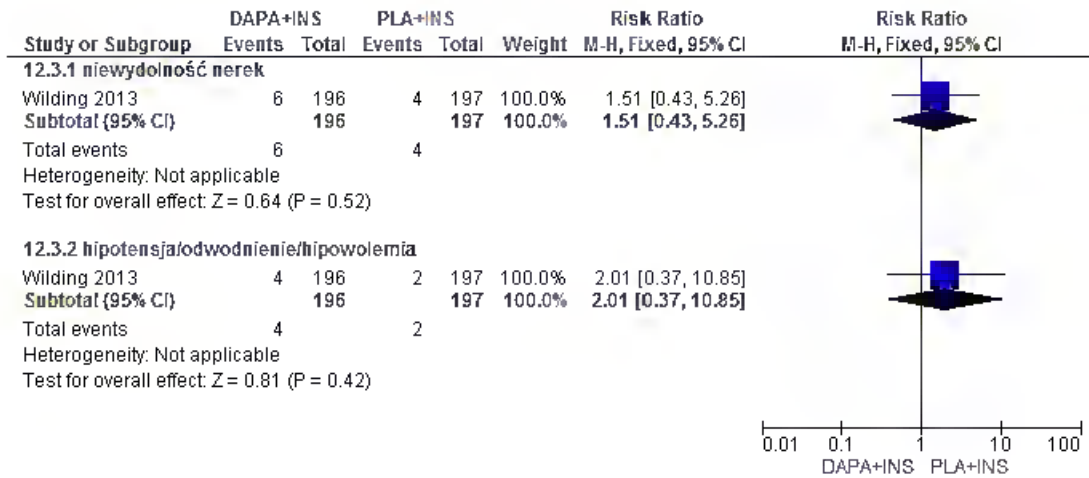
Ryc. 65. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane sugerujące infekcje dróg moczowych po 104 tyg. obserwacji (RR).



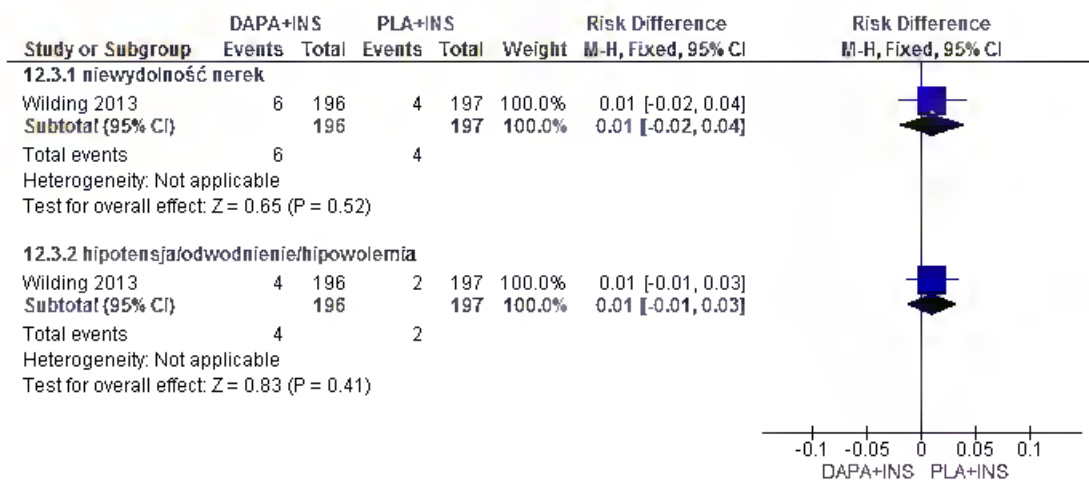
**Ryc. 66. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane sugerujące infekcje dróg moczowych po 104 tyg. obserwacji (RD).**



Ryc. 67. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - inne zdarzenia niepożądane będące przedmiotem szczególnego zainteresowania po 104 tyg. obserwacji (RR).



Ryc. 68. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - inne zdarzenia niepożądane będące przedmiotem szczególnego zainteresowania po 104 tyg. obserwacji (RD).



## 11.8 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ<sup>4</sup>

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.3	szczegółowy opis w <i>Analizie Problemu Decyzyjnego</i> (rozdz. 2.6)
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.4	Szczegółowy opis w <i>Analizie Problemu Decyzyjnego</i> (rozdz. 4.1, 6)
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3.3	tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1, 2.2	tak
	metodyki badań?	3.1	tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	4.2.1, 4.2.4	tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2.1	tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalną,	5, 6	tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	11.3	tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2, 11.4	tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej	4.2.1	tak

	<p>wykazanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,</li> <li>- równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,</li> <li>- wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,</li> </ul>		
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.1	wskazano, że badania były randomizowane
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	wskazano liczebność i dawkowanie w grupach interwencji i komparatora
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6	tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	6	tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego w e wnioskowanym wskazaniu?	-	nie dotyczy
	<b>Ogólne adnotacje</b>		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne w wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiające go je jednoznacznie zidentyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	tak

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	19
Tab. 2. Liczebność populacji Polski i oszacowanie chorych z cukrzycą w kolejnych latach na podstawie danych GUS.....	21
Tab. 3. Szacowana liczebność populacji chorych z cukrzycą typu 2 w Polsce w kolejnych latach. <sup>10,11,12</sup> .....	22
Tab. 4. Populacja chorych z cukrzycą typu 2 (E.11 według ICD-10) na podstawie danych NFZ.....	22
Tab. 5. Przewidywana populacja chorych z cukrzycą typu 2 (E.11 według ICD-10) w kolejnych latach analizy.....	23
Tab. 6. Substancje czynne refundowane w Polsce w leczeniu cukrzycy (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r.).....	23
Tab. 7. Wysokość refundacji dapagliflozyny (Forxiga, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.).....	25
Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 18.08.2014 r.....	29
Tab. 9. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy EMBASE ( <i>Biomedical Answers</i> ); dane na dzień 18.08.2014 r.....	30
Tab. 10. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> do dnia 18.08.2014 r.....	31
Tab. 11. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> do dnia 18.08.2014 r.....	32
Tab. 12. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.....	36
Tab. 13. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych oraz wyniki.....	38
Tab. 14. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – badania randomizowane.....	48
Tab. 15. Wyjściowa całkowita dobową dawkę insuliny oraz dodatkowe doustne leki przeciwcukrzycowe w badaniach Wilding 2013 i Wilding 2009.....	50
Tab. 16. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – c.d.....	51
Tab. 17. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.....	52
Tab. 18. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych – badania pierwotne.....	53
Tab. 19. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych, cz. 1.....	57
Tab. 20. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych – cz. 2.....	58
Tab. 21. Zestawienie punktów końcowych.....	59
Tab. 22. Chorzy, którzy nie ukończyli badania, n (%)......	61
Tab. 23. DAPA vs GLA w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU – odsetek chorych, którzy ukończyli badanie.....	62
Tab. 24. DAPA+INS vs PLA+INS – odsetek chorych, którzy ukończyli badanie.....	62
Tab. 25. Ocena skuteczności DAPA+MET+SU vs PLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET+SU.....	67
Tab. 26. Ocena skuteczności DAPA+MET+SU vs PLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET+SU – odsetek chorych osiągających HbA <sub>1c</sub> < 7,0%.....	68

Tab. 27. Ocena skuteczności DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójkowej po nieskuteczności MET i SU - zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA <sub>1c</sub> , %) względem wartości początkowej. ....	69
Tab. 28. Ocena skuteczności DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójkowej po nieskuteczności MET i SU - odsetek chorych osiągających HbA <sub>1c</sub> < 7,0%.....	69
Tab. 29. Ocena skuteczności DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójkowej po nieskuteczności MET i SU - zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG, mmol/l) względem wartości początkowej.....	70
Tab. 30. Ocena skuteczności DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójkowej po nieskuteczności MET i SU - zmiana masy ciała (kg) względem wartości początkowej. ....	70
Tab. 31. Ocena skuteczności DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójkowej po nieskuteczności MET i SU - zmiana obwodu talii (cm) względem wartości początkowej.....	71
Tab. 32. Ocena skuteczności DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójkowej po nieskuteczności MET i SU - zmiana ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP, mmHg) względem wartości początkowej. ....	71
Tab. 33. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs - zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA <sub>1c</sub> , %) względem wartości początkowej.....	72
Tab. 34. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs - zmiana HbA <sub>1c</sub> (%) względem wartości początkowej; pacjenci przyjmujący insulinę w monoterapii (bez OADs).....	73
Tab. 35. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs - zmiana HbA <sub>1c</sub> (%) względem wartości początkowej; pacjenci przyjmujący insulinę w skojarzeniu z OADs. ....	74
Tab. 36. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs - zmiana HbA <sub>1c</sub> (%) względem wartości początkowej z wykluczeniem danych po zwiększeniu dawki insuliny. ....	74
Tab. 37. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs - odsetek chorych osiągających HbA <sub>1c</sub> < 7,0%.....	75
Tab. 38. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs - odsetek chorych osiągających redukcję HbA <sub>1c</sub> ≥ 0,5% względem wartości początkowej. ....	76
Tab. 39. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs - zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG) względem wartości początkowej.....	77
Tab. 40. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs - zmiana poziomu glukozy 2 godziny po posiłku (PPG, mg/dl) względem wartości początkowej.....	78
Tab. 41. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs - zmiana masy ciała (kg) względem wartości początkowej. ....	78
Tab. 42. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs - zmiana ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP, mmHg) względem wartości początkowej.....	79
Tab. 43. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs - zmiana ciśnienia tętniczego rozkurczowego (DBP, mmHg) względem wartości początkowej.....	81
Tab. 44. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs - zmiana częstości rytmu serca (uderzenia/min) względem wartości początkowej.....	82
Tab. 45. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs - odsetek chorych z hipotonią ortostatyczną.....	83
Tab. 46. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs - zmiana całkowitej dobowej dawki insuliny (TDDI, IU) względem wartości początkowej.....	84
Tab. 47. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs - odsetek chorych z redukcją TDDI ≥ 10% względem wartości początkowej.....	85



---

Tab. 48. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – odsetek chorych wymagających zwiększenia dawki insuliny.....	86
Tab. 49. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – odsetek chorych, którzy przerwali leczenie z powodu braku skuteczności terapii po 12 tyg. obserwacji.....	88
Tab. 50. Ocena bezpieczeństwa DAPA+MET+SU vs PLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET+SU – zdarzenia niepożądane po ██████ obserwacji.....	94
Tab. 51. Ocena bezpieczeństwa DAPA+MET+SU vs PLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET+SU – zdarzenia niepożądane po ██████ obserwacji.....	95
Tab. 52. Ocena bezpieczeństwa DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU – zdarzenia niepożądane po ██████ obserwacji.....	98
Tab. 53. Ocena bezpieczeństwa DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU – hipoglikemia po ██████ obserwacji.....	98
Tab. 54. Ocena bezpieczeństwa DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU - zdarzenia niepożądane występujące z częstością ≥ 2% w którymkolwiek ramieniu badania po ██████ obserwacji.....	99
Tab. 55. Ocena bezpieczeństwa DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU – zdarzenia niepożądane ogółem po ██████ obserwacji.....	101
Tab. 56. Ocena bezpieczeństwa DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU – hipoglikemia po ██████ obserwacji.....	102
Tab. 57. Analiza bezpieczeństwa DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU – zdarzenia niepożądane występujące z częstością ≥ 2% w którymkolwiek ramieniu badania po ██████ obserwacji.....	102
Tab. 58. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs po nieskuteczności INS. Zdarzenia niepożądane po 12 tyg.....	105
Tab. 59. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs po nieskuteczności INS. Zdarzenia niepożądane po 48 tyg. obserwacji.....	108
Tab. 60. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs po nieskuteczności INS. Zdarzenia niepożądane po 104 tyg.....	112
Tab. 61. Arkusz oceny badania wg Jadad.....	134
Tab. 62. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.....	145
Tab. 63. Strategia wyszukiwania publikacji do porównania pośredniego w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 18.08.2014 r.....	149
Tab. 64. Strategia wyszukiwania publikacji do porównania pośredniego w systemie bazy EMBASE ( <i>Biomedical Answers</i> ); dane na dzień 18.08.2014 r.....	150
Tab. 65. Strategia wyszukiwania publikacji do porównania pośredniego w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> do dnia 18.08.2014 r.....	151

## Spis rycin

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dapagliflozyny (diagram QUOROM <sup>24</sup> /PRISMA <sup>25</sup> ).....	45
Ryc. 2. DAPA+INS vs PLA+INS – odsetek chorych, którzy ukończyli badanie (RR).....	63
Ryc. 3. DAPA+INS vs PLA+INS – odsetek chorych, którzy ukończyli badanie (RD).....	64
Ryc. 4. Schemat porównania pośredniego dapagliflozyny z insuliną glargine w terapii trójkowej po nieskuteczności MET + SU.....	65
Ryc. 5. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – zmiana HbA1c (%) względem wartości początkowej (WMD).....	73
Ryc. 6. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – zmiana HbA1c (%) względem wartości początkowej; pacjenci przyjmujący insulinę w monoterapii (bez OADs) (WMD).....	73
Ryc. 7. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – zmiana HbA1c (%) względem wartości początkowej; pacjenci przyjmujący insulinę w skojarzeniu z OADs (WMD).....	74
Ryc. 8. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – zmiana HbA1c (%) względem wartości początkowej z wykluczeniem danych po zwiększeniu dawki insuliny (WMD).....	74
Ryc. 9. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – odsetek chorych osiagających HbA1c <7,0% (RR).....	75
Ryc. 10. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – odsetek chorych osiagających HbA1c <7,0% (RD).....	75
Ryc. 11. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – odsetek chorych osiagających redukcję HbA1c ≥ 0,5% względem wartości początkowej (RR).....	76
Ryc. 12. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – odsetek chorych osiagających spadek HbA1c ≥ 0,5% względem wartości początkowej (RD).....	76
Ryc. 13. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG) względem wartości początkowej (WMD).....	77
Ryc. 14. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – zmiana poziomu glukozy 2 godziny po posiłku (PPG, mg/dl) względem wartości początkowej (WMD).....	78
Ryc. 15. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – zmiana masy ciała (kg) względem wartości początkowej (WMD).....	79
Ryc. 16. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – zmiana ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP, mmHg) względem wartości początkowej (WMD).....	80
Ryc. 17. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – zmiana ciśnienia tętniczego rozkurczowego (DBP, mmHg) względem wartości początkowej (WMD).....	81
Ryc. 18. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – zmiana częstości rytmu serca (uderzenia/min) względem wartości początkowej (WMD).....	82
Ryc. 19. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – odsetek chorych z hipotonią ortostatyczną (RR).....	83
Ryc. 20. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – odsetek chorych z hipotonią ortostatyczną (RD).....	83
Ryc. 21. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – zmiana całkowitej dobowej dawki insuliny (, TDDI, IU) od wartości początkowej (WMD).....	84
Ryc. 22. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – odsetek chorych z redukcją TDDI ≥ 10% od wartości początkowej (RR).....	85

---

Ryc. 23. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – odsetek chorych z redukcją TDDI $\geq$ 10% od wartości początkowej (RD).....	86
Ryc. 24. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – odsetek chorych wymagających zwiększenia dawki insuliny (RR).....	87
Ryc. 25. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – odsetek chorych wymagających zwiększenia dawki insuliny (RD).....	87
Ryc. 26. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – odsetek chorych, którzy przegrali leczenie z powodu braku skuteczności terapii po 12 tyg. obserwacji (RR).....	88
Ryc. 27. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – odsetek chorych, którzy przegrali leczenie z powodu braku skuteczności terapii po 12 tyg. obserwacji (RD).....	89
Ryc. 28. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań włączonych do porównania pośredniego (diagram QUOROM <sup>24</sup> /PRISMA <sup>25</sup> ).....	152
Ryc. 29. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane ogółem po 12 tyg. obserwacji (RR).....	153
Ryc. 30. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane ogółem po 12 tyg. obserwacji (RD).....	154
Ryc. 31. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS – zdarzenia niepożądane występujące z częstością > 5% w co najmniej jednym ramieniu badania po 12 tyg. obserwacji, cz. 1 (RR).....	155
Ryc. 32. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane występujące z częstością > 5% w co najmniej jednym ramieniu badania po 12 tyg. obserwacji, cz. 1 (RD).....	156
Ryc. 33. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane występujące z częstością > 5% w co najmniej jednym ramieniu badania po 12 tyg. obserwacji, cz. 2 (RR).....	157
Ryc. 34. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane występujące z częstością > 5% w co najmniej jednym ramieniu badania po 12 tyg. obserwacji, cz. 2 (RD).....	158
Ryc. 35. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - inne zdarzenia niepożądane będące przedmiotem szczególnego zainteresowania po 12 tyg. obserwacji (RR).....	159
Ryc. 36. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - inne zdarzenia niepożądane będące przedmiotem szczególnego zainteresowania po 12 tyg. obserwacji (RD).....	159
Ryc. 37. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - hipoglikemia po 12 tyg. obserwacji (RR).....	160
Ryc. 38. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - hipoglikemia po 12 tyg. obserwacji (RD).....	160
Ryc. 39. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane ogółem po 48 tyg. obserwacji (RR).....	161
Ryc. 40. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane ogółem po 48 tyg. obserwacji (RD).....	162
Ryc. 41. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS – zdarzenia niepożądane występujące z częstością > 5% w co najmniej jednym ramieniu badania po 48 tyg. obserwacji, cz. 1 (RR).....	163

---

Ryc. 42. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane występujące z częstością > 5% w co najmniej jednym ramieniu badania po 48 tyg. obserwacji, cz. 1 (RD).	164
Ryc. 43. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane występujące z częstością > 5% w co najmniej jednym ramieniu badania po 48 tyg. obserwacji, cz. 2 (RR).	165
Ryc. 44. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane występujące z częstością > 5% w co najmniej jednym ramieniu badania po 48 tyg. obserwacji, cz. 2 (RD).	166
Ryc. 45. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - hipoglikemia po 48 tyg. obserwacji (RR).	167
Ryc. 46. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - hipoglikemia po 48 tyg. obserwacji (RD).	168
Ryc. 47. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane sugerujące infekcje narządów płciowych po 48 tyg. obserwacji (RR).	169
Ryc. 48. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane sugerujące infekcje narządów płciowych po 48 tyg. obserwacji (RD).	170
Ryc. 49. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane sugerujące infekcje dróg moczowych po 48 tyg. obserwacji (RR).	171
Ryc. 50. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane sugerujące infekcje dróg moczowych po 48 tyg. obserwacji (RD).	172
Ryc. 51. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - inne zdarzenia niepożądane będące przedmiotem szczególnego zainteresowania po 48 tyg. obserwacji (RR).	173
Ryc. 52. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - inne zdarzenia niepożądane będące przedmiotem szczególnego zainteresowania po 48 tyg. obserwacji (RD).	173
Ryc. 53. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane ogółem po 104 tyg. obserwacji (RR).	174
Ryc. 54. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane ogółem po 104 tyg. obserwacji (RD).	175
Ryc. 55. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane występujące z częstością > 5% w co najmniej jednym ramieniu badania po 104 tyg. obserwacji, cz. 1 (RR).	176
Ryc. 56. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane występujące z częstością > 5% w co najmniej jednym ramieniu badania po 104 tyg. obserwacji, cz. 1 (RD).	177
Ryc. 57. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane występujące z częstością > 5% w co najmniej jednym ramieniu badania po 104 tyg. obserwacji, cz. 2 (RR).	178
Ryc. 58. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane występujące z częstością > 5% w co najmniej jednym ramieniu badania po 104 tyg. obserwacji, cz. 2 (RD).	179
Ryc. 59. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane występujące z częstością > 5% w co najmniej jednym ramieniu badania po 104 tyg. obserwacji, cz. 3 (RR).	180

Ryc. 60. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane występujące z częstością > 5% w co najmniej jednym ramieniu badania po 104 tyg. obserwacji, cz. 3 (RD). .....	181
Ryc. 61. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - hipoglikemia po 104 tyg. obserwacji (RR). .....	182
Ryc. 62. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - hipoglikemia po 104 tyg. obserwacji (RD). .....	183
Ryc. 63. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane sugerujące infekcje narządów płciowych po 104 tyg. obserwacji (RR). .....	184
Ryc. 64. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane sugerujące infekcje narządów płciowych po 104 tyg. obserwacji (RD). .....	185
Ryc. 65. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane sugerujące infekcje dróg moczowych po 104 tyg. obserwacji (RR). .....	186
Ryc. 66. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - zdarzenia niepożądane sugerujące infekcje dróg moczowych po 104 tyg. obserwacji (RD). .....	187
Ryc. 67. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - inne zdarzenia niepożądane będące przedmiotem szczególnego zainteresowania po 104 tyg. obserwacji (RR). .....	188
Ryc. 68. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS vs PLA+INS po nieskuteczności INS - inne zdarzenia niepożądane będące przedmiotem szczególnego zainteresowania po 104 tyg. obserwacji (RD). .....	188

---

## Piśmiennictwo

---

- <sup>1</sup> European Medicines Agency (EMA). Charakterystyka Produktu Leczniczego: Forxiga®. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002322/WC500136026.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf) [stan na 15.07.2014 r.].
- <sup>2</sup> ██████████ Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, październik 2014.
- <sup>3</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl) [dostęp 15.07.2014 r.].
- <sup>4</sup> 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- <sup>5</sup> International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas Update 2013. Sixth edition. [http://www.idf.org/sites/default/files/EN\\_6E\\_Atlas\\_Full\\_0.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf) [stan na 15.07.2014 r.].
- <sup>6</sup> Filipek B. Postępy w farmakoterapii cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego w cukrzycy. *Farm Pol* 2009;65(6):425-38. [http://www.ptfarm.pl/pub/File/FP/6\\_2009/10\\_postepy%20w%20farmakoterapii%20cukrzycy%20typu%202.pdf](http://www.ptfarm.pl/pub/File/FP/6_2009/10_postepy%20w%20farmakoterapii%20cukrzycy%20typu%202.pdf) [stan na 15.07.2014 r.].
- <sup>7</sup> Gębska-Kuczerowska A, Wysocki MJ, Gajewska M, Gorynski P. Wybrane dane epidemiologiczne i chorobowość szpitalna z powodu cukrzycy w Polsce w latach 2005-2009, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego-PZH, Warszawa 27.09.2011 za International Diabetes Federation.: <http://www.idf.org> (6.11.2010).
- <sup>8</sup> Grzeszczak W. Patogeneza i leczenie chorych na cukrzycę typu 2. Co nowego opublikowano na ten temat w pierwszej połowie 2010 roku? *Choroby Serca i Naczyń* 2010, tom 7, nr 3, 118-25.
- <sup>9</sup> Nowakowski A. Epidemiologia cukrzycy. *Diabetologia Praktyczna* 2002, tom 3, nr 4, 181-185.
- <sup>10</sup> Główny Urząd Statystyczny, Stan Zdrowia Ludności Polski w 2009 roku, Warszawa 2011. [http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/ZO\\_stan\\_zdrowia\\_2009.pdf](http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/ZO_stan_zdrowia_2009.pdf) [stan na 15.07.2014 r.]
- <sup>11</sup> Główny Urząd Statystyczny. Prognoza ludności na lata 2008-2035. [http://old.stat.gov.pl/gus/5840\\_5744\\_PLK\\_HTML.htm](http://old.stat.gov.pl/gus/5840_5744_PLK_HTML.htm) [stan na 15.07.2014 r.].
- <sup>12</sup> Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małecki M. The Polish Diabetes Registry for Adults — a pilot study. *Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce — program pilotażowy*. *Diabetologia Kliniczna* 2012;1(1):3-11.
- <sup>13</sup> AOTM. Wniosek o objęcie refundacją leku Galvus (wildagliptyna) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna, październik 2013.

[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/254/AWA/254\\_AWA\\_OT\\_4350\\_20\\_Galvus\\_cukrzyca\\_typu\\_2\\_2013.10.24.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/254/AWA/254_AWA_OT_4350_20_Galvus_cukrzyca_typu_2_2013.10.24.pdf) [dostęp 15.07.2014 r.]

<sup>14</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Oceny Technologii Medycznych. 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. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4350-1/2013. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/014/AWA/014\\_AWA\\_OT\\_4350\\_1\\_LANTUS\\_2013.03.07.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/AWA/014_AWA_OT_4350_1_LANTUS_2013.03.07.pdf) [stan na 15.07.2014 r.].

<sup>15</sup> Koalicja na rzecz walki z cukrzycą. Niebieska Księga Cukrzycy. Warszawa, 21 listopada 2013. [www.prawapacjenta.eu/var/media/File/Raport\\_Niebieska\\_ksiega\\_cukrzycy\\_21.11.2013.pdf](http://www.prawapacjenta.eu/var/media/File/Raport_Niebieska_ksiega_cukrzycy_21.11.2013.pdf) [dostęp 17.07.2014 r.].

<sup>16</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r.

<sup>17</sup> Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2014. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. [http://www.cukrzyca.info.pl/aktualnosci/zalecenia\\_kliniczne\\_dotyczace\\_postepowania\\_u\\_chorych\\_na\\_cukrzyce\\_2014\\_stanowisko\\_polskiego\\_towarzystwa\\_diabetologicznego](http://www.cukrzyca.info.pl/aktualnosci/zalecenia_kliniczne_dotyczace_postepowania_u_chorych_na_cukrzyce_2014_stanowisko_polskiego_towarzystwa_diabetologicznego) [stan na 16.07.2014 r.].

<sup>18</sup> Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011). Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format. <http://www.cochrane.org/handbook/box-64b-cochrane-highly-sensitive-search-strategy-identifying-randomized-trials-medline-sen> [dostęp 18.08.2014 r.].

<sup>19</sup> U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health [http://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed\\_subsets/sysreviews\\_strategy.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_strategy.html) [dostęp 18.08.2014 r.].

<sup>20</sup> Clinical Evidence (BMJ). <http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665076.html> [dostęp 18.08.2014 r.].

<sup>21</sup> Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.

<sup>22</sup> Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration 2008.

<sup>23</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50(6):683-91.

<sup>24</sup> Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet 1999; 354:1896-900.

<sup>25</sup> Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Medicine 2009; 6(7): e1000097.

<sup>26</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją leku Lantus, Insulinum glargine, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml: 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy Opti-Pen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717 oraz 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555, we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz zHbA1c ≥ 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat. Marzec 2013 r.

[http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/014/REK/RP\\_32\\_2013\\_Lantus\\_06.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/REK/RP_32_2013_Lantus_06.pdf) [stan na 16.07.2014 r.].

<sup>27</sup> Raport HTA przygotowany dla National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Single Technology Appraisal (STA) Submission. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes Prepared by Novo Nordisk Ltd 5th October 2009.

<http://www.nice.org.uk/guidance/ta203/resources/novo-nordisk2> [dostęp 21.08.2014 r.].

<sup>28</sup> U.S. Food and Drug Administration. FDA Briefing Document. NDA 202293. Dapagliflozin tablets, 5 and 10 mg. Sponsor: Bristol-Myers Squibb. Advisory Committee Meeting, July 19, 2011.

<http://www.fda.gov/downloads/Adviso...rugsAdvisoryCommittee/UCM262994.pdf> [dostęp 28.08.2014 r.].

<sup>29</sup> U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. APPLICATION NUMBER: 202293Orig1s000. Summary Review.

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/202293Orig1s000SumR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/202293Orig1s000SumR.pdf) [dostęp 10.10.2014r.].

<sup>30</sup> U.S. Food and Drug Administration.

<http://www.fda.gov/news-events/newsroom/press-announcements/ucm380829.htm> [dostęp 10.10.2014r.].

<sup>31</sup> European Medicines Agency (EMA).

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002322/WC500136025.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002322/WC500136025.pdf) [dostęp: 10.10.2014 r.]

<sup>32</sup> European Medicines Agency (EMA). <http://www.ema.europa.eu/> [dostęp: 28.08.2014 r.]



<sup>33</sup> Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). <http://www.urpl.gov.pl/> [dostęp 28.08.2014 r.].

<sup>34</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją leku Lantus, Insulinum glargine, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml: 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy Opti-Pen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717 oraz 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555, we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz zHbA1c $\geq$ 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat. Marzec 2013 r.  
[http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/014/REK/RP\\_32\\_2013\\_Lantus\\_06.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/REK/RP_32_2013_Lantus_06.pdf) [stan na 16.07.2014 r.].

<sup>35</sup> MacMahon S., Peto R., Cutler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765–774.

<sup>36</sup> Collins R., Peto R., MacMahon S. i wsp. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Cz. 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827–838.

<sup>37</sup> Bodegard J, Sundström J, Svennblad B, Östgren CJ, Nilsson PM, Johansson G. Changes in body mass index following newly diagnosed type 2 diabetes and risk of cardiovascular mortality: a cohort study of 8486 primary-care patients. *Diabetes Metab.* 2013 Sep;39(4):306-13.

<sup>38</sup> The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145-54.

<sup>39</sup> Garca-Estévez DA1, Araújo-Vilar D, Saavedra-González A, Fiestras-Janeiro G, Cabezas-Cerrato J. Analysis of the relationship between body mass index, insulin resistance, and beta-cell function: a cross-sectional study using the minimal model. *Metabolism.* 2004 Nov;53(11):1462-6.

<sup>40</sup> Glogner S, Rosengren A, Olsson M, Gudbjörnsdottir S, Svensson AM, Lind M. The association between BMI and hospitalization for heart failure in 83 021 persons with Type 2 diabetes: a population-based study from the Swedish National Diabetes Registry. *Diabet Med.* 2014 May;31(5):586-94.

<sup>41</sup> Grandy S, Hashemi M, Langkilde AM, Parikh S, Sjöström CD. Changes in weight loss-related quality of life among type 2 diabetes mellitus patients treated with dapagliflozin. *Diabetes Obes Metab.* 2014 Jul;16(7):645-50.

<sup>42</sup> Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S; for the Dapagliflozin 006 Study Group. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab.* 2013 Aug 1. doi: 10.1111/dom.12187.

<sup>43</sup> Cummins E, Scott N, Rothnie K, Waugh N, Fraser C, Philip S, Brazzelli M. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. Aberdeen HTA Group, Institute of Applied Health Sciences, University of Aberdeen, 2012.

<sup>44</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). <http://www.fda.gov/> [dostęp: 28.08.2014 r.].

<sup>45</sup> Scottish Medicines Consortium (SMC). <https://www.scottishmedicines.org.uk> [stan na 16.07.2014 r.].

<sup>46</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <http://www.nice.org.uk/> [stan na 16.07.2014 r.].

<sup>47</sup> Haute Autorité de Santé (HAS). [www.has-sante.fr/](http://www.has-sante.fr/) [stan na 16.07.2014 r.].

<sup>48</sup> Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product> [stan na 16.07.2014 r.].