



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Forxiga (dapagliflozyna)
we wskazaniu: leczenie pacjentów
z cukrzycą typu 2**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-42/2014

Data ukończenia: styczeń 2015 r.

Wykaz skrótów

AACE	American Association of Clinical Endocrinologist
ADA	Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. <i>American Diabetes Association</i>)
Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
CDA	Canadian Diabetes Association
CENTRAL	Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a (ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CUR	Iloraz kosztu i efektu (ang. <i>cost utility ratio</i>)
DDD	Zdefiniowana dawka dobową
DPP-4	Inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV
EASD	Europejskie Towarzystwo Badań nad Cukrzycą (ang. <i>European Association of Study of Diabetes</i>)
EBM	Medycyna Oparta na Dowodach Naukowych (ang. ang. <i>Evidence Based Medicine</i>)
EC	Komisja Europejska (ang. <i>European Commission</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMBASE	Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych (ang. <i>Excerpta Medica Database</i>)
EPAR	Europejski Publiczny Raport Oceniający (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia EuroQol, złożony z 5 domen (ang. <i>EuroQOL five dimensions questionnaire</i>)
FDA	Amerykańska Agencja Żywności i Leków (<i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FPG	Poziom glukozy na czczo (ang. <i>fasting plasma glucose</i>)
GLP-1	Agoniści peptydu glukagonopodobnego typu 1
GMMMG	Greater Manchester Medicines Management Group
HbA1c	Hemoglobina glikowana
HOMA	Pomiar insulinooporności metodą oceny homeostazy (ang. <i>Homeostatic Model Assessment</i>)
HOMA-β	Ocena modelu homeostazy (HOMA) czynności komórek β trzustki
HOMA-IR	Współczynnik insulinooporności (mmol/L x μU/ml) = stężenie glukozy na czczo (mmol/L) x stężenie insuliny na czczo (μU/ml)/22,5
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IDF	Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (ang. <i>International Diabetes Federation</i>)
IGT	Upośledzona tolerancja glukozy (ang. <i>Impaired Glucosed Tolerance</i>)
IS	Wynik (różnica) istotny statystycznie
LADA	Utajona cukrzyca autoimmunologiczna dorosłych (ang. <i>Latent Autoimmune Diabetes in Adults</i>).
m.ż.	Miesiąc życia
MEDLINE	Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych (ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>)
MESH	Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych (ang. <i>Medical Subject Headings</i>)
MET	Metformina
MODY	Cukrzyca typu 2 występująca u osób młodych (ang. <i>Maturity Onset Diabetes of the Young</i>)
MTRAC	Midlands Therapeutics Review & Advisory Committee
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NNT	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego, niekorzystnego wyn. ku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny w określonym czasie (ang. <i>Number Needed to Treat</i>)

NOS	Kwestionariusz oceny badań nierandomizowanych (ang. <i>Newcastle-Ottawa Scale</i>)
NPH	Insuliny o średnio długim czasie działania (ang. <i>Neutral Protamine Hagedorn</i>)
OAD	Doustne leki przeciwcukrzycowe i/lub analogi GLP
OR	Iloraz szans (ang. <i>Odds Ratio</i>)
p	Poziom istotności statystycznej
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PICO	Populacja, interwencja wnioskowana, komparator (technologia opcjonalna), wynik zdrowotny (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PLA	Placebo
PP	Analiza <i>per protocol</i>
PPARγ	Receptory aktywowane przez proliferatory peroksyosomów (ang. <i>peroxisome proliferator-activated receptor gamma</i>)
PPG	Poziom glukozy mierzony po posiłku
PSM/SU	Pochodne sulfonylomocznika
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
RACGP	Royal Australian College of General Practitioners
RB	Korzyść względna (ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>Randomized Clinical Trial</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RRR	Względna redukcja odsetka (ang. <i>Relative Rate Reduction</i>)
SAE	Ciężkie działanie niepożądane (ang. <i>Serious Adverse Event</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>Standard Error</i>)
SGLT-2	Inhibitory glukozowo-sodowego transportera 2
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SITA	Sitagliptyna
SMC	Scottish Medicines Consortium
SU	Sulfonylomocznik
TID	Dawkowanie trzy razy na dobę
TZD	Tiazolidynodion
UMHS	University of Michigan Health System
URLP	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLR	Wykaz Leków Refundowanych
WMD	Średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i>)
Wytuczne	„Wytuczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej
ZN	Zdarzenia niepożądane

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Astra Zeneca AB)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Astra Zeneca AB) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Astra Zeneca AB

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


Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	11
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	11
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	11
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	13
2.4. Problem zdrowotny.....	25
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	32
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	32
2.5.2. Status rejestracyjny	33
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	34
3. Ocena analizy klinicznej	34
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	34
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	34
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	43
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	44
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	49
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	49
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	49
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	49
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	51
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	55
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	57
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	57
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	64
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	74
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	78
4. Ocena analizy ekonomicznej	81
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	81
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	82
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	82
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	91
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	91
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	91
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	94
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	94
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	97
5. Ocena analizy wpływu na budżet	98
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	98
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	103

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	103
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	105
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	105
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	109
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	110
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	110
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	110
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	111
9.1. Rekomendacje kliniczne	111
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	113
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	115
11. Opinie ekspertów.....	117
12. Kluczowe informacje i wnioski	118
13. Źródła.....	118
14. Załączniki	126

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)	29.10.2014; MZ-PLR-4610-628/KB/14
Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:	
objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku X	
<input type="checkbox"/> podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku	
Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)	
<u>Lek:</u> Forxiga (dapagliflozyna), 10 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN: 5909990975884 <u>Wnioskowane wskazanie:</u> 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 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 kg/m ²	
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)	
X lek, dostępny w aptece na receptę: <input type="checkbox"/> w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń X we wskazaniu określonym stanem klinicznym <input type="checkbox"/> lek stosowany w ramach programu lekowego <input type="checkbox"/> lek stosowany w ramach chemioterapii: <input type="checkbox"/> w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń <input type="checkbox"/> we wskazaniu określonym stanem klinicznym <input type="checkbox"/> lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione	
Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji): 30%	
Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem) 	
Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka? - TAK x NIE	
Analizy załączone do wniosku: X analiza kliniczna X analiza problemu decyzyjnego X analiza ekonomiczna X analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych X analiza racjonalizacyjna <input type="checkbox"/> inne:	

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca: Astra Zeneca AB

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

AstraZeneca AB, Szwecja

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Podmiot odpowiedzialny	Substancja czynna	Nazwa produktu leczniczego
BRISTOL-MYERS SQUIBB/ASTRAZENECA EEIG, WIELKA BRYTANIA	Dapagliflozinum	Forxiga

Zródło: Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej [dostęp: 15.12.2014].

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Podmiot odpowiedzialny	Substancja czynna	Nazwa produktu leczniczego
Pochodne sulfonilomocznika		
Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A.	Tolbutamidum	Diabetol
Pfizer Europe MA EEIG	Glipizidum	Glibenese GITS
Farmaceutyczna Spółdzielnia Prac Galena		Glipizide BP
Boehringer Ingelheim International GmbH	Gliquidonum	Glurenorm
Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa S.A.	Gliclazidum	Diabrezide
Forfarm Sp. z o.o.		Diaprel MR
InPharm Sp. z o.o.		Diaprel MR
Recipio Sp. z o.o.		Diaprel MR
Tramco Sp. z o.o.		Diaprel MR
Storkpharm Sp. z o.o.		Diaprel MR
Delfarma Sp. z o.o.		Diaprel MR
PharmaVitae Sp. z o.o. sp.k.		Diaprel MR
ICHEM Sp. z o.o.		Diaprel MR
InPharm Sp. z o.o.		Diaprel MR
L.Molteni & dei Elia Alitti Societa di Escercizio S.p.A.		Diabrezide
Generics [UK] Ltd.		Diagen
Les Laboratoires Servier		Diamicron 30 mg
Anpharm Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.		Diaprel MR
Les Laboratoires Servier		Diaprel MR
PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o.		Diazidan
Disphar International B.V.		Gliclabare
Krka, d.d., Novo mesto		Gliclada 30 mg
		Gliclada 60 mg
Woerwag Pharma GmbH & Co. KG		Gliclagamma MR
1A Pharma GmbH		Gliclazide – 1A Pharma
Gentian Generics Limited		Gliclazide Gentian Generics
Krka, d.d., Novo mesto		Gliclazide Krka
Gliclazide Lupin		STADA Arzneimittel AG
Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.		Glimatin SR
Egis Pharmaceuticals PLC		Gluctam MR 30 mg
		Gluctam MR 60 mg
Anpharm Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.	Glydium MR 30 mg	
	Glydium MR 60 mg	
Actavis Group PTC ehf.	Normodiab MR	
Sandoz GmbH	Salson	
SymPhar Sp. z o.o.	Symazide MR	

+pharma arzneimittel GmbH		Zeglidia
Biofarm Sp. z o.o.		Diaril 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg
Egis Pharmaceuticals PLC		Glemid 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 6 mg
Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.		Glibetic 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg
Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa S.A.		Glibezid 4
ICN Polfa Rzeszów S.A. Specifar S.A.		Glibezid 6
Woerwag Pharma GmbH & Co. KG		Glidiamid 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg
		Glimegamma 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 6 mg
		GlimeHexal 1
Sandoz GmbH		GlimeHexal 2
		GlimeHexal 3
		GlimeHexal 4
		GlimeHexal 6
		Glimepiride Accord
Accord Healthcare Ltd.		Glimepiride Accord
		Glimepiride Accord
		Glimepiride Accord
		GlimeHexal 1
		GlimeHexal 2
Sandoz GmbH		GlimeHexal 3
		GlimeHexal 4
		GlimeHexal 6
Accord Healthcare Ltd.	Glimepiridum	Glimepiride Accord 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg
Aurobindo Pharma (Malta) Limited		Glimepiride Aurobindo 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg
Sandoz GmbH		Glimesan 1
		Glimesan 2
1A Pharma GmbH		Glimesan 2
		Glimesan 2
Genexo Sp. z o.o.		Glipid 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg
Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy Galena		Glipizide BP
Polfarmex S.A.		Glitoprel 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg
Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.		Pemidal 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg
SymPhar Sp. z o.o.		Symglic 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 6 mg
Takeda Pharma A/S		Tandemact
Delfarma Sp. z o.o.		Amaryl 1, 2, 3, 4
InPharm Sp. z o.o.		Amaryl 1, 2, 3, 4
Storkpharm Sp. z o.o.		Amaryl 2, 4
Blau Farma Group Sp. Z o.o. - S.K.A.		Amaryl 2, 3, 4
Forfarm Sp. z o.o.		Amaryl 2, 4
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH		Amaryl 1, 2, 3, 4
Bioton S.A.		Avaron 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg
Metformina		
Bioton S.A.		Avamina
Sandoz GmbH		Etform 500
		Etform 850
Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.		Formetic
		Glucophage
Merck Sante s.a.s.		Glucophage XR
		Glucovance 1000/5
Actavis Group PTC ehf.		Insustim
Zentiva, a.s.		Langerin
		Metfogamma 500
Woerwag Pharma GmbH & Co. KG		Metfogamma 850
		Metfogamma 1000
		Metformax 500
		Metformax 850
		Metformax 1000
	Metformini hydrochloridum	Metformax SR 500
		Metformin Aurobindo
		Metformin Bluefish
		Metformin Galena
		Metformin USV
		Metformin Vitabalans
		Metformin-1A Pharma
		Metifor
		Metral
		Mylformet
		Normaglic
		Siofor 500
		Siofor 850

		Siofor 1000
Agoniści receptora GLP-1		
Bristol-Myers Squ bb/AstraZeneca EEIG	Eksenatyd	Bydureon
Novo Nordisk A/S		Byetta
Sanofi-Aventis Groupe	Liraglutyd	Victoza
		Lyxumia
Inhibitory DPP-4		
Merck Sharp & Dohme Ltd.	Sitagliptyna	Xelevia
		Tesavel
		Januvia
		Ristaben
	Sitagliptyna + metformina	Janumet
		Efficib
		Ristfor
		Velmetia
Boehringer Ingelheim Intern.	Linagliptyna	Trajenta
	Linagliptyna + metformina	Jentadueto
Novartis Europharm Ltd.	Wildagliptyna	Galvus
		Jalra
		Xiliarx
	Wildagliptyna + metformina	Zomarist
		Eucreas
Bristol-Myers Squ bb/AstraZeneca EEIG	Saksagliptyna + metformina	Komboglyze
	Saksagliptyna	Onglyza
Takeda Pharma A/S	Alogliptyna	Vipidia
	Alogliptyna + metformina	Vipdomet
	Alogliptyna + pioglitazon	Incresync
Inhibitory SGLT-2		
Janssen-Cilag International NV	Kanagliflozyna	Invokana
	Kanagliflozyna + metformina	Vokanamet
Bristol-Myers Squ bb/AstraZeneca EEIG	Dapagliflozyna	Forxiga
Boehringer Ingelheim Intern. GmbH	Empagliflozyna	Jardiance
Insulina		
Insulina NPH		
Bioton S.A.	Insulinum isophanum	Gensulin N
Eli Lilly Nederland B.V.		Humulin N
Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A.		Humulin N KwikPen
		Polhumina N
Novo Nordisk A/S		Insulatard
		Insulatard FlexPen
		Insulatard Innolet
		Insulatard Novolet
		Insulatard Penfill
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH		Insuman
Długo działające analogi insuliny		
Novo Nordisk A/S	Insulinum detemirum	Levemir
	Insulinum glargine	Lantus

Źródło: Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej [dostęp: 15.12.2014].

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 29.10.2014 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 28.10.2014 r., znak: MZ-PLR-4610-628/KB/14, z prośbą o przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) 10 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN: 5909990975884

Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz:

- [redacted] Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa - październik 2014.
- [redacted] Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza kliniczna. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa - październik 2014.
- [redacted] Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza ekonomiczna. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa - październik 2014.
- [redacted] Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa - październik 2014.
- [redacted] Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza racjonalizacyjna. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa - październik 2014.

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego nie spełniały wymagań określonych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym poinformowano MZ pismem z dnia 25.11.2014 r., znak: AOTM-OT-4350-42(11)/TT/2014. Pismem z dnia 25.11.2014, znak MZ-PLR-4610-628(2)/KB/14 Ministerstwo Zdrowia wezwało Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Następnie pismem z dnia 15.12.2014 r., znak: MZ-PLR-4610-628(3)/KB/14 Ministerstwo Zdrowia przekazało uzupełnienia do przedłożonych analiz, które zostały ostatecznie zweryfikowane przez analityków Agencji:

- [redacted] Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2. Uzupełnienie HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa - październik 2014.

Ostatecznie, zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 1. Niezgodności analiz wnioskodawcy z wymaganiami minimalnymi (wg Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych)

Rodzaj niezgodności	Uwagi / podjęte działania
w ramach analizy ekonomicznej	
Analiza wrażliwości nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej – nie przedstawiono wyników analizy wrażliwości dla wyników zestawienia kosztów i konsekwencji zdrowotnych (odrębnie) (§ 5. ust.9 pkt 3 Rozporządzenia)	Agencja podtrzymuje swoje stanowisko wyrażone w piśmie znak AOTM-OT-4350-42(11)/TT/2014.

- [Źródło: korespondencja MZ, korespondencja AOTM]

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

Wnioskowany produkt leczniczy Forxiga (dapagliflozyna) był już przedmiotem oceny Agencji. W 2013 roku Rada wydała negatywne stanowisko dotyczące finansowania wnioskowanej technologii. Szczegółowy opis opinii oraz rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii</p>	<p>Stanowisko RP nr 176/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r.</p> <p>Rekomendacja nr 110/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <u>niezasadne</u> objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Ograniczeniem analizy klinicznej w omawianym wskazaniu jest fakt, iż do bezpośredniego porównania dapagliflozyny z aktywnym komparatorem jako terapii dodanych do metforminy, przy braku kontroli glikemii w trakcie monoterapii metforminą, odnaleziono tylko jedno badanie kliniczne, w którym komparatorem była pochodna sulfonylomocznika – glipizyd (Nauck 2011, badanie typu <i>non-inferiority</i>). Mimo iż jest to wiarygodne badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, o odpowiedniej liczebności chorych i okresie obserwacji, które wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść terapii dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do pochodnej sulfonylomocznika i metforminy w odniesieniu do większości punktów końcowych, w tym zmiany zawartości hemoglobiny glikowanej HbA1c, hipoglikemii, to przedmiotowa terapia jest znacznie bardziej kosztowna niż w przypadku aktualnej praktyki klinicznej, a profil bezpieczeństwa nie został jeszcze dokładnie poznany (zaobserwowano, że znamiennie większe ryzyko w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą w odniesieniu do glipizydu i metforminy występuje w okresie 52 tygodni zarówno dla zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg płciowych, jak i moczowych). Ponadto niepokój budzi fakt, że w badaniach postmarketingowych sprawdzany jest potencjalny wzrost ryzyka nowotworów piersi, pęcherza moczowego i prostaty. Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Forxiga nie jest aktualnie finansowany w krajach UE i EFTA.</p> <p>Prezes Agencji <u>nie rekomenduje</u> objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna)</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym w skojarzeniu z metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.</p>

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Zestawienie stanowisk i rekomendacji AOTM dotyczących technologii alternatywnych przedstawiono w tabeli poniżej: [Źródło: www.aotm.gov.pl].

Tabela 3. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Inhibitory SGLT-2		
<p>Kanagliflozyna (Invokana) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których kanagliflozyna może być zastosowana:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w dwulekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 35 kg/m², • 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 35 kg/m². 	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 262/2014 z dnia 8 września 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Invokana (kanagliflozyna) Uzasadnienie: Wyniki badań klinicznych wysokiej jakości (m.in. CANTATA-D, CANTATA-SU, CANTATA -D2, CANTATA-MSU) dowodzą skuteczności kanagliflozyny lepszej lub nie gorszej od komparatorów, w odniesieniu do większości założonych punktów końcowych. (Jako komparatory dla kanagliflozyny uwzględniono pochodne sulfonilomocznika oraz inhibitory DPP-4 - w przypadku terapii dwulekowej oraz insuliny, inhibitory DPP-4, leki z grupy agonistów GLP-1- w przypadku terapii trójlekowej). Należy zaznaczyć, że żadne z badań nie objęło pacjentów z BMI \geq 35kg/m², a tylko w dwóch istniała możliwość wyodrębnienia subpopulacji z poziomem HbA1c \geq 8%, czyli populacji w pełni zgodnej z wnioskiem refundacyjnym. Skuteczności kanagliflozyny dowiodło także 8 randomizowanych badań eksperymentalnych, które pozwoliły na przeprowadzenie porównania pośredniego wnioskowanej technologii z insuliną glargine. W badaniach tych nie stwierdzono jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy kanagliflozyną w dawce 300 mg a insulinoterapią prostą. Produkt leczniczy Invokana został dopuszczony do obrotu niespełna rok temu (15 listopada 2013 r.) i wiedza na jego temat jest niepełna. Konieczne jest prowadzenie dalszych badań określających wpływ terapii inhibitorami SGLT-2 na długoterminowe wyniki leczenia, rozwój powikłań typowych dla cukrzycy oraz aspekty bezpieczeństwa. Trwają dwa duże randomizowane badania kliniczne (CANVAS oraz CANVAS-R), których celem jest oszacowanie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych oraz nerkowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących kanagliflozynę. Zakończenie badań zaplanowano na 2017 r. Oceniając profil bezpieczeństwa kanagliflozyny warto zwrócić uwagę, że jej stosowanie obarczone jest ryzykiem występowania z dużą częstotliwością zakażeń bakteryjnych i grzybiczych dróg moczowo-płciowych. Rada zwraca uwagę na wysokie obciążenie budżetu NFZ, związane z ewentualnym finansowaniem leku ze środków publicznych, oraz na to, że lek finansowany jest tylko w 4 krajach europejskich, przy czym w żadnym z krajów o zbliżonym do Polski PKB.</p>
Inhibitory DPP-4		
<p>Linagliptyna (Trajenta) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa), kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, lub w skojarzeniu z</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 344/2014 z dnia 17 listopada 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Trajenta (linagliptyna), 30 tab. powlekanych à 5 mg, EAN 5909990896141, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa), kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika</p>

Świadczenie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
metforminą i pochodną sulfonylomocznika (terapia trzylekowa), kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii		(terapia trzylekowa), kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z odpłatnością 30%. Rada wskazuje że zaproponowany instrument podziału ryzyka jest niewystarczający. <u>Uzasadnienie:</u> Linagliptyna jest lekiem z grupy DPP-4, które są stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2 i o podobnej do tej grupy skuteczności terapeutycznej. Dowody naukowe nie wykazują przewagi linagliptyny lub wykazują niewielką przewagę nad stosowanymi do tej pory terapiami. Bardzo wysokie koszty terapii nie są uzasadnione wysoką korzyścią kliniczną dla pacjenta. Zaproponowany instrument dzielenia ryzyka jest niewystarczający i Rada wskazuje na konieczność zaproponowania mechanizmu podziału ryzyka, który zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i pacjenta utrzyma koszty na poziomie obecnie stosowanych terapii
Sitagliptyna (Ristaben) 1) leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku >70 lat z wieloletnią cukrzycą >20 lat) oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonylomocznika z powodu: otyłości przy BMI>35 kg/m ² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych 2) leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonylomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku >70 lat z wieloletnią cukrzycą >20 lat)	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 261/2014 z dnia 1 września 2014 r.	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ristaben (sitagliptyna) w ramach nowej obejmującej leki zawierające sitagliptynę i wydawanie go pacjentom za odpłatnością 30%. <u>Uzasadnienie:</u> Lek innego producenta zawierający sitagliptynę był we wnioskowanych wskazaniach pozytywnie oceniony przez Radę Przejrzystości i rekomendowany do refundacji (uchwała z dnia 28 lipca 2014r.). Przedstawione wyniki analizy ekonomicznej należy traktować z ostrożnością ze względu na wybór technik analitycznych oraz możliwe obniżenia kosztów kopparatorów w mechanizmach RSS. Biorąc pod uwagę analizę wpływu na budżet przyjęta populacja wejściowa jest niedoszacowana w związku z tym wynik analizy wpływu na budżet jest zaniżony.
Sitagliptyna/metformina (Ristfor) we wskazaniach: 1) leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku >70 lat z wieloletnią cukrzycą >20 lat) oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 260/2014 z dnia 1 września 2014 r. w sprawie oceny leku Ristfor (sitagliptyna/metformina)	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ristfor (sitagliptyna/metformina) w ramach nowej grupy limitowej obejmującej leki zawierające sitagliptynę i wydawanie go pacjentom za odpłatnością 30%. <u>Uzasadnienie:</u> Lek Ristfor jest preparatem złożonym zawierającym sitagliptynę i metforminę. Metformina jest w leczeniu cukrzycy stosowana standardowo i refundowana od dawna. Sitagliptyna była pozytywnie oceniona przez Radę Przejrzystości i rekomendowana do refundacji (uchwała z dnia 28 lipca 2014r.). Przedstawione wyniki analizy ekonomicznej należy traktować z ostrożnością ze

Świadczenie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
do zastosowania pochodnej sulfonylomocznika z powodu: otyłości przy BMI>35 kg/m ² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych 2) leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonylomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku >70 lat z wieloletnią cukrzycą >20 lat)		względem na wybór technik analitycznych oraz możliwe obniżenia kosztów komparatorów w mechanizmach RSS. Biorąc pod uwagę analizę wpływu na budżet przyjęta populacja wejściowa jest niedoszacowana w związku z tym wynik analizy wpływu na budżet jest zaniżony.
<p>Sitagliptyna/Metformina (Janumet)</p> <p>1) leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku >70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat) oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonylomocznika z powodu: otyłości przy BMI>35 kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych,</p> <p>2) leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonylomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat),</p>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 259/2014 z dnia 1 września 2014 r.	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Janumet (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50 mg/1000 mg, 56 tabl. EAN: 5909990929771, w leczeniu cukrzycy typu 2.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Lek Janumet jest preparatem złożonym zawierającym sitagliptynę i metforminę. Metformina jest w leczeniu cukrzycy stosowana standardowo i refundowana od dawna. Sitagliptyna była pozytywnie oceniona przez Radę Przejrzystości i rekomendowana do refundacji (uchwała z dnia 28 lipca 2014r.). Przedstawione wyniki analizy ekonomicznej należy traktować z ostrożnością ze względu na wybór technik analitycznych oraz możliwe obniżenia kosztów komparatorów w mechanizmach RSS. Biorąc pod uwagę analizę wpływu na budżet przyjęta populacja wejściowa jest niedoszacowana w związku z tym wynik analizy wpływu na budżet jest zaniżony.</p>
<p>Sitagliptyna (Januvia) we wskazaniu:</p> <p>1) Leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonylomocznika z powodu: otyłości przy BMI>35 kg/m² lub</p>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 225 /201 4 z dnia 28 lipca 201 4 r	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Januvia (sitagliptyna) we wnioskowanych wskazaniach, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom za 30% odpłatnością. Rada wskazuje jednocześnie na konieczność redukcji ceny leku do poziomu, przy którym koszty wnioskowanych terapii – dwu- lub trójlekowej – nie będą znacząco rosły, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i pacjenta w stosunku do leczenia metforminą i/lub pochodnymi sulfonylomocznika.

Świadczenie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych. 2) Leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy i sulfonylomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).</p>		
<p>Saksagliptyna (Onglyza) we wskazaniu: we wskazaniu:</p> <p>1) dwulekowa terapia doustna, w skojarzeniu z: (1) metforminą, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii; (2) pochodnymi sulfonylomocznika, kiedy stosowanie tylko samej pochodnej sulfonylomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe;</p> <p>2) trójlekowa terapia doustna, w skojarzeniu z: (3) metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika, kiedy stosowanie tylko tych leków (metforminy i pochodnej sulfonylomocznika) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii,</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 224/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Onglyza (saksagliptyna) w ramach nowej, wspólnej dla inhibitorów DPP-4, grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z odpłatnością 30%, przy wskazaniach do wprowadzenia wnioskowanych schematów terapeutycznych, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku. Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka w jego aktualnej postaci i wskazuje jednocześnie na konieczność redukcji ceny leku do poziomu, przy którym koszty wnioskowanych terapii – dwu- lub trójlekowej – nie będą znacząco rosły, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i pacjenta w stosunku do leczenia metforminą i/lub pochodnymi sulfonylomocznika.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Dostępne wyniki badań terapii z wykorzystaniem leku Onglyza (saksagliptyna) potwierdzają efektywność kliniczną w odniesieniu do pośrednich, zastępczych punktów końcowych, nie wykazują natomiast przewagi nad terapiami dotychczas stosowanymi w odniesieniu do ważnych klinicznie punktów końcowych (zawał, udar, niedokrwienie kończyny).</p> <p>Saksagliptyna, należąca do grupy leków działających poprzez układy inkretynowe, podobnie jak inne preparaty z grupy inhibitorów DPP-4, a także leki z grupy agonistów receptora GLP-1, charakteryzuje się udokumentowanym naukowo działaniem hipoglikemizującym. Wpływa również na redukcję masy ciała. Jej dodatkową zaletą jest stosowanie doustne. Na podstawie przeglądów systematycznych obejmujących wysokiej i średniej jakości wyniki badań naukowych, w tym także badań randomizowanych III fazy można wnioskować, choć nie są to w większości badań wnioski dedykowane saksagliptynie, że zarówno agoniści receptora GLP-1 jak i inhibitory DPP-4 prowadzą do redukcji poziomu hemoglobiny glikowanej jak i poziomu glukozy na czczo. Efekty w tym zakresie są podobne lub lepsze w porównaniu do monoterapii metforminą, czy pochodnymi sulfonylomocznika lub też podczas leczenia skojarzonego tymi preparatami. Inhibitory DPP-4, w tym saksagliptyna są dobrze tolerowane w skojarzeniu z metforminą lub pochodnymi sulfonylomocznika u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest możliwe. Stosowanie inhibitorów DPP-4 ułatwia wówczas kontrolę glikemii, przy udokumentowanym lub neutralnym wpływie na masę ciała. Mniejsze jest ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Korzystny może być ich wpływ na profil lipidowy. Wskazania do terapii powinny być weryfikowane po 6 miesiącach leczenia na podstawie oceny skali redukcji poziomu hemoglobiny</p>

Świadczenie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		glikowanej. Stosowanie inhibitorów DPP-4 w wybranej grupie chorych jest zalecane w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z roku 2014. Redukcja kosztów stosowania leków z tej grupy dla płatnika publicznego, niezależnie od wniosku o zmniejszenie ich ceny zbytu oraz korzystniejszy mechanizm podziału ryzyka, może nastąpić także dzięki opracowaniu precyzyjnych kryteriów włączenia do terapii oraz ich przestrzegania.
<p>Wildagliptyna + metforminy chlorowodorek (Eucreas) w leczeniu cukrzycy typu 2 dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu i metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem (np. w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego, u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy i sulfonilomocznika</p>	<p>Stanowisko RP nr 241/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Eucreas (wildagliptyna + chlorowodorek metforminy) we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2, u pacjentów którzy nie uzyskali wystarczającej kontroli glikemii mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii, metforminy w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, bądź wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą w postaci oddzielnych tabletek, w ramach wspólnej grupy limitowej dla leków inkretynowych podawanych doustnie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wnioskowane wskazania do stosowania leku Eucreas są zgodne z najnowszymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. W związku ze znacznym wzrostem wydatków związanym z refundacją produktu leczniczego Eucreas, Rada uznaje proponowany instrument podziału ryzyka za daleko niewystarczający.</p>
<p>Galvus (wildagliptyna) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2</p>	<p>Stanowisko RP nr 233/2013 z dnia 4 listopada 2013 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Galvus (wildagliptyna) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej w leczeniu cukrzycy typu 2, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku. Kontynuowanie terapii produktem Galvus może być stosowane powyżej 6 miesięcy jedynie u pacjentów, u których odnotowano korzystną reakcję metaboliczną (zmniejszenie HbA_{1c} o co najmniej 0,5 punktu procentowego w ciągu 6 miesięcy). Lek powinien być dostępny w ramach nowej grupy limitowej z 30% odpłatnością dla pacjenta. W związku ze znacznym wzrostem wydatków związanych z refundacją produktu leczniczego Galvus, Rada uznaje proponowany instrument podziału ryzyka za daleko niewystarczający.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W badaniach klinicznych wysokiej jakości (<i>non-inferiority</i>) wykazano, że zastosowanie wildagliptyny (lek Galvus) w skojarzeniu z metforminą lub z pochodnymi sulfonilomocznika jest nie mniej skuteczne niż pochodnych sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą, mierzone drugorzędowymi punktami końcowymi: stężeniem HbA_{1c} lub poziomem glikemii w surowicy krwi. Analizy pośrednie wskazują także na porównywalną skuteczność wildagliptyny i insuliny glargine w terapii skojarzonej z metforminą oraz pochodnymi sulfonilomocznika. Ponadto wildagliptyna charakteryzuje się neutralnym wpływem na masę ciała, pozytywnym wpływem na profil lipidowy oraz zmniejszeniem ryzyka występowania hipoglikemii. Leczenie wildagliptyną powinno być kontynuowane tylko u pacjentów, u których obserwuje się dobrą odpowiedź na leczenie tzn.: redukcję HbA_{1c} o co najmniej 0,5 punktu procentowego w ciągu 6 miesięcy.</p>
<p>Linagliptyna (Trajenta) we wskazaniu: „leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii</p>	<p>Stanowisko RP nr 21/2012</p>	<p>Rada uznaje za nierzasadne zakwalifikowanie terapii produktem leczniczym Trajenta (linagliptyna) we wskazaniu: „Leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli</p>

Świadczenie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
u dorosłych pacjentów”	z dnia 12 marca 2012 r.	<p>glikemii u dorosłych pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> – w monoterapii, u pacjentów, u których kontrola glikemii uzyskana wyłącznie za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych jest niewystarczająca i dla których metformina (MET) jest nieodpowiednia z powodu nietolerancji lub przeciwwskazana z powodu niewydolności nerek, – w terapii skojarzonej z MET, kiedy stosowanie wyłącznie MET w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, – w terapii skojarzonej z sulfonilomocznikiem i MET, kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii”, jako świadczenia finansowanego ze środków publicznych. <p><u>Uzasadnienie:</u> Linagliptyna jest lekiem z grupy DPP-4 stosowanym w leczeniu cukrzycy typu 2 i wykazuje podobną skuteczność kliniczną jak cała grupa DPP-4, natomiast linagliptyna okazała się mniej skuteczna niż metformina. Lek został niedawno zarejestrowany i dane potwierdzające profil bezpieczeństwa są skąpe, tak dla linagliptyny, jak i całej grupy DPP-4. Koszty terapii są wysokie w relacji do osiągniętych efektów klinicznych. Na podstawie analizy wnioskodawcy oszacowano, że w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji koszty związane z lekami przeciwcukrzycowymi znacząco wzrosną w porównaniu do scenariusza istniejącego (brak refundacji DPP-4).</p>
<p>Linagliptyna (Trajenta) we wskazaniu: „leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów”</p>	<p>Stanowisko RP nr 21/2012 z dnia 12 marca 2012 r.</p>	<p>Rada uznaje za niezasadne zakwalifikowanie terapii produktem leczniczym Trajenta (linagliptyna) we wskazaniu: „Leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> – w monoterapii, u pacjentów, u których kontrola glikemii uzyskana wyłącznie za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych jest niewystarczająca i dla których metformina (MET) jest nieodpowiednia z powodu nietolerancji lub przeciwwskazana z powodu niewydolności nerek, – w terapii skojarzonej z MET, kiedy stosowanie wyłącznie MET w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, – w terapii skojarzonej z sulfonilomocznikiem i MET, kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii”, jako świadczenia finansowanego ze środków publicznych. <p><u>Uzasadnienie:</u> Linagliptyna jest lekiem z grupy DPP-4 stosowanym w leczeniu cukrzycy typu 2 i wykazuje podobną skuteczność kliniczną jak cała grupa DPP-4, natomiast linagliptyna okazała się mniej skuteczna niż metformina. Lek został niedawno zarejestrowany i dane potwierdzające profil bezpieczeństwa są skąpe, tak dla linagliptyny, jak i całej grupy DPP-4. Koszty terapii są wysokie w relacji do osiągniętych efektów klinicznych. Na podstawie analizy wnioskodawcy oszacowano, że w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji koszty związane z lekami przeciwcukrzycowymi znacząco wzrosną w porównaniu do scenariusza istniejącego (brak refundacji DPP-4).</p>
Saksagliptyna (Onglyza) leczenie cukrzycy typu 2	Stanowisko RK	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku saksagliptyna

Świadczenie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	nr 23/8/2010 dnia 29 marca 2010 r.	(Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego-go, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością. <u>Uzasadnienie:</u> Saksagliptyna należy do grupy leków działających poprzez układy inkretynowe, o udowodnionym efekcie hipoglikemizującym, z których dwa preparaty (eksenatyd i liraglutyd) były uprzednio zakwalifikowane do finansowania z 50% odpłatnością. W odróżnieniu od poprzednio rekomendowanych leków z grupy inkretyn, wnioskowany preparat jest stosowany doustnie.
Wildagliptyna + metforminy chlorowodorek (Eucreas) w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek	Stanowisko RK nr 47/14/2010 z dnia 5 lipca 2010 r.	Rada Konsultacyjna uznaje <u>za zasadne zakwalifikowanie</u> jako świadczenia gwarantowanego leku Eucreas w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, z odpłatnością 50%. <u>Uzasadnienie:</u> Eucreas jest preparatem złożonym, zawierającym wildagliptynę oraz metforminę w dawkach stosowanych standardowo w praktyce klinicznej, ale tańszym od obu składników podawanych oddzielnie. Wobec tego, oraz w świetle poprzedniej decyzji dotyczącej wildagliptyny, w postaci produktu leczniczego Galvus, Rada uznała za zasadne zakwalifikowanie preparatu Eucreas jako świadczenia gwarantowanego, na tych samych warunkach jak Galvus.
Galvus (wildagliptyna) w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RK nr 24/9/2010 z dnia 12 kwietnia 2010 r.	Rada Konsultacyjna uznaje za <u>zasadne zakwalifikowanie</u> leku Galvus w leczeniu cukrzycy typu 2 jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych z 50% odpłatnością.
Sitagliptyna (Januvia) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonilomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna) w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii.	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 48/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r	Rada Konsultacyjna uznaje za <u>zasadne zakwalifikowanie jako</u> świadczenia gwarantowanego leku Januvia® (sitagliptin) w leczeniu cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonilomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, z odpłatnością 50%. <u>Uzasadnienie:</u> Sitagliptyna jest kolejnym lekiem z grupy inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) stosowanym w cukrzycy typu 2. Brak jest danych na jej przewagę nad innymi lekami z tej grupy, stąd może być finansowana ze środków publicznych na tych samych zasadach jak pozostałe preparaty z grupy inhibitorów DPP-4.
Sitagliptyna (Xelevia) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonilomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowane tych leków nie wystarczają do odpowiedniej	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 49/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r	Rada Konsultacyjna uznaje <u>za zasadne zakwalifikowanie</u> jako świadczenia gwarantowanego preparatu Xelevia® (sitagliptin) w leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonilomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowane tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, z odpłatnością 50%. <u>Uzasadnienie:</u>

Świadczenie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
kontrola glikemii		Sitagliptyna jest kolejnym lekiem z grupy inhibitorów DPP-4 (dipeptydylopeptydazy 4) stosowanym w cukrzycy typu 2. Brak jest danych wskazujących na jej przewagę nad innymi lekami z tej grupy, stąd może być finansowana ze środków publicznych na tych samych zasadach jak pozostałe preparaty z grupy inhibitorów DPP-4.
Sitagliptyna (Januvia) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2	Stanowisko RK nr 11/03/2009 z dnia 2 lutego 2009r.	Rada Konsultacyjna <u>rekomenduje niefinansowanie</u> ze środków publicznych sitagliptyny (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych. <u>Uzasadnienie:</u> Dostępne wyniki badań sitagliptyny potwierdzają jej efektywność kliniczną w odniesieniu do pośrednich punktów końcowych, głównie parametrów biochemicznych w postaci poziomów glikemii i HbA1c, która nie różni się od efektywności pochodnych sulfonilomocznika. Wyniki te oparte są na relatywnie krótkotrwałej obserwacji, co w przypadku przewlekłego charakteru cukrzycy typu 2 nie umożliwia oceny efektywności pod względem twardych punktów końcowych. Sitagliptyna ma odmienny od pozostałych leków obniżających poziom glukozy mechanizm działania, który jednocześnie może mieć wpływ na układ immunologiczny. Wyniki badań wskazują na podwyższone ryzyko infekcji, reakcji nadwrażliwości oraz zaburzeń autoimmunologicznych u pacjentów leczonych sitagliptyną. Zastosowanie schematów zawierających sitagliptynę spowodowałoby znaczny wzrost kosztów terapii cukrzycy typu 2 przy efektywności klinicznej podobnej do innych leków, obecnie stosowanych. Wobec tego nie ma podstaw do finansowania sitagliptyny ze środków publicznych.
Agoniści receptora GLP-1		
Bydureon (eksenatyd) w leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA _{1c} ≥ 8% oraz BMI ≥ 35 kg/m ²	Stanowisko RP nr 123/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r.	Rada Przejrzystości uważa za <u>zasadne objęcie refundacją</u> produktu leczniczego Bydureon (eksenatyd) we wnioskowanym wskazaniu w ramach nowej grupy limitowej. Zasadne jest zaproponowanie instrumentu podziału ryzyka, polegającego na obniżeniu ceny wnioskowanego produktu leczniczego do poziomu kosztów leczenia insulinami. <u>Uzasadnienie:</u> Dowody naukowe średniej jakości wskazują na umiarkowany wpływ eksenatydu na drugorzędowe punkty końcowe we wnioskowanym wskazaniu. Eksenatyd jest wymieniany w rekomendacjach niektórych towarzystw naukowych do stosowania w ściśle określonych populacjach, zbliżonych do wnioskowanej.
Victoza (liraglutyd) we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA _{1c} ≥ 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m ²	Stanowisko RP nr 201/2013 z dnia 23 września 2013 r.	Rada Przejrzystości uważa za <u>zasadne objęcie refundacją</u> produktu leczniczego Victoza (liraglutyd) w wnioskowanym wskazaniu w obrębie wspólnej grupy limitowej z długodziałającymi analogami insuliny. Równocześnie Rada zwraca uwagę, że zastosowanie leku powinno być ograniczone do tych pacjentów, u których podczas 6 miesięcznego okresu terapii stwierdzono dobrą odpowiedź na leczenie, to znaczy uzyskano obniżenie poziomu HbA _{1c} o co najmniej 1% oraz obniżenie masy ciała o co najmniej 3% w stosunku do wartości wyjściowych. <u>Uzasadnienie:</u> Liraglutyd należy do analogów GLP-1. Według dostępnych danych klinicznych leki z tej grupy mogą być stosowane jako leki drugo- i trzeciorzędowe u pacjentów, u których nie udaje się uzyskać właściwej kontroli glikemii przy pomocy leku pierwszorzędowych

Świadczenie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		(metforminy i pochodnych sulfonilomocznika). Dostępne dane pochodzące z wskazują, że analogi GLP-1, w tym liraglutyd może przyczynić się do redukcji masy ciała pacjentów z nadwagą lub otyłością. W badaniach klinicznych wykazano, że wykazuje przewagę nad insuliną glargine pod względem redukcji stężenia HbA _{1c} , BMI a także zmian profilu lipidowego w populacji docelowej. Ponadto liraglutyd okazał się skuteczniejszy od innego analogu GLP-1, eksenatydu pod względem redukcji stężenia HbA _{1c} a także poziomu glukozy na czczo. Profil bezpieczeństwa liraglutytu był porównywalny do komparatorów. Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi liraglutyd (w terapii trójlekowej) powinien być stosowany przez okres dłuższy niż 6 miesięcy u pacjentów, u których podczas terapii stwierdzono istotną odpowiedź na leczenie (redukcję HbA _{1c} co najmniej o 1% oraz redukcję masy ciała co najmniej o 3%).
Victoza (liraglutyd) w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RK nr 20/6/2010 z dnia 15 marca 2010 r.	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku Victoza (liraglutyd), jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością. <u>Uzasadnienie:</u> Victoza jest lekiem podawanym w iniekcjach podskórnych, należącym do nowej grupy leków – inkretyn, wykazujących lepszą od pochodnych sulfonilomocznika skuteczność w terapii cukrzycy, mierzoną drugorzędowymi punktami końcowymi - stężeniem HbA _{1c} i poziomem glikemii w surowicy krwi. Ze względu na krótkie doświadczenie z omawianym produktem leczniczym Rada proponuje zastosowanie 50% odpłatności i wpisanie na listę leków refundowanych po obniżeniu przez producenta kosztu DDD do poziomu innego leku z grupy inkretyn - eksenatydu.
Byetta (eksenatyd) w leczeniu cukrzycy typu 2 w ramach wykazu leków refundowanych	Stanowisko RK nr 11/4/2010 z dnia 15 lutego 2010 r.	Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością . <u>Uzasadnienie:</u> Eksenatyd jest lekiem należącym do nowej grupy leków działających na mechanizm uwalniania insuliny przez białko GIP. Eksenatyd wykazuje lepszą od pochodnych sulfonilomocznika skuteczność mierzoną drugorzędowymi punktami końcowymi - stężeniem HbA _{1c} i poziomem glikemii w surowicy krwi. W świetle nowych danych na temat bezpieczeństwa, zawartych w analizie dostarczonej przez wnioskodawcę, w których nie potwierdzono istotnego związku pomiędzy stosowaniem eksenatydu a występowaniem ostrego krwotocznego zapalenia trzustki, Rada Konsultacyjna rekomenduje wpisanie preparatu Byetta (eksenatyd) na listę leków refundowanych. Dla osiągnięcia kontroli nad przepisywaniem tak drogiego preparatu, RK rekomenduje zastosowanie 50% odpłatności.
Byetta (eksenatyd) w leczeniu cukrzycy typu 2 - finansowanie ze środków publicznych	Stanowisko nr 32/10/2009 z dnia 11 maja 2009 r.	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych leku Byetta (eksenatydu) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych. <u>Uzasadnienie:</u> Eksenatyd jest nowym lekiem, podawanym w iniekcjach, plasującym się w terapii cukrzycy pomiędzy doustnymi lekami hipoglikemizującymi a insulinami. Eksenatyd wykazuje podobną do insulin skuteczność, mierzoną drugorzędowymi punktami końcowymi:

Świadczenie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		<p>stężeniem HbA_{1c} i poziomem glikemii w surowicy krwi na czczo, ale krótkotrwałe badania kliniczne, w perspektywie przewlekłego schorzenia, jakim jest cukrzyca, nie pozwalają na wyciągnięcie wniosków dotyczących twardych punktów końcowych ani bezpieczeństwa pacjentów. Eksenatyd jest technologią zdecydowanie droższą od innych strategii leczenia farmakologicznego cukrzycy.</p>
Insuliny	Insulina detemir (Levemir)	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Levemir (insulina detemir), Penfill, 5x3 ml, EAN 5909990005741, we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2.</p> <p>Rada Przejrzystości podtrzymuje opinię dotyczącą zasadności refundacji wnioskowanej technologii w ramach leczenia cukrzycy typu 2 opartego o kryteria określone w stanowisku 146/2013 z dnia 29 lipca 2013 i podane także w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje, że od chwili wydania opinii dotyczącej wnioskowanej technologii w wymienionym wskazaniu, zawartej w stanowisku 146/2013 z dnia 29 lipca 2013 r., nie zaistniały żadne nowe okoliczności uzasadniające zmianę tego stanowiska. Rada podkreślała wówczas, że Levemir (insulina detemir) należy do grupy insulin o zmodyfikowanych właściwościach farmakokinetycznych, zapewniających długotrwałe działanie i jest stosowana w celu uzyskania stałego poziomu insuliny w organizmie. Wyniki opublikowanych badań wskazują, że stosowanie insuliny detemir redukuje częstość występowania epizodów hipoglikemii (w tym nocnych) w porównaniu do insuliny NPH. Ponadto u pacjentów, u których barierą w uzyskaniu odpowiedniej kontroli glikemii przy pomocy insuliny NPH są epizody hipoglikemii, zastosowanie insuliny detemir pozwala na jej skuteczniejszą kontrolę. W swoim stanowisku z roku 2013 Rada określiła kryteria, które powinny być podstawą do zastosowania opiniowanej technologii. Ich uściślenie jest niezbędne niezależnie od faktu, że i tak nie u wszystkich chorych możliwa będzie precyzyjna identyfikacja przyczyn nieskuteczności terapii doustnej przed zastosowaniem insulinoterapii z wykluczeniem błędów dietetycznych, nieodpowiedniej aktywności fizycznej pacjentów, braku współpracy z ich strony, interakcji między stosowanymi lekami, nieodpowiednio dobranych dawek leków czy też inercji klinicznej. Wobec wątpliwości natury merytorycznej Rada Przejrzystości nie komentuje wątpliwości wynikających z analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę, dotyczących oceny wielkości populacji chorych u których byłaby stosowana opiniowana technologia, z zaniżeniem we wniosku odsetka pacjentów z niepowodzeniem terapii doustnej, a także związanych z błędem w ekstrakcji danych. Trudno tym samym odnieść się także do nieznacznie obniżonej we wniosku, w stosunku do roku 2013 ceny, zbytu netto oraz nieco korzystniejszego mechanizmu podziału ryzyka. Wszelkie oszacowania natury finansowej musiałyby podlegać urealnieniu po uwzględnieniu odpowiednich kryteriów klinicznych i diagnostycznych uzasadniających zastosowanie wnioskowanej</p>
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 268/2014 z dnia 15 września 2014 r.	

Świadczenie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Insulina glargine (Lantus) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2.	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 265/2014 z dnia 8 września 2014 r.	<p>technologii.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lantus (insulina glargine) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2. rada proponuje utrzymanie dotychczasowych wskazań do finansowania leku.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Umiarkowanej i dobrej jakości dowody naukowe potwierdzają skuteczność produktu leczniczego Lantus (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu II, w porównaniu ze schematami leczenia z wykorzystaniem insuliny: NPH, MIX, lub detemir. W wybranych podgrupach chorych stosowanie insuliny Lantus może wykazywać przewagę nad niektórymi wcześniej stosowanymi schematami leczenia, w odniesieniu do takich punktów końcowych jak np.: obniżenie poziomu hemoglobiny glikowanej czy częstość występowania hipoglikemii. Należy jednak odnotować, że wyniki prób klinicznych nie były w pełni jednorodne a same próby, w dużym odsetku przypadków, nie były zaślepione w odniesieniu do stosowanego leczenia, co częściowo ogranicza ich wiarygodność.</p> <p>brak jest dobrej jakości danych dotyczących porównania wpływu insuliny Lantus z innymi schematami leczenia na pierwszorzędowe punkty końcowe, tj. np. śmiertelność całkowita czy sercowo-naczyniowa. Brak jest dobrej jakości danych pozwalających na potwierdzenie przewagi insuliny Lantus nad innymi schematami leczenia u chorych z wyjściowym niskim ryzykiem hipoglikemii, a wyniki analiz w populacji ogólnej wskazują m.in., że np. bezwzględna różnica w liczbie przypadków ciężkich hipoglikemii w przeliczeniu na pacjenta/rok wynosi $<.0.1$.</p> <p>Zgodnie z wynikami analiz farmakoekonomicznych stosowanie insuliny Lantus w większości z wyżej wymienionych wskazań przy proponowanym instrumencie podziału ryzyka jest efektywne kosztowo, niemniej jej finansowanie może wiązać się z dużym obciążeniem dla budżetu płatnika publicznego. Dodatkowo, wyniki analizy wrażliwości wskazują, że dla znaczącej części schematów leczenia, zarówno z perspektywy wspólnej jak i płatnika publicznego prawdopodobieństwo opłacalności nie przekracza 75%. Zgodnie z wcześniejszą opinią (Stanowisko RP nr 51/2013 z dnia 18 marca 2013 r. Stanowisko RP nr 52/2014 z dnia 18 marca 2013) Rada uważa zatem za zasadne finansowanie insuliny Lantus u chorych z cukrzycą typu 2 wyłączenie w podgrupie osób leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej jednym udokumentowanym epizodem ciszkiem lub nocnej hipoglikemii w tym czasie.</p>
Insulina detemir (Levemir®) leczenie cukrzycy typu 2	Stanowisko RP nr 146/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne refundowanie leku Levemir we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu II leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne refundowanie leku Levemir u pacjentów z cukrzycą typu II, leczonych od co najmniej 6 miesięcy insuliną NPH, u których kontrola glikemii nie jest wystarczająca (HbA1c $\geq 8\%$), z nawracającymi udokumentowanymi epizodami ciężkich hipoglikemii (w tym nocnych), w obrębie istniejącej grupy limitowej: Hormony trzustki – długodziałające analogi insuliny, proponowany poziom odpłatności</p>

Świadczenie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Insulina glargine (Lantus®) leczenie cukrzycy typu 2	Stanowisko RP nr 51/2013 z dnia 18 marca 2013 r.	ustalono na poziomie 30%. Rada uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Lantus (insulinum glargine), roztwór do wstrzykiwań: 100 j/ml, 5 wkładów po 3ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), (kod EAN: 5909990895717) we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA1c≥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, w ramach grupy limitowej „Hormony trzustki – długodziałające analogi insulin”, z kategorią odpłatności 30% limitu finansowania. Rada akceptuje zaproponowany przez wnioskodawcę mechanizm podziału ryzyka.
Insulina glargine (Lantus®) leczenie cukrzycy typu 1 oraz 2	Opinia Rady Konsultacyjnej z dnia 29.03.2010 r.	Rada Konsultacyjna, na podstawie analizy bezpieczeństwa, wyraża opinię, że nie ma podstaw do zmiany uprzednio wydanego stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 71/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r. w sprawie finansowania insuliny glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2. W związku z sugestiami, że insulina glargine może zwiększać ryzyko zachorowania na nowotwory, stwierdzamy, że nie przedstawiono jednoznacznych danych na ten temat. Podmiot odpowiedzialny powinien zostać zobowiązany do ponownego przedstawienia analizy bezpieczeństwa stosowania insuliny glargine za 2 lata. Swoją opinię Rada opiera o dane pochodzące z dostępnych badań pierwotnych, jak i stanowisk kluczowych agencji rejestracyjnych (stanowiska EMEA i FDA) oraz opinii ekspertów i towarzystw naukowych.
Insulina detemir (Levemir Penfill®) leczenie cukrzycy typu 1 oraz 2	Opinia Rady Konsultacyjnej z dnia 29.03.2010 r.	Rada Konsultacyjna na posiedzeniu w dniu 29.03.2010 r. omawiała dokumenty otrzymane w związku z pismem: MZ-PL-460-8365-203/GB/09 z dnia 5.02.2010 r. w sprawie oceny bezpieczeństwa stosowania insuliny detemir (Levemir Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2. Rada Konsultacyjna, na podstawie analizy bezpieczeństwa, wyraża opinię, że nie ma podstaw do zmiany uprzednio wydanego stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 70/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r. w sprawie finansowania insuliny detemir (Levemir Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2. W związku z sugestiami, że insulina detemir może zwiększać ryzyko zachorowania na raka, stwierdzamy, że nie przedstawiono żadnych istotnych danych na ten temat.
Insulina glargine (Lantus®) leczenie cukrzycy typu 1 oraz 2	Stanowisko RK nr 71/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glargine (Lantus) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: - zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych, - zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.
Insulina detemir (Levemir Penfill®) leczenie cukrzycy typu 1 oraz 2	Stanowisko RK nr 70/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny detemir (Levemir Penfill) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: - zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych; - zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

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

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

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

U większość chorych rozpoznana zostaje cukrzyca typu 1 lub 2 (inne typy występują rzadziej). W cukrzycy typu 1 stwierdza się upośledzenie wydzielania insuliny, natomiast typ 2 charakteryzuje się upośledzeniem wydzielania insuliny i brakiem dostatecznego kompensacyjnego wzrostu wydzielania tego hormonu. [Moczulski 2010]

Tabela 4. Różnicowanie typów cukrzycy

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

[źródło: Szendzielorz-Honisz 2012]

Postacie graniczne

Wyróżnia się także inne postacie cukrzycy o nietypowym przebiegu, m. in. postać LADA oraz MODY. Postać LADA (*latent autoimmune diabetes in adults*) charakteryzuje się długotrwałym, tłącym przebiegiem. Do ujawnienia się pełnego obrazu choroby, zwykle dochodzi w 4. lub 5. dekadzie życia. Może to prowadzić do błędnego zastosowania leków doustnych, zamiast włączenia do leczenia insulinoterapii. Natomiast cukrzyca typu MODY (*maturity onset diabetes if youth*) jest postacią graniczną. Występuje w wieku typowym dla cukrzycy typu 1, ale jej przebieg kliniczny przypomina cukrzycę typu 2. [Szczeklik 2013]

Tabela 5. Różnicowanie postaci granicznych cukrzycy

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

Epidemiologia

Cukrzyca należy do chorób społecznych (chorobowość przekracza 1% i wciąż wzrasta). Przewiduje się, że w 2030 roku na świecie będzie ~360 mln osób z cukrzycą. 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). [Szczekliak 2013]

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). [Moczulski 2010]

Według Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF, *International Diabetes Federation*) w Polsce zapadalność na cukrzycę w populacji między 20 z 79 r.ż. wynosi 9,1%, natomiast na świecie 5,1%. Dziś częstość występowania cukrzycy najszybciej rośnie w krajach rozwijających się (zwłaszcza w Indiach).

W przypadku cukrzycy typu 2 chorobowość w Polsce wynosi 1,6-4,7%, średnio 3,5% (wg WHO), na świecie od 1% (Chiny) do >50% (Indianie Pima, niektóre plemiona mikronezyjskie). Zapadalność w Polsce szacuje się na ~200 (na 100 000 osób na rok). Wiek zachorowania na ogół > 30 r.ż. Umieralność w Polsce ok. 15 na 100 000 osób. Większość zgonów (70%) powodują powikłania sercowo-naczyniowe. [Szczekliak 2013]

Etiologia i patogeneza

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

Klasyfikacja

American Diabetes Association dokonała podziału cukrzycy według przyczyn. Wyróżniono następujące typy – tabela poniżej.

Tabela 6. Typy cukrzycy według przyczyn – podział wg American Diabetes Association

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

[źródło: Korzeniowska 2008]

Obraz kliniczny

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

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

Cukrzyca typu 2 jest schorzeniem postępującym, jednak wcześniej wykryta łatwo się leczy przy pomocy diety i leków doustnych. Podawanie insuliny jest zazwyczaj konieczne po kilku latach choroby. Gdy dochodzi do

zwiększonego zapotrzebowania na insulinę, skuteczne leczenie cukrzycy zostaje znacznie utrudnione. Cukrzyca może towarzyszyć zmianom skórny, zaburzenia ze strony narządów zmysłu, układu krążenia, układu pokarmowego, układu moczowego, układu nerwowego oraz układu ruchu. [Szczeklik 2013, Moczulski 2010]

Diagnostyka

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

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

Objawy podwyższonego stężenia glukozy (wielomocz, zwiększone pragnienie i niewytłumaczalny spadek masy ciała) oraz glikemia w przygodnym oznaczeniu ≥ 200 mg/dl.

Stężenie glukozy ≥ 200 mg/dl po 2 godzinach w teście doustnego obciążenia 75 mg glukozy rozpuszczonej w wodzie.

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

W zaleceniach American Diabetes Association z 2010 r. w celu rozpoznania cukrzycy dopuszcza się oznaczenie HbA_{1c} (hemoglobiny glikowanej). Zawartość HbA_{1c} wyraża się jako odsetek całkowitego stężenia hemoglobiny. Stan przedcukrzycowy rozpoznaje się gdy HbA_{1c} wynosi 5,7 – 6,4%, natomiast cukrzycę przy HbA_{1c} $>6,5\%$. Polsce Towarzystwo Diabetologiczne nie zaleca rozpoznawania cukrzycy na podstawie oznaczania HbA_{1c}. [Szczeklik 2013, Moczulski 2010]

Leczenie i cele leczenia

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

Leczenie nefarmakologiczne

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

Wskazaniem do rozpoczęcia farmakoterapii w cukrzycy jest brak wyrównania metabolicznego po leczeniu behawioralnym (dieta, aktywność fizyczna, zaprzestanie palenia tytoniu). [Moczulski 2010]

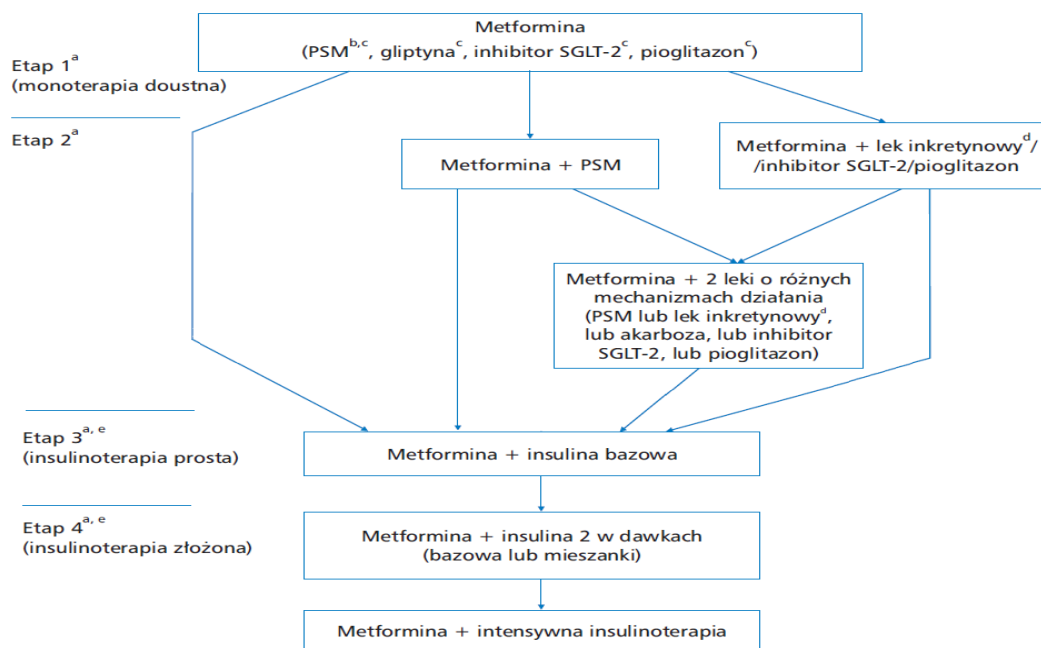
Leczenie farmakologiczne

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

Do doustnych leków przeciwcukrzycowych zalicza się następujące grupy leków:

- leki hipoglikemizujące:
- pochodne sulfonilomocznika (PSM) – gliklazyd, glikwidon, glimepiryd, glipizyd, gliburyd
- pochodne meglitynidu (**glinidy**) – repaglinid, nateglinid
- leki antyhiperglikemiczne:
- pochodne biguanidu – metformina
- leki hamujące α -glukozydazę – akarboza
- inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4) zwane **gliptynami**, należące do grupy leków działających na układ inkretynowy (tzw. inkretyn) – sitagliptyna, linagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna. Do grupy inkretyn należą także agoniści GLP-1 – eksenatyd, liraglutyd, liksysenatyd

- tiazolidynodiony (TZD) zwane **glitazonami** są agonistami receptorów jądrowych PPAR- γ – pioglitazon, rosiglitazon
- leki blokujące kotransporter sodowo-glukozowy 2 (SGLT2), odpowiedzialny za wychwyt glukozy z moczu pierwotnego, tzw. flozyny – kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna [Szczeklik 2013]



Rycina 1. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2 [Zalecenia PTD 2014]

PSM – pochodna sulfonilomocznika

^a – na każdym etapie leczenia zalecana jest modyfikacja stylu życia

^b – rzadko, ewentualnie u osób szczupłych

^c – w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do metforminy

^d – agonista receptora GLP-1 lub inhibitor DPP-4 (gliptyna)

^e – istnieje możliwość kojarzenia z insuliną także innych (oprócz metforminy) leków przeciwcukrzycowych, zgodnie z ich rejestracją.

Pochodne sulfonilomocznika stanowią grupę leków, których wspólną cechą budowy jest występowanie cząsteczki sulfonilomocznikowej i różnych rodników, które decydują o sile i czasie działania. Rola grupy sulfonilomocznikowej polega prawdopodobnie na ułatwianiu wiązania z właściwym miejscem receptora na komórce β trzustki.

Pochodne sulfonilomocznika wykorzystuje się przede wszystkim w leczeniu cukrzycy typu 2, choć ze względu na działania niepożądane powoli są one wypierane przez inne leki. W Polsce najczęściej stosuje się pochodne sulfonilomocznika nowej generacji: glimepiryd, gliklazyd i glipizyd, a w wyjątkowych sytuacjach glikenklamid (gliburyd), gliklidon oraz tolbutamid.

Pochodne meglitynidu (glinidy) to stosunkowo nowa grupa leków przeciwcukrzycowych o budowie chemicznej przypominającej cząsteczkę meglitynidu, który z kolei jest podobny do glibenklamidu, ale nie zawiera grupy sulfonilomocznikowej. Mechanizm działania pochodnych meglitynidu jest podobny do mechanizmu pochodnych sulfonilomocznika, a więc polega na stymulacji wydzielania insuliny.

Metformina w ostatnich latach stała się lekiem pierwszego rzutu w cukrzycy typu 2. Jest to dziś jedyna **pochodna biguanidu** stosowana w leczeniu tej choroby. Działanie metforminy wiąże się z wpływem na kinazę białkową aktywowaną przez monofosforan adenozy (ważny enzym uczestniczący w regulacji homeostazy energetycznej komórki). Prowadzi to do zahamowania glukoneogenezy, głównego czynnika odpowiedzialnego za wartość glikemii na czczo. Lek na ogół nie powoduje zwiększenia wydzielania insuliny, choć niedawno wykazano, że pobudza wydzielanie GLP-1.

Akarboza (inhibitor α -glukozydazy) hamuje aktywność 5α -glukozydazy, która odpowiada za rozkład cukrów złożonych i dwucukrów do monosacharydów. Ponieważ węglowodany ulegają absorpcji z przewodu

pokarmowego w postaci monosacharydów, zahamowanie aktywności 5 α -glukozydazy prowadzi do zmniejszenia ich wchłaniania, co wiąże się z mniejszą glikemią poposiłkową.

Leki o mechanizmie działania opartym na **efekcie inkretynowym** (czyli efekcie większego wydzielania insuliny po doustnym podaniu glukozy w porównaniu z podaniem dożylnym; za efekt odpowiedzialne są hormony przewodu pokarmowego tzw. inkretyny) – po wykazaniu korzystnego działania inkretyny GLP-1 w cukrzycy typ 2 powstały dwie nowe grupy leków:

- stymulujące receptor GLP-1 (agoniści GLP-1), odporne na DPP-4
- inhibitory DPP-4, zwiększające stężenie endogennego GLP-1.

Mechanizm działania **agonistów peptydu glukagonopodobnego typu 1 (GLP-1)** w cukrzycy typu 2 wynika z odtworzenia upośledzonego w tej chorobie efektu inkretynowego. Leki te wpływają na glikemie powodując:

- poprawę funkcji komórek β (przywrócenie ich wrażliwości na glukozę, zwiększenie wydzielania insuliny)
- hamowanie wydzielania glukagonu przez komórki α trzustki
- spowolnienie opróżnianie żołądka.

Druga grupa leków o mechanizmie działania opartym na efekcie inkretynowym to **inhibitory peptydazy dipeptydylowej (DPP-4)**, które hamują działanie tego enzymu, który szybko i skutecznie degraduje GLP-1. Dzięki zahamowanej aktywności DPP-4 można wydłużyć okres półtrwania endogennego GLP-1, a w efekcie zwiększyć ilość GLP-1 w organizmie i nasilić jego działanie biologiczne. W wyniku zwiększenia stężenia GIP i GLP-1 inhibitory DPP-4:

- poprawiają wrażliwość komórek β trzustki na glukozę, co skutkuje wydzielaniem większej ilości insuliny pod wpływem glukozy
- poprawiają wrażliwość komórek α trzustki na glukozę, co prowadzi do wydzielania glukagonu w ilościach bardziej dostosowanych do stężenia glukozy
- zwiększają współczynnik insulina-glukagon w czasie hiperglikemii, co przedkłada się na mniejsze wytwarzanie glukozy przez wątrobę na czczo i po posiłku, a w konsekwencji za zmniejszenie glikemii.

Tiazolidynodiony zmniejszają insulinooporność, aktywując receptor aktywowany proliferatorami peroksydomów typu γ (PPAR- γ). Obecnie w leczeniu cukrzycy typu 2 wykorzystuje się dwa leki z tej grupy: pioglitazon i rozyglitazon. [Moczulski 2010]

Nową grupą leków w leczeniu cukrzycy 2 są **inhibitory glukozowo-sodowego transportera 2 (SGLT-2)**. Transportery te zlokalizowane w cewkach bliższych nefronu i odpowiedzialne są za resorpcję około 90% glukozy z moczu. Blokada tego układu transportującego prowadzi do glukozurii (obecności glukozy w moczu) i obniżenia glikemii. Poza obniżaniem glikemii inhibitory SGLT-2 powodują też redukcję masy ciała i ciśnienia tętniczego. [Przybysławski 2013]

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

Insulina działa anabolicznie, wpływając na gospodarkę węglowodanową, tłuszczową i białkową. Jest jedynym znanym hormonem, który skutecznie obniża stężenie glukozy w surowicy, dlatego jej bezwzględny lub względny niedobór wiąże się z hiperglikemią. Niewątpliwie do ujawnienia się niedoboru insuliny przyczynia się wzrost insulinooporności, jednak u chorych na cukrzycę typu 2 to postępujące pogarszanie się zdolności komórek β trzustki do wydzielania insuliny jest głównym mechanizmem progresji choroby. W zaawansowanych stadiach konieczne jest uzupełnianie tego hormonu. Insulina jest lekiem pierwszego rzutu m.in. w leczeniu cukrzycy typu 1, jednak w przypadku cukrzycy typu 2 wskazana to insulina terapii są bardziej skomplikowane. Uważa się, że insulinę powinno się włączać do leczenia dopiero, gdy HbA_{1c} przekroczy 7% mimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek leków doustnych.

W Polsce stosuje się właściwie wyłącznie biosyntetyczne insuliny ludzkie i analogi insuliny. Analogi insuliny to peptydy o budowie prawie identycznej z insuliną ludzką. Poddane niewielkim modyfikacjom zmieniającym ich farmakokinetykę zachowują jednak pełne działanie biologiczne. [Moczulski 2010]

Tabela 7. Rodzaje insuliny ludzkiej i ich analogów

Rodzaj	Preparat	Działanie		
		początkowe	maksymalne	zakres
Analogi insuliny szybko działające	aspart	10-20 min	1-3 h	3-5 h
	glulizyna	10-20 min	1-2 h	3-5 h

	lispro	15 min	40-60 min	3-5 h
Insuliny krótko działające	neutralna	30 min	1-3 h	6-8 h
Insuliny średnio długo działające	izofanowa (NPH)	0,5-1,5 h	4-12 h	18-20 h
Analogi insuliny długo działające	detemir	1,5-2 h	3 (4)-14 h	≤24 h
	glargine	1,5-2 h	bezszczytowa	24 h

[źródło: Szczeklik 2013]

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

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

Insulinoterapia prosta to skojarzone leczenie lekami doustnymi (zwykle metforminą) i insuliną podstawową (o przedłużonym okresie działania lub długo działającym analogiem), natomiast **insulinoterapia złożona** opiera się na stosowaniu mieszanek insulinowych i intensywnej insulinoterapii. Stosowanie mieszanek insulinowych jest podstawowym modelem insulinoterapii cukrzycy typu 2. **Intensywna insulinoterapia** to metoda wielokrotnych wstrzyknięć insuliny w ciągu doby. [Szczeklik 2013]

Przebieg naturalny i rokowanie

Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się dynamicznym przebiegiem postępującym od dominującej insulinooporności do wyczerpania możliwości wydzielniczych komórek β . Kiedy to nastąpi skuteczne jest wdrożenie (oprócz leków poprawiających insulino wrażliwość) także leków pobudzających wydzielanie insuliny. W przypadku nieskuteczności doustnych leków przeciwcukrzycowych wymagane jest leczenie insuliną. Niewyrównanie metabolizmu zagraża szybszym rozwojem przewlekłych powikłań. [Szczeklik 2013]

Powikłania cukrzycy

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

Do ostrych powikłań cukrzycy zalicza się: kwasicę i śpiączkę ketonową, zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny, kwasicę mleczanową oraz hipoglikemię polekową. [PTD 2013]

Przewlekłe powikłania cukrzycy dzieli się na powikłania mikro- i makroangiopatyczne. Do powikłań mikroangiopatycznych zalicza się: powikłania oczne, powikłania nerkowe oraz neuropatię cukrzycową. Powikłania makroangiopatyczne związane są głównie z przyspieszonym rozwojem miażdżycy. [Szczeklik 2013]

Tabela 8. Definicje i charakterystyka ostrych oraz przewlekłych powikłań cukrzycowych

Ostre powikłania cukrzycy	Przewlekłe powikłania cukrzycy
<p>Kwasica i śpiączka ketonowa – ostry zespół zaburzeń przemiany węglowodanowej, tłuszczowej, białkowej oraz gospodarki wodno-elektrolitowej i równowagi kwasowo-zasadowej, powstających w wyniku nagłego i znaczącego niedoboru insuliny. Charakterystyczną cechą jest obecność ciał ketonowych w surowicy i w moczu.</p>	<p>Powikłania oczne: Retinopatia cukrzycowa – należy do grupy powikłań ocznych. W etiologii choroby podstawowe znaczenie mają hiperglikemia i nadciśnienie tętnicze. Klasyfikacja retinopatii cukrzycowej obejmuje: retinopatię nieproliferacyjną bez makulopatii, retinopatię nieproliferacyjną z makulopatią, retinopatię przedproliferacyjną (wewnątrzsiatkówkowe nieprawidłowości mikronaczyniowe, <i>intraretinal microvascular abnormalities</i> – IRMA), retinopatię proliferacyjną, retinopatię proliferacyjną z powikłaniami, retinopatię nieproliferacyjną Retinopatię nieproliferacyjną charakteryzują: poszerzenie i zamykanie się włośniczek, mikrotętniaki, wybroczyny, zwyrodnienie siatkówki oraz nieprawidłowości naczyń żylnych i tętniczych. Najcięższą formą retinopatii nieproliferacyjnej jest stadium przedproliferacyjne, w którym rozwijają się IRMA. Retinopatia proliferacyjna cechuje się nowotworzeniem naczyń, z których łatwo dochodzi do krwotoków oraz rozrostem tkanki włóknistej. Inne powikłania oczne – w tym: porażenie nerwów</p>

Ostre powikłania cukrzycy	Przewlekłe powikłania cukrzycy
	czaszkowych, zaburzenia refrakcji, zaćma oraz jaskra wtórna krwotoczna.
Zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny – ostry zespół zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej oraz w mniejszym stopniu przemiany węglowodanowej, tłuszczowej, białkowej, spowodowany nagłym niedoborem insuliny, rozwijający się najczęściej u chorych na cukrzycę typu 2 z zachowanym resztkowym wydzielaniem insuliny, zwykle pod wpływem czynnika wywołującego. Charakteryzuje się znaczną hiperglikemią, zwiększoną osmolalnością osocza i znacznym odwodnieniem.	Nefropatia cukrzycowa (cukrzycowa choroba nerek) – to czynnościowe i strukturalne uszkodzenie nerek, rozwijające się w wyniku przewlekłej hiperglikemii. Rozwój nefropatii cukrzycowej zależy od czasu trwania cukrzycy, stopnia niewyrównania gospodarki węglowodanowej, towarzyszącego nadciśnienia tętniczego i czynników genetycznych. W następstwie działania czynników metabolicznych, hemodynamicznych oraz cytokin i mediatorów zapalenia dochodzi do zmian w błonie podstawowej prowadzących do zmniejszenia jej ładunku ujemnego i zwiększenia porów. Jednocześnie dochodzi do wzrostu ciśnienia wewnątrzkomórkowego wskutek hiperglikemii. Kliniknym objawem tych nieprawidłowości jest zwiększenie przesączenia albuminy, początkowo w postaci mikroalbuminurii a następnie jawnego białkomoczu. Z upływem czasu dochodzi do szkliwienia kłębuszków, włóknienia tkanki śródmiąższowej i rozwoju niewydolności nerek.
Kwasica melczanowa – kwasica metaboliczna z dużą luką anionową i ze stężeniem kwasu mlekowego w surowicy >5 mmol/l, rozwijająca się wskutek nasilenia beztlenowej przemiany glukozy.	Neuropatia cukrzycowa – jest najczęstszym przewlekłym powikłaniem cukrzycy (w badaniu neurologicznym neuropatię wykrywa się u 50%, a w badaniu neurofizjologicznym u 90% chorych). W etiologii neuropatii cukrzycowej rolę odgrywają: czynniki metaboliczne – hiperglikemia (aktywacja szlaku poliolowego, kinazy białkowej nieenzymatyczna glikacja białek), stres oksydacyjny, niedobór czynnika wzrostowego nerwów (NGF), jego receptora i innych czynników troficznych. czynniki naczyniowe – zmiany reologiczne, miażdżyca, zmiany w naczyniach odżywczych nerwów. czynniki genetyczne. Największe znaczenie ma hiperglikemia, uruchamiająca pozostałe mechanizmy patogenetyczne.
Hipoglikemia polekowa – zmniejszenie glikemii <3,0 mmol/l (55 mg/dl), niezależnie od występowania objawów hipoglikemii, które mogą się pojawiać przy mniejszych wartościach glikemii (częściej w długotrwałej, dobrze wyrównanej cukrzycy typu 1) lub występować, gdy glikemia przekracza jeszcze 5,6 mmol/l (100 mg/dl), ale gwałtownie się zmniejszyła. Podział hipoglikemii: Łagodna – chory sam potrafi ją opanować, przyjmując dodatkowy pokarm, zjadając kostkę cukru lub wypijając słodzony płyn. Umiarkowana – wymaga pomocy drugiej osoby, która poda dodatkowy pokarm, cukier prosty lub wstrzyknie glikagon. Ciężka – z utratą przytomności, wymaga hospitalizacji.	Zespół stopy cukrzycowej – owrzodzenie lub destrukcja tkanek głębokich stopy u chorych na cukrzycę oraz występowanie zaburzeń neurologicznych i choroby naczyń obwodowych w kończynach dolnych o różnym stopniu zaawansowania.
	Powikłania makroangiopatyczne – chorych na cukrzycę typu 2 lub 1 z mikroalbuminurią traktuje się jako obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Cukrzyca znacznie przyspiesza rozwój miażdżycy i jest jej niezależnym czynnikiem ryzyka. W cukrzycy występuje wiele dodatkowych czynników sprzyjających rozwojowi miażdżycy. Czynniki te są przyczyną odrębności obrazu miażdżycy u chorych na cukrzycę, takich jak: rozwój miażdżycy u osób młodszych; zmiany w tętnicach o mniejszym kalibrze i bardziej rozsiane; wyrównanie ryzyka u obu płci; upośledzenie powstawania krążenia obocznego wskutek mikroangiopatii; zaburzenia reaktywności naczyń i adaptacji układu krążenia wskutek neuropatii wegetatywnej; bezbólowy przebieg zespołów miażdżycowych – choroby wieńcowej, choroby tętnic obwodowych; częstsze współistnienie nadciśnienia

Ostre powikłania cukrzycy	Przewlekłe powikłania cukrzycy
	tętniczego i otyłości. Istotną rolę w rozwoju miażdżycy u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej odgrywa insulinooporność oraz dyslipidemia aterogenna.
	Zmiany skórne – występują u 25-30% chorych na cukrzycę. Spowodowane są zaburzeniami metabolicznymi (glikacja, dyslipidemia) i naczyniowymi (mikroangiopatia) oraz neuropatią (zaburzenia potliwości, świąd, przeczulica). <u>Postaci zmian skórnych:</u> zmiany zanikowe skóry, pęcherzyca cukrzycowa, tłuszczowate obumietanie skóry, rumieniec cukrzycowy, plamica cukrzycowa, cukrzycowa twardzina obrzękowa, zakażenia skóry, złogi lipidowe, rogowacenie ciemne.
	Zmiany stawowe – przyczynami zmian stawowych w cukrzycy mogą być: nadmierna aktywność czynników wzrostowych i zwiększona przepuszczalność naczyń, a przede wszystkim glikacja kolagenu. <u>Postaci zmian stawowych:</u> zespół ograniczonej ruchomości stawów (cheiroartropia), zespół cieśni nadgarstka, choroba Dupuytrena (przykurcz rozciągnięta dłoniowego), staw Charcota (neuroosteoartropia).
	Zmiany kostne – u chorych na cukrzycę dominuje zmniejszenie masy kostnej (osteopenia, osteoporoza), ale zdarzają się też przerosty kostne (hiperostozy). <u>Postaci zmian kostnych:</u> osteopenia i osteoporoza uogólniona, osteoporoza miejscowa.
	Zaburzenia psychologiczne i psychiczne – wpływ cukrzycy na stan psychiczny chorego zależy od jego wieku i ogólnego stanu zdrowia. Najczęściej występują: depresja i nerwica lękowa. Chorzy na cukrzycę z powodu nieuleczalnego charakteru choroby wymagają wsparcia psychospołecznego. Ważne w działaniach chorego jest poczucie wpływu na przebieg choroby, które jest silniejsze u osób wyszkolonych i umiejących sobie radzić w trudnych sytuacjach.

[źródła: Moczulski 2010, zalecenia PTD 2013]

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 9. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	Forxiga (dapagliflozyna), 10 mg, 30 tabletek powlekanych tabletki powlekane, kod EAN: 5909990975884
Substancja czynna	Dapagliflozyna
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania	Dapagliflozyna jest bardzo silnym (Ki: 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem kotransportera 2 glukozy sodowej (SGLT2). SGLT2 ulega selektywnej ekspresji w nerkach, z jednoczesnym brakiem tego typu ekspresji w ponad 70 innych rodzajach tkanek, (m.in. w wątrobie, tkance mięśniowej, tkance tłuszczowej, piersiach, pęcherzu moczowym i mózgu). SGLT2 jest głównym transporterem odpowiedzialnym za wchłanianie zwrotne glukozy z filtracji kłębuszkowej do krwi. W przebiegu cukrzycy typu 2, cały czas odbywa się w nerkach proces wchłaniania zwrotnego glukozy, pomimo istniejącej hiperglikemii. Dapagliflozyna poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo jak i po posiłku przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, prowadząc do wydalania glukozy z moczem. Wydalanie glukozy obserwowane jest po zastosowaniu pierwszej dawki i trwa w ciągu 24-godzinnej przerwy między kolejnymi dawkami i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Ilość glukozy usuwanej przez nerki dzięki mechanizmowi ich działania zależy od stężenia glukozy we krwi i stopnia filtracji kłębuszkowej (GFR). Dapagliflozyna nie zaburza prawidłowego endogenego wytwarzania glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny. W badaniach klinicznych dotyczących produktu Forxiga obserwowano poprawę wskaźnika HOMA beta-

	<p>cell (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta). Wydalanie glukozy z moczem indukowane przez dapagliflozynę związane jest z wydatkiem kalorii i zmniejszeniem masy ciała. Zahamowanie kotransportu glukozy i sodu przez dapagliflozynę związane jest również z łagodną diurezą i przemijającą natriurezą. Dapagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek peryferyjnych i jest > 1400 razy bardziej selektywna dla SGLT2 niż dla SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za absorpcję glukozy w jelitach.</p>
--	---

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 10. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	12 listopad 2012
Wnioskowane wskazanie	<p>W leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat:</p> <p>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 kg/m²;</p> <p>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 kg/m²</p>
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p>Dawkowanie Monoterapia i leczenie skojarzone Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę, stosowana w monoterapii lub jako leczenie skojarzone z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną. W przypadku stosowania dapagliflozyny z insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny, takimi jak pochodna sulfonilomocznika, należy rozważyć zmniejszenie dawki tych leków, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii. Specjalne grupy pacjentów <u>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</u> <u>Skuteczność dapagliflozyny zależy od czynności nerek, dlatego u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek jej skuteczność jest zmniejszona, a u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek skuteczność leku jest znikoma. Produkt leczniczy Forxiga nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny [CrCl] < 60 ml/min lub oszacowany stopień filtracji kłębuszkowej [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m²).</u></p>
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego*	<p>W monoterapii Jeśli dieta i wysiłek fizyczny nie pozwalają na właściwą kontrolę glikemii u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji. W leczeniu skojarzonym W skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną, jeśli ich stosowanie, wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym, nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii</p>
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

*Wskazanie wg Charakterystyki produktu leczniczego Forxiga

Uwagi do wskazania refundacyjnego:

Zgodnie z opinią eksperta Prof. dr hab. n. med. Macieja Małeckiego Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie Diabetologii wszystkie inne wskazania, w których jest możliwe (klinicznie akceptowalne) stosowanie wnioskowanej technologii to stosowanie dapagliflozyny w monoterapii i terapii dwulekowej w leczeniu T2DM. Może to odpowiadać około 35-40% wszystkich pacjentów z T2DM w Polsce (około 800 000).

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 11. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie cukrzycy typu 2 z zastosowaniem dapagliflozyny (Forxiga) 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 kg/m²;

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 kg/m²

Wśród leków znajdujących się w wykazie leków refundowanych, stosowanych obecnie w Polsce w dwu i trzyskładnikowej terapii cukrzycy typu 2 można wyróżnić:

- **Metformina** (Avamina, Etform, Formetic, Glucophage, Glucophage XR, Metfogamma, Metformax, Metformax SR, Metformin Bluefish, Metformin Galena, Metifor, Siofor) - finansowana we wskazaniu: cukrzyca, z ryczałtową odpłatnością pacjenta, w ramach grupy limitowej 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina
- Pochodne sulfonilomocznika
- **Glipizydy** (Glipizide BP)
- **Gluklazydy** (Diabrezide, Diagen, Diaprel MR, Diazidan, Gliclada, Symazide MR)
- **Glimepirydy** (Amaryl 1, Amaryl 2, Amaryl 3, Amaryl 4, Avaron, Diaril, Glibetic 1 mg, Glibetic 2 mg, Glibetic 3 mg, Glibetic 4 mg, Glidamid, GlimeHexal 1, GlimeHexal 2, GlimeHexal 3, GlimeHexal 4, GlimeHexal 6, Glimepiride Accord, Glipid, Glitoprel, Pemidal, Symglic)

- finansowane we wskazaniu: cukrzyca, z ryczałtową odpłatnością pacjenta, w ramach grupy limitowej 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika

- **Inhibitory alfa-glukozydazy** (akarbozy: Adeksa, Glucobay) - finansowana we wskazaniu: cukrzyca, z 30% odpłatnością pacjenta, w ramach grupy limitowej 17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza.

Insulina glargine (Lantus) – finansowana we wskazaniu: „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 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)”; z 30% odpłatnością pacjenta, w ramach grupy limitowej 14.3, Hormony trzustki -długodziałające analogi insulin.

Insulina detemir (Levemir) – finansowana we wskazaniu: „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)”; z 30% odpłatnością pacjenta, w ramach grupy limitowej 14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insulin.

Insulina NPH (Gensulin M30, Gensulin M40, Gensulin M50, Humulin M3, Humulin N, Humulin R, Insuman Basal SoloStar, Insuman Comb 25 SoloStar, Insuman Rapid SoloStar, Polhumin N) – finansowana we wskazaniu: cukrzyca; z ryczałtową odpłatnością pacjenta, w ramach grupy limitowej 14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich.

Leki inkretynowe (inhibitory DDP-4, agoniści receptora GLP-1), inhibitory SGLT-2 oraz pioglitazon nie są obecnie refundowane przez płatnika publicznego.

Przegląd interwencji alternatywnych refundowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu znajduje się w załączniku do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. - wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r.

Tabela 12. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu cukrzycy typu 2

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Uwagi
Australia	RACGP 2014	<p>Osoby z wysokim ryzykiem cukrzycy typu II:</p> <ul style="list-style-type: none"> -zmiana stylu życia, koncentracja na zwiększenie aktywności fizycznej, zmiana diety, dążenie do utraty masy ciała. <p>I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zmiana stylu życia + metformina, w przypadku nietolerancji metforminy, stosowanie pochodnej sulfonilomocznika (max 3-6 miesięcy). Jeżeli cel nie zostaje osiągnięty należy przejść do kolejnej linii leczenia <p>II linia leczenia:</p> <p>Doustne leki przeciwcukrzycowe (kontynuacja MF/SU jeżeli są tolerowane):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Następnie: sulfonilomocznik, pochodne tiazolidynodionu, inhibitory DPP-4, akarboza, inhibitory SGLT2, insulina, analogi GLP1 <p>III linia leczenia:</p> <p>Doustne leki przeciwcukrzycowe (kontynuacja MF/SU jeżeli są tolerowane):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pochodne tiazolidynodionu/akarboza -Inhibitory DPP-4 (jeżeli następuje przyrost masy ciała) lub inhibitory SGLT2 – jeżeli inne leki są przeciwwskazane <p>Iniekcje/Zastrzyki:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Insulina (nadal MF jeżeli jest tolerowana) jeżeli występuje ryzyko cukromoczu lub hBa1C >8,5% -Analogi GLP-1 (kontynuacja MF/SU jeżeli są tolerowane) - jeżeli BMI>30km/m2, chęć utraty wagi 	Rekomendacja wymienia inhibitory SGLT2 w II oraz III linii leczenia cukrzycy
Polska	PTD 2014	<p>Etap 1. Monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> — modyfikacja stylu życia (redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej do 30–45 min/d.), zmniejszenie kaloryczności posiłków w połączeniu z metforminą lub, w rzadkich przypadkach, u osoby bez nadwagi, z zachowaną funkcją komórek beta— z pochodną sulfonilomocznika; — aby zminimalizować ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych metforminy, głównie dotyczących dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, należy jej stosowanie rozpoczynać od małych dawek a następnie je zwiększając do maksymalnej tolerowanej dawki; — w przypadku nietolerancji metforminy możliwe jest stosowanie pochodnych sulfonilomocznika lub niektórych inhibitorów DPP-4, lub inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2), lub agonisty PPAR-γ (pioglitazonu); w takiej sytuacji inhibitory DPP-4 i inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z otyłością, dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń, a agonisty PPAR- γ nie należy stosować u osób z niewydolnością serca. <p>Etap 2. Terapia doustna skojarzona:</p> <ul style="list-style-type: none"> — opcja 2a: modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy pochodnej sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR-γ; — opcja 2b: modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory α-glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agoniści receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2, agonista PPAR-γ. <p>Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednie przejście z etapu 1 do etapu 3, z pominięciem etapów 2a i 2b.</p> <p>Etap 3. Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta</p> <p>Przed wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający); — z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze.</p> <p>Etap 4. Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze</p> <p>W przypadkach, w których modyfikacja stylu życia i insulinoterapia skojarzona ze stosowaniem metforminy nie pozwalają osiągnąć pożądanego stopnia wyrównania metabolicznego, istnieje możliwość dołączenia do terapii leku inkretynowego lub inhibitora SGLT-2 lub agonisty PPAR-γ.</p>	Rekomendacja wymienia inhibitory SGLT2 w monoterapii, w terapii skojarzonej z metforminą oraz z innymi OAD, również jako dodatek do insulinoterapii złożonej.

USA	ADA 2014/2012	<p>Od początku leczenia stały element terapii chorych z cukrzycą typu 2 powinna stanowić modyfikacja stylu życia.</p> <p>Etap I (monoterapia, etap początkowy):</p> <ul style="list-style-type: none"> - podawanie metforminy od momentu diagnozy (lub wkrótce po diagnozie), chyba że istnieją przeciwwskazania do jej stosowania. Jeżeli po 3 miesiącach leczenia nie osiągnięto docelowego poziomu HbA1c, należy przejść do etapu II. <p>Etap II (terapia dwulekowa, może być pierwszym etapem leczenia u chorych z wysokim poziomem HbA1c, np. $\geq 9\%$):</p> <ul style="list-style-type: none"> - należy rozważyć 1 z 5 opcji terapeutycznych dołączanych do leczenia metforminą: pochodną sulfonilomocznika, TZD, inhibitor DPP-4, agonistę receptora GLP-1 lub insulinę bazalną <p>Etap III (terapia trójlekowa):</p> <ul style="list-style-type: none"> - jeżeli po 3 miesiącach leczenia nie osiągnięto docelowego poziomu HbA1c, należy przejść do etapu III, tj. terapii trójlekowej <p>Etap IV:</p> <p>Jeżeli po 3-6 miesiącach leczenia złożonego zawierającego insulinę bazalną (np. insulina NPH, glargine, detemir, w skojarzeniu z lekami nieinsulinowymi) nie osiągnięto docelowego poziomu HbA1c, należy przejść do bardziej złożonego leczenia przy zastosowaniu insuliny, zazwyczaj w skojarzeniu z 1 lub 2 lekami nieinsulinowymi.</p> <p>Szybko działający lek pobudzający wydzielanie insuliny (meglitinidy, inaczej glinidy) stanowi alternatywną opcję terapeutyczną do pochodnych sulfonilomocznika (tj. u chorych spożywających posiłki nieregularnie lub z późną poposiłkową hipoglikemią w trakcie leczenia pochodnymi sulfonilomocznika). Inne niewymienione opcje terapeutyczne (inhibitory α-glukozydazy, kolesewelam, agoniści dopaminy, pramlintyd) mogą być stosowane u wybranych chorych, ale charakteryzują się niską skutecznością i/lub ograniczającymi stosowanie działaniami niepożądanymi.</p> <p>U chorych nietolerujących MET lub z przeciwwskazaniami do stosowania MET należy wybrać lek stosowany od I rzutu spośród innych klas i postępować następnie analogicznie jak w przypadku MET. W takiej sytuacji, dla której ogólnie brakuje opublikowanych dowodów naukowych, uzasadnione jest rozważenie terapii trójlekowej bez zastosowania MET. Przyjmuje się, iż insulina jest bardziej skuteczna niż pozostałe leki w leczeniu III rzutu, szczególnie przy bardzo wysokim poziomie HbA1c (np. $\geq 9\%$). Schemat terapeutyczny powinien zatem zawierać insulinę bazalną przed przejściem do bardziej złożonej insulinoterapii, takich jak: skojarzenie insuliny bazalnej z 1 podaniem lub ≥ 2 podaniami insuliny szybko działającej (w okresie okołoposiłkowym), lub podawanie insuliny premix dwa razy dziennie.</p>	Rekomendacja nie wymienia inhibitorów SGLT-2 jako opcji terapeutycznej leczenia cukrzycy typu II.
Wielka Brytania	NICE 2014 (2010)	<p>I etap leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - metformina w monoterapii, natomiast w przypadku chorych bez nadwagi lub gdy metformina nie jest tolerowana lub jest przeciwwskazana, lub wymagana jest szybka odpowiedź terapeutyczna ze względu na objawy hiperglikemii zalecane jest zastosowanie pochodnych sulfonilomocznika <p>II etap leczenia:</p> <p>W ramach terapii dwulekowej wymieniane są następujące leki, jako dołączane do monoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> - terapia z wyboru: pochodne sulfonilomocznika; - opcje alternatywne dla pochodnych sulfonilomocznika w przypadku istotnego ryzyka hipoglikemii lub gdy SU jest nietolerowany/przeciwwskazany (lub dla metforminy w przypadku, gdy metformina jest nietolerowana/ przeciwwskazana): <ul style="list-style-type: none"> o inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna), o tiazolidynodiony (pioglitazon); - kanagliflozyna w skojarzeniu z metforminą w przypadku, gdy SU jest nietolerowany/przeciwwskazany lub występuje wysokie ryzyko hipoglikemii; - dapagliflozyna w skojarzeniu z metforminą, zgodnie z zaleceniami dla inhibitorów DPP-4; - opcje alternatywne (stosowane w skojarzeniu z MET lub SU) stosowane w przypadku nietolerancji/przeciwwskazań do stosowania MET lub SU oraz TZD i inhibitorów DPP-4: <ul style="list-style-type: none"> - liraglutyd, - eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu, - u chorych z nieregularnym stylem życia: - szybko działający lek pobudzający wydzielanie insuliny. 	Rekomendacja wymienia inhibitory SGLT2 w terapii dwulekowej oraz w terapii trójlekowej.

		<p>III etap leczenia (trójlewkowa terapia):</p> <ul style="list-style-type: none"> -sitagliptyna lub pioglitazon, jako opcje alternatywne dla insulinoterapii, jeżeli nie jest akceptowana przez chorego; - eksenatyd (podawany 2 razy dziennie) – rozważyć dołączenie leku do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika u chorych z BMI \geq 35 kg/m² pochodzenia europejskiego* i problemami związanymi z dużą masą ciała, lub u chorych z BMI < 35 kg/m², u których leczenie insuliną może mieć znaczące implikacje zawodowe lub utrata masy ciała może przynieść znaczące korzyści w odniesieniu do chorób współistniejących związanych z otyłością; - eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu – w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika lub metforminą i tiazolidynodionem – u chorych z BMI \geq 35 kg/m² pochodzenia europejskiego (z odpowiednią korektą dla innych grup etnicznych) i specyficznymi psychologicznymi lub medycznymi problemami związanymi z dużą masą ciała, lub u chorych z BMI < 35 kg/m², u których leczenie insuliną może mieć znaczące implikacje zawodowe lub utrata masy ciała może przynieść znaczące korzyści w odniesieniu do chorób współistniejących związanych z otyłością; - kanagliflozyna w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem lub metforminą i tiazolidynodionem; - liraglutyd - w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika lub metforminą i tiazolidynodionem; - dapagliflozyna w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem wyłącznie w ramach badania klinicznego <p>W przypadku braku kontroli glikemii pomimo stosowania wymienionych powyżej terapii wymagane jest rozpoczęcie insulinoterapii za pomocą insuliny NPH. Alternatywnie lub w przypadku braku kontroli glikemii za pomocą insuliny NPH należy rozważyć stosowanie długodziałających analogów insuliny (insulina glargine, insulina detemir) oraz mieszanek insulinowych. Zalecana jest kontynuacja stosowanych dotychczas doustnych leków przeciwcukrzycowych, jeśli wskazania rejestracyjne zezwalają na stosowanie danego leku wraz z insuliną (w tym metforminy, pochodnej sulfonilomocznika lub akarbozy, jeśli była stosowana wcześniej).</p> <p>W przypadku braku kontroli glikemii zalecana jest intensyfikacja insulinoterapii (zwiększenie dawki, liczby dawek, dodanie insuliny innego rodzaju) lub dodanie innych leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pioglitazon; - kanagliflozyna \pm inne OADs; -dapagliflozyna \pm inne OADs. 	
<p>USA</p>	<p>UMHS 2014</p>	<p>I linia leczenia: Początkowe leczenie pacjentów z cukrzycą typu II:</p> <ul style="list-style-type: none"> -kompleksowa edukacja, zdrowe odżywianie, aktywność fizyczna +/- metformina w maksymalnej tolerowanej dawce; pomiar po 3 miesiącach jeżeli nie uda się osiągnąć efektu należy dodać drugi środek <p>II linia leczenia:</p> <p>Jeżeli poziom HbA1c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <7% - bez dodatkowych środków • \geq 9% - należy rozważyć podanie insuliny <p>\geq 7% ale <9%, drugi środek (pochodne sulfonilomocznika, pochodne tiazolidynodionu, Inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna), akarboza, inhibitory SGLT2 (kanagliflozyna – możliwe podanie w przypadku gdy klirens kreatyny < 60ml/ml, dapagliflozyna – nie zalecana w przypadku gdy klirens kreatyny < 60ml/ml, ponadto może powodować zakażenia układu moczowego, grzybicę narządów płciowych oraz raka pęcherza, analogi GLP1 lub insulina dostosowana do pacjenta.</p> <p>Pomiar po 3 miesiącach</p> <p>III linia leczenia:</p> <p>Z dodatkiem drugiego leku, jeżeli poziom HbA1c:</p> <ul style="list-style-type: none"> •<7% - bez dodatkowych środków •\geq 9% - należy rozważyć podanie insuliny •\geq 7% ale <9%, trzeci środek (pochodne sulfonilomocznika, pochodne tiazolidynodionu, inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna), akarboza, inhibitory SGLT2 (kanagliflozyna – możliwe podanie w przypadku gdy klirens kreatyny < 60ml/ml; dapagliflozyna – nie zalecana w przypadku gdy klirens kreatyny < 60ml/ml, ponadto może 	<p>Rekomendacja wymienia inhibitory SGLT2 w terapii dwulekowej oraz w terapii trójlewkowej.</p>

		powodować zakażenia układu moczowego, grzybicę narządów płciowych oraz raka pęcherza,, analogi GLP1 lub insulina dostosowana do pacjenta. Jeżeli brak działania mimo maksymalnej dawki należy rozpocząć leczenie insuliną	
USA	AACE 2013	<p>Początkowo zalecana jest modyfikacja stylu życia. Jeżeli nie można osiągnąć docelowego HbA1c bez istotnych działań niepożądanych, należy przejść do I etapu leczenia (monoterapia)</p> <p>I etap leczenia (monoterapia):</p> <ul style="list-style-type: none"> - jeżeli HbA1c <7,5% : metformina, inhibitory DPP-4, agonista receptora GLP-1, inhibitorem α-glukozydazy, lub Tiazolidynodiony, sulfonylomocznik inhibitory SGLT-2 które powinny być stosowane z dużą ostrożnością - jeżeli po 3 miesiąca nie osiągnięto efektów leczenia, do terapii należy dołączyć kolejny lek <p>II etap leczenia (terapia dwulekowa)</p> <ul style="list-style-type: none"> - jeżeli HbA1c \geq7,5% - do metforminy lub innego preparatu stosowanego w I linii należy dołączyć: agonistę receptora GLP-1 oraz inhibitory DPP-4, tiazolidynodiony, inhibitory SGLT-2 oraz insulina bazalna powinny być stosowane z dużą ostrożnością, cholestagel, bromocriptin, inhibitor α-glukozydazy oraz sulfonylomocznik z który należy podawać dużą ostrożnością jeżeli po 3 miesiąca nie osiągnięto efektów leczenia, do terapii należy dołączyć kolejny lek <p>III linia leczenia (terapia trójlekowa)</p> <ul style="list-style-type: none"> - agonista receptora GLP-1, tiazolidynodiony, inhibitory SGLT-2 oraz insulina bazalna które powinny być stosowane z dużą ostrożnością, inhibitory DPP-4, cholestagel, bromocriptin, inhibitor α-glukozydazy oraz sulfonylomocznik z który należy podawać dużą ostrożnością - jeżeli HbA1c > 9% i terapii dwu i trzy lekowa nie jest skuteczna należy rozważyć podanie insuliny z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, a gdy zakończy się to niepowodzeniem należy przejść do insulinoterapii złożonej. 	Rekomendacja wymienia inhibitory SGLT2 w terapii dwulekowej oraz w terapii trójlekowej.
Kanada	CDA 2013	<p>Początkowo: zmiana stylu życia, jeżeli nie skuteczne to w połączeniu z metforminą.</p> <p>W przypadku braku osiągnięcia wyrównania metabolicznego w początkowym etapie leczenia, zalecane jest wprowadzenie do terapii kolejnego preparatu przeciwcukrzycowego (z innych grup leków, w tym insuliny) w celu osiągnięcia docelowego poziomu HbA1c; jeżeli nie osiągnięto celu terapeutycznego należy dołączyć kolejny lek z innej grupy lub insulinoterapię.</p> <p>Wybór leczenia farmakologicznego powinien być zindywidualizowany. W ramach możliwych opcji terapeutycznych wymieniono m.in. inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna) i agonistów receptora GLP-1 (eksenatyd, liraglutyd).</p> <p>W przypadku dołączenia insuliny bazalnej do leków przeciwcukrzycowych, długo działające analogi insuliny (detemir lub glargine) mogą być stosowane zamiast insuliny NPH (insulina izofanowa, ang. <i>neutral protamine hagedorn</i>) w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii</p> <p>W przypadku dołączenia insuliny w formie bolusu do leków przeciwcukrzycowych, szybko działające analogi mogą być stosowane zamiast zwykłej insuliny w celu poprawy kontroli glikemii</p>	Rekomendacja nie wymienia inhibitorów SGLT-2 jako opcji terapeutycznej leczenia cukrzycy typu II.
Kanada	CADTH 2013	<p>Zalecenie 1: CDEC rekomenduje skojarzenie metforminy z sulfonylomocznikiem w przypadku niewłaściwej kontroli choroby przy użyciu samej metforminy.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wszystkie grupy leków wykazały podobną skuteczność w poprawie (HbA1c). Pochodne sulfonylomocznika były opcją leczenia najbardziej kosztowo-efektywną w porównaniu z samą metforminą. 2. Istnieje znacznie więcej długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa dla sulfonylomocznika niż dla leków z nowszych grup leków przeciwcukrzycowych. <p>Zalecenie 2: CDEC rekomenduje włączenie insuliny izofanowej u większości osób dorosłych z cukrzycą typu 2, którzy nie uzyskują odpowiedniej kontroli choroby w leczeniu metforminą i pochodną sulfonylomocznika.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wyniki metaanalizy 24 badań RCT u chorych z cukrzycą typu 2 i nieodpowiednią kontrolą glikemii w terapii metforminą skojarzoną z pochodną sulfonylomocznika, istotne spadki stężenia hemoglobiny HbA1c były podobnego rzędu dla wszystkich grup leków przeciwcukrzycowych dodanych do bieżącej terapii, z wyjątkiem inhibitorów α-glukozydazy i meglitynidów. Dodanie insuliny izofanowej było najbardziej kosztowo-efektywne 	Rekomendacja nie wymienia inhibitorów SGLT-2 jako opcji terapeutycznej leczenia cukrzycy typu II.

		<p>2. Istnieje znacznie więcej długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa dla insuliny izofanowej niż dla leków z nowszych grup leków przeciwcukrzycowych.</p> <p>Zalecenie 3: W przypadku, gdy pacjenci nie mogą przyjmować insuliny w opcji trzeciej linii leczenie CDEC rekomenduje dodanie inhibitorów DPP-4 do terapii metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika.</p> <p>Uzasadnienie: Zastosowanie inhibitorów DPP-4 było najbardziej opłacalną opcją, gdy wyłączono insuliny z analizy opłacalności.</p>	
Belgia	IDF 2012	<p>I linia leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> - metformina (jeżeli nie ma dowodów na zaburzenia czynności nerek lub innych przeciwwskazań), jeżeli występuje nietolerancja: pochodne sulfonilomocznika <p>II linia leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> - dodanie do metforminy (jeżeli była stosowana w pierwszej linii), leków z grupy inhibitorów alfa-glukozydazy, inhibitorów DPP-4 oraz tiazolidynodionu. <p>III linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - podanie insuliny lub wprowadzenie dodatkowego, trzeciego środka doustnego (lek z grupy inhibitorów alfa-glukozydazy, inhibitorów DPP-4, tiazolidynodion lub lek z grupy antagonistów receptora GLP-1) <p>IV linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - gdy zoptymalizowane leczenie środkami doustnymi oraz zmiany w stylu życia są niewystarczające aby utrzymać glukozę na odpowiednim poziomie- należy rozpocząć leczenie insuliną. W trakcie insulinoterapii należy kontynuować przyjmowanie metforminy, inne doustne leki przeciwcukrzycowe również mogą być stosowane. Insulinoterapię rozpoczyna się od insuliny podstawowej (np. insulina NPH, insulina glargine lub insulina detemir) raz dziennie, lub insuliną premix (dwufazowa insulina) raz lub 2 razy dziennie. 	Rekomendacja nie wymienia inhibitorów SGLT-2 jako opcji terapeutycznej leczenia cukrzycy typu II.
USA	ACP 2012	<p>ACP zaleca:</p> <ul style="list-style-type: none"> -dodanie terapii doustnej u pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2, gdy zmiany stylu życia, w tym diety, ćwiczeń i utraty masy ciała, nie udało się odpowiednio poprawić hiperglikemii; -przepisywanie monoterapii metforminą jako początkową terapię farmakologiczną w leczeniu większości pacjentów z cukrzycą typu 2; -dodanie drugiego środka do metforminy w leczeniu pacjentów z przewlekłą hiperglikemią, gdy zmiany stylu życia i metformina stosowana w monoterapii nieumożliwiają kontroli hiperglikemii. 	Rekomendacja nie wymienia inhibitorów SGLT-2 jako opcji terapeutycznej leczenia cukrzycy typu II.
Szkocja	SIGN 2010	<p>Ogólne zalecenia:</p> <p>W celu poprawy kontroli poziomu glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą typu 2 mogą być stosowane inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna).</p> <p>U pacjentów otyłych (BMI \geq 30 kg/m²), przyjmujących metforminę i/lub sulfonilomocznikiem można zastosować leki z grupy antagonistów receptora GLP-1</p> <p>Po wprowadzeniu insulinoterapii powinna być kontynuowana doustna terapia metforminą i sulfonilomocznikiem w celu utrzymania i poprawy kontroli glikemii.</p> <p>Antagoniści receptora GLP-1 zazwyczaj są dodawane jako trzeci lek, u pacjentów u których nie osiągnięto odpowiedniego poziomu glikemii w terapii dwulekowej (metformina + sulfonilomocznik), jako alternatywa do wprowadzenia terapii insuliną.</p>	Rekomendacja nie wymienia inhibitorów SGLT-2 jako opcji terapeutycznej leczenia cukrzycy typu II.

Tabela 13. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych


Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>Prof. dr hab. n. med. Maciej Małecki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Diabetologii</p>	<p>Przy terapii dwulekowej najczęściej stosowanym/dodawanym kolejnym preparatem jest insulina. Rzadziej pochodna tiazolidenodionowa lub akarboza albo preparat inkretynowy (ten ostatni nierefundowany). Przy terapii skojarzonej insuliną i lekiem doustnym (zwykle za pomocą metforminy) najczęściej zwiększa się dawkę insuliny. Dodawane bywają pochodne SU (przy terapii jedynie insuliną bazalną) lub rzadko leki inkretynowe (nierefundowane).</p>	<p>Przy intensyfikacji terapii dwulekowej zastąpiona zostanie najczęściej terapia insuliną. Przy leczeniu modelem skojarzonym z insuliną potencjalnie rzadziej będzie się intensyfikować insulinoterapię; inne alternatywy to pochodne SU oraz leki inkretynowe.</p>	<p>Przy rozpatrywaniu jedynie kosztów bezpośrednich w obu wskazaniach jest to terapia insuliną – przy pierwszym, rozumiana jako inicjacja, przy drugim jako intensyfikacja. Uwzględnienie jednak dodatkowo ponoszonych kosztów, w szczególności hospitalizacji z powodu niedocukrzeń, konieczności zwiększonego zużycia pasków do glukometrów, powoduje, że różnica w kosztach ulega wyraźnemu zmniejszeniu.</p>	<p>Terapia insuliną jest najbardziej efektywnym postępowaniem hipoglikemizującym w diabetologii, jednak jej wdrożenie wiąże się z działaniami ubocznymi – wzrost ryzyka hipoglikemii, narastanie masy ciała. Pojawia się też pogorszenie komfortu życia związane z lękiem przed hipoglikemiami, koniecznością wykonywania iniekcji podskórnych oraz zwiększonej liczby pomiarów samokontroli glukometrycznej. Istnieje szereg badań klinicznych, które pokazują większą efektywność SGLT2 inhibitorów w stosunku do pochodnych SU i inhibitorów DPP-4.</p>	<p>Wytyczne w tym zakresie w Polsce formułują „Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę” opublikowane przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne w roku 2014 (suplement Diabetologii Klinicznej). SGLT2 inhibitory, w tym dapagliflozyna, są w nich rekomendowane w leczeniu T2DM. Rekomendacja ta obejmuje także wskazania zawarte w niniejszym formularzu, tzn. w terapii trójlekowej lub w skojarzeniu z insuliną. Alternatywę stanowią insulina, inne leki doustne lub agoniści GLP-1.</p>
	<p>Leki doustne i insuliny</p>	<p>Nie jestem pewien, czy lek może <u>całkowicie</u> zastąpić inną technologię, ale częściowo może zastąpić insuliny</p>	<p>Insulina NPH, Metformina</p>	<p>Leki doustne, Insuliny Analogowe (wg. powszechnie przytaczanych opinii lekarskich w tym Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego)</p>	<p>Leki doustne, Insuliny Analogowe (wg. powszechnie przytaczanych opinii lekarskich w tym Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego)</p>

Tabela 14. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniu: cukrzyca typu 2

Subst. czynna	Grupa limitowa	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
Metforminum	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	Cukrzyca	ryczałt
Gliclazidum	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	Cukrzyca	ryczałt
Glimepiridum	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	Cukrzyca	ryczałt
Glipizidum	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	Cukrzyca	ryczałt
Acarbosum	17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inh bitory alfa-glukozydazy - akarboza	Cukrzyca	30%
Glucagonum	85.0, Hormony trzustki - glukagon	Cukrzyca	ryczałt
Insulini c. zinco suspensio compositum	14.2, Hormony trzustki - insuliny zwierzęce	Cukrzyca	ryczałt
Insulinum humanum	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	Cukrzyca	ryczałt
Insulinum isophanum	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	Cukrzyca	ryczałt
Insulinum aspartum	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	Cukrzyca	ryczałt
Insulinum glulisinum	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	Cukrzyca	ryczałt
Insulini injectio neutra lis	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej 14.2, Hormony trzustki - insuliny zwierzęce	Cukrzyca	ryczałt
Insulinum lisprum, injectio neutralis	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	Cukrzyca	ryczałt
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	Cukrzyca	ryczałt
Insulini inieccio neutralis + Insulinum isophanum	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	Cukrzyca	ryczałt
Insulinum detemirum	14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny	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%
Insulinum glargine	14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny	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 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)	30%

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 15. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika; Insulina w monoterapii lub insulina w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.	„Uwzględniając obowiązujące w Polsce zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2014 r., 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 (porównanie pośrednie); 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 (porównanie bezpośrednie)”.	- stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce, - substancje finansowane w Polsce ze środków publicznych - zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej.

Komentarz AOTM:

- Wybór komparatorów przez wnioskodawcę ograniczył się do technologii lekowych. Rozważono następujące technologie – insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika, oraz insulina stosowana w monoterapii lub insulina w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Wybór ww. technologii jako komparatorów wnioskodawca uzasadnił zastosowaniem ich w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce, a także faktem, iż znajdują się na wykazie leków refundowanych.

- Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, inhibitory SGLT-2 (dapagliflozyna) w monoterapii są wskazane do stosowania w przypadku nietolerancji metforminy. Stosowanie inhibitorów SGLT-2 (dapagliflozyna) jest preferowane u osób z otyłością oraz z dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń. W terapii skojarzonej natomiast zalecana jest modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup m.in inhibitory SGLT-2. Rekomendacja podaje, że możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednie przejście z etapu 1 do etapu 3. Stosowanie inhibitora SGLT-2 (dapagliflozyny) rekomendowane jest również w przypadkach, w których modyfikacja stylu życia i insulinoterapia skojarzona ze stosowaniem metforminy nie pozwalają osiągnąć pożądanego stopnia wyrównania metabolicznego. Wybór komparatorów zatem, wydają się zasadny.
- Istniejąca praktyka medyczna leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce (zalecenia PTD 2014) dopuszcza stosowanie insulinoterapii prostej (z zastosowaniem insuliny bazowej: insulina NPH, analog długodziałający) po niepowodzeniu skojarzonej terapii trójlekowej tj. metformina + 2 leki o różnych mechanizmach działania (m.in pochodne sulfonylomocznika i inhibitory SGLT-2). Zastosowanie insuliny w schemacie trójlekowym (w skojarzeniu z metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika), rekomendowane jest przez American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes 2012, a także National Institute for Health and Clinical Excellence 2010.
- Należy zwrócić uwagę na różnice we wskazaniach refundacyjnych insuliny detemir i glargine w stosunku do wskazań wnioskowanych dla leku Forxiga, zgodnie z którymi zastosowanie insuliny detemir i glargine jest refundowane dopiero po wcześniejszym zastosowaniu insuliny NPH a nie bezpośrednio po niepowodzeniu terapii MET + pochodna sulfonylomocznika.
- Dodatkowo zgodnie z zaleceniami wytycznych klinicznych (między innymi NICE, ADA, EADS, AACE, PTB) za komparator należałoby uznać agonistów receptora GLP-1 i inhibitory DPP-4.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W przeglądzie systematycznym przedstawionym przez wnioskodawcę zidentyfikowano 8 opracowań wtórnych spełniające kryteria włączenia do przeglądu oraz 1 dokument oceniający raport HTA. Celem pięciu opracowań wtórnych włączonych do analizy była ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania leków z grupy inhibitorów SGLT-2, w tym dapagliflozyny, natomiast w trzech 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 sulfonylomocznika.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo dapagliflozyny w terapii cukrzycy typu 2, w porównaniu z dowolnym komparatorem (w tym Insulina bazowa, leki inkretynowe), w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid), Cochrane Library, CRD. Nie odnaleziono dodatkowych opracowań wtórnych, niewskazanych przez wnioskodawcę.

Tabela 16. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające skuteczność / bezpieczeństwo Forxigi w terapii cukrzycy typu 2

Badanie	Metodyka	Wyniki i wnioski
Aylsworth 2014 (przeгляд systematyczny)	<p>Cel: ocena właściwości farmakologicznych, farmakokinetycznych, farmakodynamicznych, skuteczności i bezpieczeństwa DAPA w leczeniu cukrzycy typu 2</p> <p>Populacja: chorzy z cukrzycą typu 2</p> <p>Interwencje: DAPA w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi</p> <p>Rodzaj badań: podwójnie zaślepione badania RCT</p> <p>Oceniane punkty końcowe: skuteczność i bezpieczeństwo, m.in. zmiana HbA_{1c}, FPG, masy ciała, hipoglikemia, ZN</p> <p>Przeszukane bazy danych/data odcięcia: PubMed i International Pharmaceutical Abstracts od 2006 r. do kwietnia 2014 r.</p> <p>Włączone badania: 9 podwójnie zaślepionych badań RCT dla DAPA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ferrannini 2010 (DAPA vs PLA) • Bailey 2012 (DAPA vs PLA) • Henry 2012 (DAPA+MET, DAPA vs MET) • Bailey 2013 (DAPA+MET vs PLA+MET) • Strojek 2011 (DAPA+GLIM vs PLA+GLIM) • Nauck 2011 (DAPA+MET vs GLIP+MET) • Wilding 2009 (DAPA+INS vs PLA+INS) • Rosenstock 2012 (DAPA+PIO vs PLA+PIO) • Jabbour 2014 (DAPA+SIT±MET vs PLA+SIT±MET) 	<p>Wyniki: DAPA powoduje redukcję HbA_{1c} oraz wykazuje korzystny wpływ na chorych z wysokim ciśnieniem krwi i otyłością; najczęściej występujące zdarzenia niepożądane: zapalenie nosogardzieli, infekcje grzybicze, UTI i GTI</p> <p>Wnioski autorów: 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</p>
Baker 2014 (przeгляд systematyczny i metaanaliza)	<p>Cel: ocena wpływu inhibitorów SGLT-2 na ciśnienie krwi</p> <p>Populacja: chorzy z cukrzycą typu 2</p> <p>Interwencje: inhibitory SGLT-2 (w tym DAPA)</p> <p>Rodzaj badań: badania RCT</p> <p>Oceniane punkty końcowe: zmiana SBP, DBP, dodatkowo oceniono zmianę masy ciała, poziomu hematokrytu, tętna</p> <p>Przeszukane bazy danych/data odcięcia: MEDLINE, SCOPUS, Web of Science z datą odcięcia 25.06.2013 (aktualizacja w Medline za pomocą uproszczonej strategii wyszukiwania: 01.10.2013)</p>	<p>Wyniki: DAPA vs komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana SBP (mmHg): WMD=-3,78 [-4,49; -3,07] • zmiana DBP (mmHg): WMD=-1,41 [-1,86; -0,96] • hipotonia ortostatyczna: RR=0,66 [0,41; 1,08] • zmiana masy ciała (kg): WMD=-1,73 [-2,11; -1,34] • poziom hematokrytu (%): WMD=2,28 [2,03; 2,53] <p>Wnioski autorów: Stosowanie inhibitorów SGLT-2, w tym DAPA, powoduje istotne obniżenie SBP i DBP,</p>

Badanie	Metodyka	Wyniki i wnioski
	<p>Włączone badania: 27 badań, w tym 12 dla DAPA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • List 2009 (DAPA vs MET, PLA) • Wilding 2009 (DAPA+INS vs PLA+INS) • Bailey 2010 (DAPA+MET vs PLA+MET) • Ferrannini 2010 (DAPA vs PLA) • Nauck 2011 (DAPA+MET vs GLIP+MET) • Strojek 2011 (DAPA+GLIM vs PLA+GLIM) • Bailey 2012 (DAPA vs PLA) • Bolinder 2012 (DAPA+MET vs PLA+MET) • Henry 2012 (DAPA+MET, DAPA vs MET) • Rosenstock 2012 (DAPA+PIO vs PLA+PIO) • Wilding 2012 (DAPA+INS vs PLA+INS) • Kaku 2013 (DAPA vs PLA) 	nie mając jednocześnie znacznego wpływu na występowanie hipotonii ortostatycznej, jak również jest związane z redukcją masy ciała oraz wzrostem poziomu hematokrytu
<p>Berhan 2013 (przegląd systematyczny i metaanaliza)</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów SGLT-2 Populacja: chorzy z cukrzycą typu 2 Interwencje: inhibitory SGLT-2 (w tym DAPA) Rodzaj badań: podwójnie zaślepione badania RCT, czas obserwacji \geq 12 tygodni Oceniane punkty końcowe: skuteczność i bezpieczeństwo, m.in. zmiana HbA_{1c}, FPG, masy ciała, SBP, DBP, LDL, HDL, ZN, ZN pow. przerw. leczenia, hipoglikemia Przeszukane bazy danych/data odcięcia: MEDLINE, HINARI, EMBASE i The Cochrane Library Włączone badania: 17 publikacji, w tym 11 dla DAPA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wilding 2009 (DAPA+INS vs PLA+INS) • Bailey 2012 (DAPA vs PLA) • Ferrannini 2010 (DAPA vs PLA) • Henry 2012 (DAPA+MET, DAPA vs MET) • Strojek 2011 (DAPA+GLIM vs PLA+GLIM) • Bailey 2010 (DAPA+MET vs PLA+MET) • Bolinder 2012 (DAPA+MET vs PLA+MET) • Rosenstock 2012 (DAPA+PIO vs PLA+PIO) • Kaku 2013 (DAPA vs PLA) • Wilding 2012 (DAPA+INS vs PLA+INS) • List 2009 2009 (DAPA vs MET, PLA) 	<p>Wyniki: DAPA vs komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana HbA_{1c} (%): SMD=-0,73 [-0,82; -0,64] • zmiana masy ciała (kg): SMD=-0,59 [-0,69; -0,49] • ZN: OR=1,17 [1,05; 1,31] • ZN pow. przerw. leczenia: OR=1,14 [0,84; 1,53] • GTI: OR=3,07 [2,32; 4,05] • UTI: OR=1,32 [1,06; 1,63] <p>Wnioski autorów: 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</p>
<p>Clar 2012 (przegląd systematyczny i metaanaliza)</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów SGLT-2 w terapii podwójnej i potrójnej Populacja: dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 Interwencje: inhibitory SGLT-2 (DAPA 10 mg i kanagliflozyna) w terapii podwójnej i potrójnej vs PLA lub aktywny komparator Rodzaj badań: badania RCT (czas obserwacji > 8 tygodni), przeglądy systematyczne Oceniane punkty końcowe: kontrola glikemii (HbA_{1c}),</p>	<p>Wyniki: DAPA 10 mg vs komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana HbA_{1c} (%): WMD=-0,54 [-0,63; -0,44] • zmiana masy ciała (kg): WMD=-1,95 [-2,18; -1,71] • wzrost ryzyka UTI i GTI • porównywalna częstość występowania hipoglikemii <p>Wnioski autorów: wykazano skuteczność DAPA pod względem redukcji HbA_{1c}, masy ciała, SBP i FPG,</p>

Badanie	Metodyka	Wyniki i wnioski
	<p>zmiana masy ciała lub BMI, zmiana jakości życia zdarzenia sercowo-naczyniowe ZN, w tym hipoglikemia i UTI</p> <p>Przeszukane bazy danych/data odcięcia: 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.)</p> <p>Włączone badania: 8 badań RCT, w tym 7 dla DAPA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bailey 2010 (DAPA+MET vs PLA+MET) • Bolinder 2012 + Ljunggren 2012 (DAPA+MET vs PLA+MET) • Nauck 2011 (DAPA+MET vs GLIP+MET) • Rosenstock 2012 (DAPA+PIO vs PLA+PIO) • Strojek 2011 (DAPA+GLIM vs PLA+GLIM) • Wilding 2009 (DAPA+INS vs PLA+INS) • Wilding 2012 (DAPA+INS vs PLA+INS) 	<p>wskazano na potrzebę dalszych badań dotyczących bezpieczeństwa</p>
<p>Musso 2012 (przegląd systematyczny i metaanaliza)</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów SGLT-2 Populacja: chorzy z cukrzycą typu 2 w wieku > 18 lat Interwencje: inhibitory SGLT-2 (w tym DAPA) Rodzaj badań: badania RCT</p> <p>Oceniane punkty końcowe: zmiana HbA_{1c}, 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</p> <p>Przeszukane bazy danych/data odcięcia: 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</p> <p>Włączone badania: 13 badań RCT, w tym 7 dla DAPA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • List 2009 (DAPA vs MET, PLA) • Komoroski 2009 (DAPA vs PLA) • Wilding 2009 (DAPA+INS vs PLA+INS) • Wilding 2010^a (DAPA+INS vs PLA+INS) • Bailey 2010 (DAPA+MET vs PLA+MET) • Ferrannini 2010 (DAPA vs PLA) • Strojek 2010^a (DAPA+GLIM vs PLA+GLIM) 	<p>Wyniki: DAPA 10 mg vs komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana HbA_{1c} (%): WMD=-0,60 [-0,69; -0,52] • zmiana FPG (mg/dl): WMD=-19,89 [-23,91; -15,88] • zmiana masy ciała (%): WMD=-1,75 [-2,17; -1,33] • zmiana SBP (mmHg): WMD=-4,43 [-5,98; -2,88] • zmiana DBP (mmHg): WMD=-1,44 [-2,36; -0,53] • zmiana stężenia kwasu moczowego w surowicy ($\mu\text{mol/l}$): WMD=-42,46 [-49,53; -35,39] • hipoglikemia: OR=1,21 [0,87; 1,67] • UTI: OR=1,42 [0,93; 2,17] • GTI: OR=3,53 [2,03; 6,14] <p>Wnioski autorów: wykazano skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów SGLT-2, w tym DAPA, w leczeniu cukrzycy typu 2</p>
<p>Sun 2014 (przegląd systematyczny i metaanaliza)</p>	<p>Cel: ocena synergicznego efektu DAPA dodanej do innych leków przeciwcukrzycowych w zakresie kontroli glikemii oraz wpływu leku na masę ciała pacjentów Populacja: chorzy z cukrzycą typu 2 w wieku \geq 18 lat Interwencje: DAPA vs PLA w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi</p>	<p>Wyniki: DAPA+INS vs PLA+INS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana HbA_{1c} (%): WMD=-0,53 [-0,65; -0,41] • zmiana FPG (mmol/l): WMD=-1,32 [-1,79; -0,84] • zmiana masy ciała (kg): WMD=-2,45 [-2,99; -1,92]

Badanie	Metodyka	Wyniki i wnioski
	<p>Rodzaj badań: badania RCT, czas obserwacji > 8 tygodni</p> <p>Oceniane punkty końcowe: zmiana HbA_{1c}, FPG, masy ciała</p> <p>Przeszukane bazy danych/data odcięcia: MEDLINE (PubMed), EMBASE (OVID), Cochrane Library, Google Scholar, ClinicalTrials.gov z datą odcięcia 09.07.2013 (aktualizacja 21.10.2013)</p> <p>Włączone badania: 12 badań RCT dla DAPA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bailey 2010 (DAPA+MET vs PLA+MET) • Bailey 2013 (DAPA+MET vs PLA+MET) • Bolinder 2012 (DAPA+MET vs PLA+MET) • Bolinder 2014 (DAPA+MET vs PLA+MET) • Henry 2012 (DAPA+MET, DAPA vs PLA+MET) • Ljunggren 2012 (DAPA+MET vs PLA+MET) • Rosenstock 2012 (DAPA+PIO vs PLA+PIO) • Strojek 2011 (DAPA+GLIM vs PLA+GLIM) • Wilding 2009 (DAPA+INS vs PLA+INS) • Wilding 2012 (DAPA+INS vs PLA+INS) • Wilding 2014 (DAPA+INS vs PLA+INS) • Jabbour 2014 (DAPA+SIT±MET vs PLA+SIT±MET) 	<p>Wnioski autorów:</p> <p>DAPA w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi poprawia kontrolę glikemii powodując jednocześnie redukcję masy ciała</p>
<p>Vasilakou 2013 (przegląd systematyczny i metaanaliza)</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów SGLT-2</p> <p>Populacja: dorośli chorzy z cukrzycą typu 2</p> <p>Interwencje: inhibitory SGLT-2 (w tym DAPA) vs PLA lub inne leki przeciwcukrzycowe</p> <p>Rodzaj badań: badania RCT</p> <p>Oceniane punkty końcowe: skuteczność i bezpieczeństwo, m.in. kontrola glikemii, masa ciała, ciśnienie krwi, hipoglikemia, GTI, hipotensja i inne ZN</p> <p>Przeszukane bazy danych/data odcięcia: 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</p> <p>Włączone badania: 55 badań RCT, w tym 21 dla DAPA: 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</p>	<p>Wyniki: DAPA vs PLA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana HbA_{1c} (%): WMD=-0,59 [-0,67; -0,50] • zmiana masy ciała (kg): WMD=-1,92 [-2,23; -1,60] • zmiana SBP (mmHg): WMD=-3,20 [-4,20; -2,21] • zmiana DBP (mmHg): WMD=-1,74 [-2,35; -1,13] • hipoglikemia: OR=1,20 [0,88; 1,64] • UTI: OR=1,43 [1,05; 1,94] • GTI: OR=3,48 [2,33; 5,20] <p>Wnioski autorów:</p> <p>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</p>
<p>Zhang 2014 (przegląd systematyczny i metaanaliza)</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa DAPA</p> <p>Populacja: dorośli chorzy z cukrzycą typu 2</p> <p>Interwencje: DAPA w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi vs PLA lub leki przeciwcukrzycowe</p> <p>Rodzaj badań: badania RCT, czas obserwacji ≥ 12 tygodni</p>	<p>Wyniki: DAPA 10 mg vs PLA</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana HbA_{1c} (%): WMD=-0,57 [-0,67; -0,46] • % pacjentów z HbA_{1c} < 7%: RR=1,47 [1,22; 1,76] • zmiana FPG (mmol/l): WMD=-1,13 [-1,30; -0,95]

Badanie	Metodyka	Wyniki i wnioski
	<p>Oceniane punkty końcowe: zmiana HbA_{1c}, odsetek pacjentów z HbA_{1c} < 7%, zmiana FPG, masy ciała, hipoglikemia, UTI, GTI</p> <p>Przeszukane bazy danych/data odcięcia: Medline (PubMed), Embase (OVID), the Cochrane Library z datą odcięcia sierpień 2012</p> <p>Włączone badania: 10 badań RCT dla DAPA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wilding 2009 (DAPA+INS vs PLA+INS) • List 2009 (DAPA vs MET, PLA) • Ferrannini 2010 (DAPA vs PLA) • Bailey 2010 (DAPA+MET vs PLA+MET) • Strojek 2011 (DAPA+GLIM vs PLA+GLIM) • Bolinder 2012 (DAPA+MET vs PLA+MET) • Henry 2012 (DAPA+MET, DAPA vs MET) • Wilding 2012 (DAPA+INS vs PLA+INS) • Rosenstock 2012 (DAPA+PIO vs PLA+PIO) • Bailey 2012 (DAPA vs PLA) 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana masy ciała (kg): WMD=-1,88 [-2,17; -1,60] • hipoglikemia: RR=1,10 [0,92; 1,32] <p>Wnioski autorów: wyniki metaanaliz wskazują na DAPA, jako skuteczną opcję terapeutyczną w leczeniu cukrzycy typu 2, DAPA może powodować wzrost ryzyka wystąpienia UTI oraz GTI</p>
<p>Cummins 2012 (raport HTA)</p>	<p>Cel: 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.</p> <p>Przeszukane bazy danych/data odcięcia: , MEDLINE in-process, EMBASE I CENTRAL w maju 2011 r , <i>Current Controlled Trials</i>, Clinical Trials.gov, ICTRP and <i>Clinical Study Results</i></p> <p>Włączone badania: 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.</p>	<p>Wyniki i wnioski: Wykazano, że stosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną i/lub innymi OADs powoduje większą redukcję HbA_{1c} 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.</p>

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

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

- MEDLINE (PubMed)
- EMBASE (EMBASE.com; Elsevier)
- The Cochrane Library
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD)
- Strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health).

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/>.

Dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa dokonano przeglądu możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), oraz danych Komitetu ds. Produktów Leczniczych (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Selekcja badań prowadzona była przez dwie osoby. W przypadku niezgodności między badaczami, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 18 sierpnia 2014 r.

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

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 17. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2: -nieskutecznie leczeni metforminą i pochodną sulfonylomocznika; -nieskutecznie leczeni insuliną w monoterapii lub insuliną w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.	-	Zgodne z wnioskiem

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Interwencja	Dapagliflozyna w dawce 10 mg/d, zgodnej z ChPL,1 jako: -składnik trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika – po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika; -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.	-	Zgodne z wnioskiem
Komparatory	-insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika - w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika; -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.	-	Zgodne z wnioskiem
Punkty końcowe	Ocena skuteczności, m.in.: zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA _{1c}) zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG) zmiana poziomu glukozy po posiłku (PPG) zmiana masy ciała zmiana całkowitej dobowej dawki insuliny (TDDI) ocena bezpieczeństwa, m.in.: 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	-	Zgodne z wnioskiem
Typ badań	Do analizy efektywności klinicznej włączono badania pierwotne, które zostały określone, jako: •prospektywne, •z randomizacją, •z grupą kontrolną, •z okresem stosowania terapii ≥ 12 tygodni.	<ul style="list-style-type: none"> • poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, • badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków), • doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, • badania dotyczące jedynie 	Zgodne z wnioskiem

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim	wyników laboratoryjnych, miar <ul style="list-style-type: none"> • 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). 	
Inne kryteria	-W przypadku braku 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, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo dapagliflozyny w populacji chorych z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczonych metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika oraz insuliną w monoterapii lub insuliną w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.	-	Zgodne z wnioskiem

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Kryteria włączenia do analizy spełniło 3 randomizowane badania kliniczne – w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika – badanie Matthaiei 2013: DAPA + MET + SU vs PLA + MET + SU; oraz 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.

Ponadto, do pośredniego porównania dapagliflozyny z insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (badanie LEAD-5: GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU) włączono 1 badanie randomizowane LEAD-5, które zostało przeprowadzone bez zaślepienia w ramieniu insuliny glargine.

Dodatkowo nie odnaleziono pełnotekstowej publikacji badania D1693C00005 (Matthaiei 2013). Wyniki przedstawiono w oparciu o pełne raporty z badań klinicznych (wyniki badania podstawowego i przedłużonej obserwacji) dostarczone przez Wnioskodawcę oraz 2 odnalezionych abstraktach konferencyjnych. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę włączonych do analizy badań.

Uwagi analityków AOTM:

Należy podkreślić, że badanie Matthaiei 2013 nie zostało opublikowane w formie pełnotekstowej publikacji a jedynie w formie abstraktu konferencyjnego (Matthaiei S. 2014). Brak pełnotekstowej publikacji podważa wiarygodność przedstawionych dla porównania DAPA + MET + SU vs PLA + MET + SU danych.

Tabela 18. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje (dawka)	Populacja	Punkty końcowe
Terapia skojarzona po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika				
<p>Matthaei 2013 <u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca</p>	<p><u>Typ badania</u> międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy IIIb z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby</p>	<p><u>Badane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DAPA 10 mg/d + MET + SU, n=109; • PLA + MET + SU, n=109 <p><u>Czas obserwacji:</u> 24/52 tygodnie*</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>LEAD-5 <u>Źródło finansowania:</u></p>	<p><u>Typ badania</u> międzynarodowe,</p>	<p><u>Badane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • liraglutyd 1,8 mg/d + 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek: 18-80 lat 	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana HbA_{1c} od wartości

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje (dawka)	Populacja	Punkty końcowe
<p>Novo Nordisk A/S.</p>	<p>wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby**</p> <p><u>Liczba, lokalizacja ośrodków</u> 107 ośrodków w 17 krajach</p> <p><u>Hipoteza kliniczna:</u> brak opisu (superiority i non-inferiority)***</p>	<p>MET 1g/2xd + glimepiryd 4 mg/d, n=232</p> <ul style="list-style-type: none"> GLA średnio 24 IU/ml/d + MET 1g/2xd + glimepiryd 4 mg/d, n=234; PLA + MET 1g/2xd + glimepiryd 4 mg/d, n=115 <p><u>Czas obserwacji:</u> 26 tygodni#</p>	<ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 2 leczona OAD przez co najmniej 3 miesiące BMI $\leq 45 \text{ kg/m}^2$ HbA_{1c}: 7,5-10% (1 OAD) lub 7-10% (>1 OAD) 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 <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> insulinoterapia w okresie 3 miesięcy poprzedzających badanie (za wyjątkiem krótkotrwałej terapii z powodu współistniejącej choroby) stosowanie leków innych niż OAD, mogących mieć wpływ na poziom glukozy we krwi niewydolność wątroby lub nerek klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa retinopatia proliferacyjna lub zwyrodnienie plamki nadciśnienie ($\geq 180/100 \text{ mmHg}$) choroba nowotworowa nawracająca hipoglikemia lub nieświadomość hipoglikemii obecność przeciwciał dla antygenów wirusa HBV lub HCV ciąża <p><u>Liczebność populacji:</u> N=581</p>	<p>początkowej do uzyskanej w 26 tygodniu.</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG) zmiana poziomu glukozy po posiłku (PPG) zmiana masy ciała zmiana obwodu talii zmiana ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi częstość rytmu serca zmiana funkcji komórek β (stosunek proinsuliny do C-peptydu) zdarzenia niepożądane
Terapia skojarzona po nieskuteczności insuliny i OAD				
<p>Wilding 2013</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca i Bristol-Myers Squibb</p>	<p><u>Typ badania</u> międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby</p> <p><u>Liczba, lokalizacja ośrodków</u> 126 ośrodków w Europie i Ameryce Północnej</p> <p><u>Hipoteza kliniczna:</u> brak opisu (domyślnie superiority)</p>	<p><u>Badane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DAPA 2,5 mg/d + INS + OADs, ‡ n=202 DAPA 5 mg/d + INS + OADs, ‡ n=212 DAPA 10 mg/d + INS + OADs, ‡ n=196 PLA + INS + OADs, ‡ n=197 <p><u>Czas obserwacji:</u> 24/48/104 tygodni†</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety i mężczyźni z cukrzycą typu 2 wiek: 18-80 lat wskaźnik masy ciała BMI $\leq 45 \text{ kg/m}^2$ HbA_{1c}: 7,5-10% stosowanie stałych dawek insuliny (średnio $\geq 30\text{U}$ dziennie) przez co najmniej 8 tygodni przed włączeniem do badania (zmiana dziennego zapotrzebowania na insulinę o >10% możliwa 1 raz w ciągu 7 dni przed randomizacją) dozwolone stosowanie stałych dawek ≤ 2 doustnych leków przeciw cukrzycowych stosowanie metforminy w dawce 1500 mg/d lub maksymalnej tolerowanej, lub co najmniej połowy maksymalnej dobowej dawki innego OAD przez ≥ 8 tygodni przed włączeniem do badania <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 1 objawy nieodpowiednio kontrolowanej cukrzycy stopień filtracji kłębuszkowej $< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ lub poziom 	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA_{1c} od wartości początkowej do uzyskanej w 24 tygodniu. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana masy ciała całkowita dzienna dawka insuliny (ang. <i>total daily dose of insulin</i>, TDDI) odsetek chorych z redukcją TDDI $\geq 10\%$ od wartości początkowej zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG) bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, czynności życiowe, pomiary laboratoryjne)

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje (dawka)	Populacja	Punkty końcowe
			kreatyniny w surowicy >177 $\mu\text{mol/l}$ (>2 mg/dl), lub – w przypadku stosowania metforminy – >133 $\mu\text{mol/l}$ (>1,5 mg/dl) u mężczyzn i ≥ 124 $\mu\text{mol/l}$ ($\geq 1,4$ mg/dl) u kobiet <u>Liczebność populacji:</u> N=808##	
Wilding 2009 <u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb i AstraZeneca	<u>Typ badania</u> międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby <u>Liczba, lokalizacja ośrodków</u> 26 ośrodków w USA i Kanadzie <u>Hipoteza kliniczna:</u> brak opisu (domyślnie superiority)	<u>Badane interwencje:</u> <ul style="list-style-type: none"> • DAPA 10 mg/d + INS + OADs, ‡‡ n=24 • DAPA 20 mg/d + INS + OADs, ‡‡ n=24 • PLA + INS + OADs, ‡‡ n=23 <u>Czas obserwacji:</u> 12 tygodni††	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety i mężczyźni z cukrzycą typu 2 • wiek: 18-75 lat • wskaźnik masy ciała BMI ≤ 45 kg/m² • HbA_{1c}: 7,5-10% • stosowanie stałych dawek leków uwrażliwiających na insulinę (metformina ≥ 1000 mg i/lub pioglitazon ≥ 30 mg lub rozyglitazon 4 mg) przez ≥ 4 tygodnie i insulinoterapia przez ≥ 12 tygodni przed włączeniem do badania (dawka insuliny ≥ 50 jednostek U100/d stała przez ≥ 6 tygodni) • stężenie C-peptydu na czczo $\geq 0,8$ ng/ml, stężenie kreatyniny w surowicy <1,5 mg/dl u mężczyzn lub <1,4 mg/dl u kobiet, stosunku stężenia albuminy do stężenia kreatyniny w moczu <300 mg/g lub (w przypadku przekroczenia) białko całkowite w dobowej zbiorce moczu <3g/24h <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca typu 1 w wywiadzie • poziom aminotransferazy asparaginianowej i/lub poziom aminotransferazy alaninowej >2,5 razy powyżej górnej granicy normy • stężenie kinazy kreatynowej ≥ 3 razy powyżej górnej granicy normy • objawy nieodpowiednio kontrolowanej cukrzycy • ciężka hipoglikemia, stan niestabilny lub poważne choroby układu krążenia, nerek lub wątroby w wywiadzie <u>Liczebność populacji:</u> N=71	<u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana HbA_{1c} od wartości początkowej do uzyskanej w 12 tygodniu. <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG) po 12 tygodniach • całkowita dzienna dawka insuliny (ang. <i>total daily dose of insulin</i>, TDDI) • odsetek chorych osiągających spadek HbA_{1c} $\geq 0,5\%$ od wartości początkowej • odsetek chorych osiągających HbA_{1c} <7,0% • zmiana masy ciała • zmiana poziomu glukozy 2 godziny po posiłku (PPG) • bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, czynności życiowe, pomiary laboratoryjne)

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*);

* do 3 tygodni okresu kwalifikacji, 8 tygodni podawania placebo, 24 tygodnie leczenia, 28 tygodni obserwacji po zakończeniu leczenia (przedłużona faza badania);

** 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;

1 chory nie otrzymał ani jednej dawki leku;

†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

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

W zakresie skuteczności leczenia oceniano następujące punkty końcowe:

- wpływ leczenia na poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c);
- wpływ leczenia na poziom glukozy w osoczu mierzonej na czczo (FPG);
- wpływ leczenia na poziom glukozy w osoczu mierzony po posiłku;
- wpływ leczenia na zmianę masy ciała pacjentów;
- wpływ leczenia na zmianę obwodu talii pacjentów;
- wpływ leczenia na całkowitą dzienną dawkę insuliny;
- wpływ leczenia na częstość rytmu serca;
- wpływ leczenia na zmianę stężenia lipidów, insuliny, pro insuliny, C-peptydu;
- wpływ leczenia na zmianę BMI pacjentów.

W zakresie bezpieczeństwa oceniano takie punkty końcowe, jak:

- częstość występowania zdarzeń niepożądanych, w tym epizody hipoglikemii;
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia;
- częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych będących przedmiotem szczególnego zainteresowania;
- częstość występowania innych zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z leczeniem.

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 19. Ocena badań zgodnie z kryteriami skali Jadad

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTM
Terapia skojarzona po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika					
Matthaei 2013	1 - brak opisu metod randomizacji	2	1	4	IIA
LEAD-5	2†	0/2*	1	3/5*	IIA
Terapia skojarzona po nieskuteczności insuliny i OAD					
Wilding 2013	2†	2	1	5	IIA
Wilding 2009	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 liraglutytu i placebo;

† randomizacja blokowa stratyfikowana;

** podwójnie zaślepienie podawanie dapagliflozyny i placebo.

Ograniczenia wskazane przez Wnioskodawcę

„Ograniczeniem analizy jest brak opublikowanych pełnotekstowo wyników badania Matthaei 2014, które przedstawiono w oparciu o pełne raporty z badań klinicznych (CSR, ang. *clinical study report*; wyniki badania podstawowego i przedłużonej obserwacji) dostarczone przez Wnioskodawcę oraz 2 abstrakty konferencyjne. Niemniej jednak, wiarygodność dowodów naukowych dostępnych na podstawie pełnego raportu z badania klinicznego uznano za porównywalną z publikacją pełno tekstową”.

„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”.

„Metodą Buchera porównano efektywność kliniczną dapagliflozyny i insuliny glargine, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych, co wiązało się z różnicami w charakterystyce populacji, a tym samym ryzyku wejściowym wystąpienia danego zdarzenia, a także czasie trwania badania (24/52 tyg. vs 26 tyg.). W kontekście porównania wyników pochodzących z podstawowego okresu obserwacji w badaniu Matthaei

2014 i LEAD-5, różnice w czasie trwania obserwacji uznano za ograniczenie niewpływające istotnie na otrzymane wyniki (24 tyg. vs 26 tyg.)”.

„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 (w badaniu Matthaai 2014:

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/umiarkowaną wysoką jakością. Jakość badania Matthaai 2014 oceniono na 4 pkt, 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 wyższość kliniczna dapagliflozyny nad insuliną glargine wskazuje na dominację również względem insuliny NPH. 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 Matthaai 2014 i Wilding 2013 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. 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 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”.

Uwagi AOTM

Wskazane byłoby uwzględnienie w analizie klinicznej przeprowadzenie porównania z innymi lekami z grupy DPP-4, które stanowią komparator dla ocenianej technologii medycznej. Przeprowadzenie takiego porównania mogłoby dać pełniejszy obraz analizowanego problemu.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

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

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Początkowo, selekcję badań prowadzono na podstawie abstraktów, następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. 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. W przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Dane, które uwzględniono 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). Ponadto, 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 różnicę (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.

W celu porównania pośredniego dapagliflozyny z insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylmocznika opierano się na metodzie Buchera

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.).

Analiza kliniczna zawiera badania randomizowane (Matthaei 2013, Wilding 2013, Wilding 2009) dowodzące wyższości leku nad alternatywnymi technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Porównania bezpośrednie

DAPA+MET+SU vs PLA+MET+SU



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]	-0,35 [-0,55; -0,15]
	PLA+INS	139	-0,78 (0,78)		

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.

Zmiana poziomu HbA1c

W badaniu, w którym analizowano zmianę HbA1c uzyskano istotną statystycznie (IS) zmianę na korzyść dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi względem wartości początkowej. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 22. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c, %)

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]	-0,35 [-0,55; -0,15]
	PLA+INS	139	-0,78 (0,78)		

Okres, tyg.	Grupa	N	Średnia (SD)	DAPA + INS vs INS, WMD [95% CI], ANCOVA	DAPA + INS vs INS, WMD [95% CI], REVMAN
	PLA+INS	107	-0,43 (0,79)	p=0,0007	p=0,0005

Nie wykazano również IS różnic w redukcji HbA1c względem wartości początkowej podczas stosowania dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną przez 48 tyg. i 104 tyg. w porównaniu do insuliny w subpopulacji pacjentów po nieskuteczności insuliny w monoterapii. Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 23. 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
	PLA+INS	bd	bd		

Wśród pacjentów po nieskuteczności insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi stosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną przez 48 tyg. i 104 tyg. spowodowało istotnie statystycznie większą redukcję HbA1c względem wartości początkowej w porównaniu do insuliny. Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 24. 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
	PLA+INS	bd	bd		

Odsetek chorych osiagających HbA1c < 7,0%

W badaniu nie wykazano IS różnic pod względem odsetka chorych osiagających HbA1c < 7,0% podczas stosowania dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną oraz insuliny w okresie 12 tyg. obserwacji. Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 25. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – odsetek chorych osiagających 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)			

Odsetek chorych osiagających redukcję HbA1c ≥ 0,5% względem wartości początkowej

W odniesieniu do chorych osiagających redukcję HbA1c ≥ 0,5% względem wartości początkowej wykazano IS statystycznie różnice na korzyść 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, NNT12 tyg.= 3 [95% CI: 2; 5]). Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 26. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – odsetek chorych osiagających redukcję HbA1c ≥ 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)			

Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo

Wykazano IS większą redukcję poziomu glukozy na czczo (FPG) na korzyść dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną 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. Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 27. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG)

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] p=ns
	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)		

Okres, tyg.	Interwencja	N	Średnia (SD)	DAPA + INS vs INS, WMD [95% CI], ANCOVA	DAPA + INS vs INS, WMD [95% CI], REVMAN
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)		

Zmiana poziomu glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku

Wykazano, że stosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną powodowało IS 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). Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 28. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – zmiana poziomu glukozy 2 godziny po posiłku (PPG, mg/dl)

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)		

Masa ciała

Wykazano IS różnicę w zakresie redukcji masy ciała na korzyść dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną przez 12, 24, 48 i 104 tyg. w porównaniu do insuliny. Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 29. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – zmiana masy ciała (kg)

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 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)		

Zmiana ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP)

Wykazano że, dapagliflozyna w skojarzeniu z insuliną powoduje IS 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 odnotowano IS różnic pomiędzy grupami w zakresie redukcji SBP mierzonego w pozycji leżącej po 12 tyg. obserwacji oraz siedzącej po 48 tyg. obserwacji. Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 30. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – zmiana ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP, mmHg)

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)		
104***	DAPA+INS	bd	-7,5 (bd)	bd	bd
	PLA+INS	bd	-0,5 (bd)		

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

Zmiana ciśnienia tętniczego rozkurczowego (DBP)

W badaniu wykazało, że stosowanie insuliny powoduje IS 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). Nie zaobserwowano różnic pod względem redukcji DBP mierzonego 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. Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 31. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – zmiana ciśnienia tętniczego rozkurczowego (DBP, mmHg)

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.

Zmiana częstości rytmu serca

W badaniu wykazano IS 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 odnotowano natomiast IS różnic w zakresie redukcji rytmu serca pomiędzy grupami po 24 tyg. obserwacji. Z uwagi na brak danych dotyczących parametrów zmienności nie było możliwe określenie istotności statystycznej wyników po 104 tyg. obserwacji. Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 32. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – zmiana częstości rytmu serca (uderzenia/min)

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] p=ns
	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] p=0,03
	PLA+INS	157	-0,69 (8,25)		
104	DAPA+INS	bd	-1,2 (bd)	bd	bd
	PLA+INS	bd	+1,1 (bd)		

Odsetek chorych z hipotonią ortostatyczną

Hipotonię ortostatyczną definiuje się jako nieprawidłowy spadek skurczowego ciśnienia krwi po przyjęciu pozycji stojącej. Hipotonię ortostatyczną jest przyczyną omdleń. Hipotonia ortostatyczna jest rzadką przyczyną omdleń u osób < 40. roku życia i występuje często u osób w podeszłym wieku. Wywołują ją często leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, fenotiazyny oraz alkohol.

Nie odnotowano IS 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. Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 33. 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] p=ns	-0,02 [-0,07; 0,03] p=ns	na
	PLA+INS	11/167 (6,6)			
48	DAPA+INS	8/166 (4,8)	0,76 [0,31; 1,87] p=ns	-0,02 [-0,07; 0,03] p=ns	na
	PLA+INS	10/157 (6,4)			

Zmiana całkowitej dobowej dawki insuliny (TDDI)

W badaniu wykazano IS redukcję całkowitej dobowej dawki insuliny w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną, 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. Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 34. Ocena skuteczności DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs – zmiana całkowitej dobowej dawki insuliny (TDDI, IU)

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)		

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	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)		

Odsetek chorych z redukcją TDDI $\geq 10\%$ względem wartości początkowej

Odnotowano IS większy odsetek chorych którzy osiągnęli redukcję całkowitej dobowej dawki insuliny (TDDI) $\geq 10\%$ względem wartości początkowej w grupie dapagliflozyny 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_{48 tyg.}=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_{104 tyg.}= 11 [95% CI: 7; 31]). W przypadku 24-tygodniowego okresu obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 35. Ocena skuteczności DAPA+INS \pm OADs vs PLA+INS \pm OADs – odsetek chorych z redukcją TDDI $\geq 10\%$

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

Odsetek chorych wymagających zwiększenia dawki insuliny

Wykazano IS statystycznie mniejszy odsetek chorych wymagał zwiększenia dawki insuliny w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną 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_{24 tyg.}=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_{48 tyg.}= 4 [95% CI: 3; 6]). W przypadku 12-tygodniowego okresu obserwacji nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami. Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 36. Ocena skuteczności DAPA+INS \pm OADs vs PLA+INS \pm 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] p=ns	-0,13 [-0,31; 0,04] p=ns	na
	PLA+INS	4/23 (17,4)			
24*	DAPA+INS	19/194 (9,7)	0,35 [0,22; 0,57] p<0,0001	-0,18 [-0,26; -0,11] p<0,00001	6 [4; 10]
	PLA+INS	54/193 (29,2)			
48*	DAPA+INS	30/194 (15,3)	0,37 [0,26; 0,54] p<0,00001	-0,26 [-0,35; -0,17] p<0,00001	4 [3; 6]
	PLA+INS	80/193 (42,8)			

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

Odsetek chorych, którzy przerwali leczenie z powodu braku kontroli glikemii

Nie wykazano IS różnic pomiędzy grupami w zakresie odsetka chorych, którzy przerwali leczenie z powodu braku skuteczności terapii podczas stosowania dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną oraz insuliny w okresie 12 tyg. obserwacji. Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 37. Ocena skuteczności DAPA+INS \pm OADs vs PLA+INS \pm 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] p=ns	-0,05 [-0,19; 0,09] p=ns	na
	PLA+INS	2/23 (8,7)			
przed zwiększ. dawki insuliny	DAPA+INS	0/24 (0,0)	0,32 [0,01; 7,48] p=ns	-0,04 [-0,15; 0,07] p=ns	na
	PLA+INS	1/23 (4,3)			
w dniu lub po zwiększeniu dawki insuliny	DAPA+INS	1/24 (4,2)	0,96 [0,06; 14,43] p=ns	-0,00 [-0,12; 0,11] p=ns	na
	PLA+INS	1/23 (4,3)			

Porównanie pośrednie

DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU

W poniższych tabelach przedstawio 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). W celu wykonania porównania pośredniego dapagliflozyny z insuliną wykorzystano metodę Buchera.

Zmiana HbA1c

Tabela 38. Ocena skuteczności DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU - zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c, %)

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

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

Odsetek pacjentów osiągających HbA1c < 7%

Tabela 39. Ocena skuteczności DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU – odsetek chorych osiągających HbA1c < 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]
24	DAPA PLA				
52	DAPA PLA				
26	GLA PLA				

* brak informacji dotyczącej liczby chorych, u których oceniono punkt końcowy, przyjęto liczebność populacji ITT; † w publikacji podano jedynie odsetki chorych - liczby chorych obliczono przy założeniu oceny punktu końcowego w populacji ITT.

Zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG)

Tabela 40. 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)

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

* brak informacji dotyczącej liczby chorych, u których oceniono punkt końcowy - przyjęto liczebność populacji ITT; # NICE STA.

Masa ciała

Tabela 41. Ocena skuteczności DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU – zmiana masy ciała (kg)

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

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

Zmiana obwodu talii

Tabela 42. Ocena skuteczności DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU – zmiana obwodu talii (cm)

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

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

Zmiana ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP)

Tabela 43. Ocena skuteczności DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU – zmiana ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP, mmHg)

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

* SBP mierzone w pozycji siedzącej po 8 tygodniach obserwacji; ** brak informacji dotyczącej liczby chorych, u których oceniono punkt końcowy - przyjęto liczebność populacji ITT; # NICE STA.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie**DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs**

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

12 tygodni leczenia (Wilding 2009)

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

Tabela 44. 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]
Zdarzenia niepożądane ogółem							
≥ 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

Punkt końcowy	DAPA+INS N=24, n (%)	PLA+INS N=23, n (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane występujące z częstością >5% w co najmniej jednym ramieniu badania							
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
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 łącznie	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

* 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/dezorientacja, nieprawidłowe zachowanie, utrata przytomności oraz konieczność zastosowania leczenia zewnętrznego.

na – nie dotyczy (ang. not applicable)

48 tygodni leczenia (Wilding 2012 i Wilding 2013)

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

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

Ból głowy występował IS 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, NNH48 tyg.=na).

ZN sugerujące infekcje narządów płciowych łącznie oraz w subpopulacji mężczyzn IS 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, NNH48 tyg.=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, NNH48 tyg.=11 [95% CI: 6; 35]).

Wykazano trend w kierunku większej częstości występowania pojedynczych ZN sugerujących infekcje narządów płciowych u mężczyzn oraz 2-3 ZN sugerujących infekcje dróg moczowych u kobiet w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do insuliny, jednak RR nie osiągnął poziomu IS (odpowiednio: RR=14,46 [95% CI: 0,83; 253,05], p=ns, RD=0,07 [95% CI: 0,01; 0,12], p=0,02, NNH48 tyg.=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, NNH48 tyg.=21 [95% CI: 11; 340]).

Tabela 45. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs po nieskuteczności 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]
Zdarzenia niepożądane ogółem							
≥ 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
zgony	0 (0,0)	0 (0,0)	na	na	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zdarzenia niepożądane występujące z częstością ≥ 5% w którymkolwiek ramieniu badania							
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
Hipoglikemia							
≥ 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
Zdarzenia niepożądane sugerujące infekcje narządów płciowych							
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

Punkt końcowy	DAPA+INS N=196, n (%)	INS N=197, n (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
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
Zdarzenia niepożądane sugerujące infekcje dróg moczowych							
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
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/ e/ 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.

104 tygodnie leczenia (Wilding 2013)

Nie raportowano IS ciężkich ZN, ZN powodujących przerwanie leczenia. W grupie dapagliflozyny raportowano 1 zgon po zgłoszeniu kardiogenego bólu w klatce piersiowej.

Co najmniej 1 ZN związane z leczeniem IS 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, NNH104 tyg.=10 [95% CI: 5; 192]).

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

Infekcje dróg moczowych występowały IS 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=104 tyg.=19 [95% CI: 10; 245]).

ZN sugerujące infekcje narządów płciowych łącznie oraz w subpopulacji mężczyzn IS 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, NNH104 tyg.=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, NNH104 tyg.=7 [95% CI: 4; 15]).

ZN sugerujące infekcje dróg moczowych łącznie oraz w subpopulacji kobiet IS 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, NNH104 tyg.=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, NNH104 tyg.=8 [95% CI: 4; 29]).

Wykazano trend w kierunku większej częstości występowania pojedynczych ZN sugerujących infekcje narządów płciowych u mężczyzn oraz 2-3 ZN sugerujących infekcje dróg moczowych u kobiet w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do insuliny, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu IS (odpowiednio: RR=16,69 [95% CI: 0,97; 287,98], p=ns, RD=0,08 [95% CI: 0,02; 0,14], p=0,009, NNH104 tyg.=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, NNH104 tyg.=11 [95% CI: 5; 175]), jak również 2-3 ZN 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, NNH104 tyg.=15 [95% CI: 8; 65]).

Tabela 46. Ocena bezpieczeństwa DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs po nieskuteczności 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]
Zdarzenia niepożądane ogółem							
≥ 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
zgony	1 (0,5)***	0 (0,0)	3,02 [0,12; 73,57]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
Zdarzenia niepożądane występujące z częstością ≥ 5% w co najmniej jednym ramieniu badania							
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
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]

Punkt końcowy	DAPA+INS N=196, n (%)	INS N=197, n (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
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
Hipoglikemia							
≥ 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
Zdarzenia niepożądane sugerujące infekcje narządów płciowych							
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
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
Zdarzenia niepożądane sugerujące infekcje dróg moczowych							
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]

Punkt końcowy	DAPA+INS N=196, n (%)	INS N=197, n (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
kobiety: > 3 zdarzenia	0 (0,0)	1 (14,3)	0,31 [0,01; 7,42]	ns	-0,01 [-0,04; 0,02]	ns	na
Inne zdarzenia niepożądane będące przedmiotem szczególnego zainteresowania							
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.

Porównanie pośrednie

DAPA + MET + SU vs GLA + MET + SU

Okres obserwacji w badaniu Matthaer 2014 (DAPA + MET + SU vs PLA + MET + SU) wynosił 24 i 52 tygodnie, natomiast w badaniu LEAD-5 (GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU) – 26 tygodni.

24 tygodnie leczenia dapagliflozyną

- Zdarzenia niepożądane ogółem



Tabela 47. Ocena bezpieczeństwa DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU – zdarzenia niepożądane po 24 tyg. 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]
≥ 1 zdarzenie niepożądane	DAPA	■	■	■	■
	PLA	■	■	■	
zdarzenia niepożądane pow. przerw. leczenia	DAPA	■	■	■	■
	PLA	■	■	■	
≥ 1 ciężkie zdarzenie niepożądane	DAPA	■	■	■	■
	PLA	■	■	■	

- Hipoglikemia



Tabela 48. Ocena bezpieczeństwa DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU – hipoglikemia po 24 tyg. 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]
---------------	-------------	---	-------	---	---

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	DAPA/GLA vs PLA RR [95% CI] RD [95% CI]	DAPA vs GLA RR [95% CI] RD [95% CI]
≥ 1 hipoglikemia łagodna	DAPA	■	■	■	■
	PLA	■	■	■	
	GLA	■	■	■	
	PLA	■	■	■	

- Zdarzenia niepożądane występujące z częstością ≥ 2% w którymkolwiek ramieniu badania

Tabela 49. Ocena bezpieczeństwa DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU – zdarzenia niepożądane ogółem po 52 tyg. 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]
zapalenie nosogardzieli	DAPA	■	■	■	■
	PLA	■	■	■	
	GLA	■	■	■	
	PLA	■	■	■	
zapalenie gardła	DAPA	■	■	■	■
	PLA	■	■	■	
	GLA	■	■	■	
	PLA	■	■	■	
zapalenie oskrzeli	DAPA	■	■	■	■
	PLA	■	■	■	
	GLA	■	■	■	
	PLA	■	■	■	
kaszel	DAPA	■	■	■	■
	PLA	■	■	■	
	GLA	■	■	■	
	PLA	■	■	■	
gorączka	DAPA	■	■	■	■
	PLA	■	■	■	
	GLA	■	■	■	
	PLA	■	■	■	
infekcje dróg moczowych	DAPA	■	■	■	■
	PLA	■	■	■	
	GLA	■	■	■	
	PLA	■	■	■	
nadciśnienie tętnicze	DAPA	■	■	■	■
	PLA	■	■	■	
	GLA	■	■	■	
	PLA	■	■	■	
ból głowy	DAPA	■	■	■	■
	PLA	■	■	■	
	GLA	■	■	■	
	PLA	■	■	■	
depresja	DAPA	■	■	■	■
	PLA	■	■	■	

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	DAPA/GLA vs PLA RR [95% CI] RD [95% CI]	DAPA vs GLA RR [95% CI] RD [95% CI]
	GLA PLA				
ból pleców	DAPA PLA				
	GLA PLA				
ból stawów	DAPA PLA				
	GLA PLA				
skurcze mięśni	DAPA PLA				
	GLA PLA				
nudności	DAPA PLA				
	GLA PLA				
biegunka	DAPA PLA				
	GLA PLA				

52 tygodnie leczenia dapagliflozyna

- Zdarzenia niepożądane ogółem



Tabela 50. Ocena bezpieczeństwa DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU – zdarzenia niepożądane ogółem po 52 tyg. 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]
≥ 1 zdarzenie niepożądane	DAPA PLA				
	GLA PLA				
zdarzenia niepożądane pow. przerw. leczenia	DAPA PLA				
	GLA PLA				
≥ 1 ciężkie zdarzenie niepożądane	DAPA PLA				
	GLA PLA				

- Hipoglikemia

Tabela 51. Ocena bezpieczeństwa DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU – hipoglikemia po 52 tyg. 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]
≥ 1 hipoglikemia łagodna	DAPA	■	■	■	■
	PLA	■	■	■	
	GLA	■	■	■	■
	PLA	■	■	■	

- Zdarzenia niepożądane występujące z częstością ≥ 2% w którymkolwiek ramieniu badania

Tabela 52. 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 52 tyg. 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]
zapalenie nosogardzieli	DAPA	■	■	■	■
	PLA	■	■	■	
zapalenie gardła	DAPA	■	■	■	■
	PLA	■	■	■	
zapalenie oskrzeli	DAPA	■	■	■	■
	PLA	■	■	■	
kaszel	DAPA	■	■	■	■
	PLA	■	■	■	
infekcje dróg moczowych	DAPA	■	■	■	■
	PLA	■	■	■	
nadciśnienie tętnicze	DAPA	■	■	■	■
	PLA	■	■	■	
zawroty głowy	DAPA	■	■	■	■
	PLA	■	■	■	

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	DAPA/GLA vs PLA RR [95% CI] RD [95% CI]	DAPA vs GLA RR [95% CI] RD [95% CI]
	GLA PLA				
ból głowy	DAPA PLA				
	GLA PLA				
depresja	DAPA PLA				
	GLA PLA				
ból pleców	DAPA PLA				
	GLA PLA				
ból stawów	DAPA PLA				
	GLA PLA				
ból mięśni	DAPA PLA				
	GLA PLA				

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Forxiga® - Europejskiej Agencji Leków (EMA)

We wstępnie zdefiniowanej sumarycznej analizie 13 badań klinicznych kontrolowanych placebo, 2360 ochotników stosowało dapagliflozynę w dawce 10 mg, a 2295 stosowało placebo. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym była hipoglikemia, która zależała od rodzaju stosowanej w każdym badaniu terapii podstawowej. Częstość występowania niegroźnej hipoglikemii była zbliżona w badanych grupach, w tym w grupie placebo, z wyjątkiem badań dotyczących terapii skojarzonej, dodaniu do istniejącej terapii pochodną sulfonilomocznika (SU) lub insuliną. Przypadki hipoglikemii obserwowano częściej w przypadku terapii skojarzonych z pochodną sulfonilomocznika i insuliną (patrz poniżej punkt Hipoglikemia).

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

Tabela 53. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo^a

Układy i narządy	Bardzo często	Często*	Niezbyt często**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i jelit i powiązane zakażenia narządów płciowych ^{a, b} , ^c zakażenia układu moczowego ^{a, b, d}	zakażenia grzybicze**
Zaburzenia metabolizmu	hipoglikemia		niedobór płynów ^{b, e}

Układy i narządy	Bardzo często	Często*	Niezbyt często**
i odżywiania	(podczas jednoczesnego stosowania z SU lub insuliną) ^b		wzmoczone pragnienie**
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy	
Zaburzenia żołądka i jelit			zaparcia** suchość w ustach**
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców*	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		dysuria wielomocz ^{*,f}	nykturia** niewydolność nerek ^{**,d}
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			świąd sromu i pochwy** świąd narządów płciowych**
Badania diagnostyczne		zwiększony hematokryt ^g obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny ^b dyslipidemia ^h	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ^{**,b} zwiększenie stężenia mocznika we krwi** obniżenie masy ciała**

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

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

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

d Infekcja dróg moczowych dotyczy następujących określeń, wyszczególnionych według częstości raportowania: infekcja dróg moczowych, zapalenie pęcherza moczowego, infekcja dróg moczowych Escherichia, zapalenie dróg moczowo-płciowych, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie trójkąta pęcherza, zapalenie cewki moczowej, zapalenie nerek i zapalenie gruczołu krokowego.

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

f Wielomocz obejmuje preferowane określenia: częstomocz, wielomocz, zwiększone wydalanie moczu.

g Średnie zmiany wartości hematokrytu w stosunku do wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg wynosiły 2,30% vs. -0,33% w grupie placebo. Wartości hematokrytu >55% raportowano u 1,3% pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. 0,4% w grupie kontrolnej.

h Średnie zmiany procentowe względem wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. placebo, wynosiły: całkowity cholesterol 2,5% vs. 0,0%; frakcja HDL cholesterolu 6,0% vs. 2,7%; frakcja LDL cholesterolu 2,9% vs. -1,0%; triglicerydy -2,7% vs. -0,7%.

* zgłaszano u $\geq 2\%$ pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i $\geq 1\%$ częściej i co najmniej 3 ochotników więcej niż w grupie placebo.

** zgłaszano przez badaczy jako możliwie mające związek, prawdopodobnie mające związek lub mające związek z leczeniem u $\geq 0,2\%$ ochotników i o $\geq 1\%$ częściej i co najmniej 3 ochotników więcej leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg w porównaniu z placebo.

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia

Częstość występowania hipoglikemii zależy od rodzaju terapii podstawowej stosowanej w każdej z grup.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dapagliflozyny w monoterapii, w leczeniu skojarzonym z metforminą lub w leczeniu skojarzonym z sitagliptyną (z metforminą lub bez niej), częstość występowania zdarzeń lekkiej hipoglikemii była podobna (< 5%) pomiędzy grupami leczonych pacjentów, z uwzględnieniem grupy placebo do 102 tygodni leczenia. We wszystkich badaniach klinicznych zdarzenia ciężkiej hipoglikemii występowały niezbyt często, a częstość ta była porównywalna we wszystkich grupach leczonych pacjentów, z uwzględnieniem grupy placebo. Częstość występowania hipoglikemii była większa w badaniach klinicznych, w których dodatkowo podawano pochodną sulfonilomocznika lub insulinę.

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo glimepiryd, w tygodniach 24 i 48, częściej obserwowano lekką hipoglikemię w grupie pacjentów stosujących glimepiryd z dapagliflozyną w dawce 10

mg (6,0% i odpowiednio 7,9%), niż w grupie pacjentów stosujących glimepiryd z placebo (2,1% i odpowiednio 2,1%).

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo insulinę, w 24 i 104 tygodniu obserwowano zdarzenia ciężkiej hipoglikemii odpowiednio u 0,5% i 1,0% pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz u 0,5% pacjentów otrzymujących placebo i insulinę.

W 24 i 104 tygodniu obserwowano zdarzenia lekkiej hipoglikemii odpowiednio u 40,3% i 53,1% pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz u 34,0% i 41,6% pacjentów otrzymujących placebo i insulinę.

W badaniu, w którym stosowano dapagliflozynę jako terapię dodaną do leczenia metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika przez okres do 24 tygodni nie odnotowano ciężkiej hipoglikemii. Lekką hipoglikemię stwierdzono u 12,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika oraz u 3,7% pacjentów, którzy otrzymywali placebo łącznie z metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika.

Niedobór płynów

Reakcje związane z niedoborem płynów (w tym, odwodnienie, hipowolemia lub hipotensja) zgłaszano u 1,1% osobników stosujących 10 mg dapagliflozyny i u 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie działania niepożądane związane z niedoborem płynów wystąpiły u < 0,2% pacjentów i były zrównoważone w obydwu grupach, z dapagliflozyną i z placebo.

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

Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych zgłaszano u 5,5% ochotników stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i u 0,6% ochotników stosujących placebo. Większość zdarzeń miało nasilenie łagodne do umiarkowanego, a pacjenci reagowali na rozpoczęte standardowe leczenie i rzadko dochodziło do przerwania stosowania dapagliflozyny. Zakażenia zgłaszano częściej u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio 8,4% i 1,2% dla dapagliflozyny i placebo), a osobnicy, którzy mieli podobne zakażenia w wywiadzie, częściej ulegali zakażeniom nawracającym.

Zakażenia układu moczowego

Zakażenia układu moczowego częściej zgłaszano w przypadku dapagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu z placebo (odpowiednio 4,7% vs. 3,5%). Większość zgłaszanych zakażeń było łagodnych do umiarkowanych, a ochotnicy zareagowali na standardowe leczenie. Zakażenia układu moczowego rzadko powodowały przerwanie stosowania dapagliflozyny. Zakażenia częściej zgłaszano wśród kobiet, a ochotnicy z zakażeniem układu moczowego w wywiadzie częściej ulegali zakażeniom nawracającym.

Wzrost wartości kreatyniny

Działania niepożądane leku mające związek ze wzrostem kreatyniny były pogrupowane (tj. obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny, niewydolność nerek, wzrost kreatyniny we krwi i obniżone tempo przesączania kłębuszkowego). Ta grupa działań niepożądanych była raportowana odpowiednio u 3,2% i 1,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub niewydolnością nerek o słabym nasileniu (początkowe eGFR \geq 60 ml/min/1,73m²) ta grupa działań niepożądanych była raportowana odpowiednio u 1,3% i 0,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo. Te działania niepożądane były częstsze u pacjentów z początkowym eGFR \geq 30 i < 60 ml/min/1,73m² (18,5% dla dapagliflozyny 10 mg vs. 9,3 dla placebo).

Dalsza ocena pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z nerkami wykazała, że u większości doszło do zmiany wartości kreatyniny w surowicy \leq 0,5 mg/dl w stosunku do wartości początkowych. W trakcie kontynuowania terapii obserwowany wzrost kreatyniny był generalnie przemijający bądź odwracalny w przypadku zaprzestania leczenia.

Parathormon (PTH)

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

Nowotwory złośliwe

W badaniach klinicznych, ogólny odsetek pacjentów z nowotworami złośliwymi lub nowotworami o nieokreślonej złośliwości był zbliżony wśród leczonych dapagliflozyną (1,50%) i placebo lub lekiem porównawczym (1,50%), a w badaniach na zwierzętach nie obserwowano objawów działania rakotwórczego lub mutagennego. Rozważając przypadki nowotworów występujących w różnych narządach, ryzyko względne związane z dapagliflozyną przekroczyło 1 dla niektórych nowotworów (guzy pęcherza moczowego, prostaty, piersi) i było poniżej 1 dla innych (np. nowotwory krwi i układu chłonnego, jajnika, nerki), co nie wpłynęło na ogólny wzrost ryzyka wystąpienia nowotworu związanego z przyjmowaniem dapagliflozyny. Zwiększone lub zmniejszone ryzyko nie było znamienne statystycznie w żadnym z narządów. Ze względu na brak stwierdzanego rakotwórczego działania w badaniach nieklinicznych, jak również krótki czas, który występował między pierwszą ekspozycją na lek a zdiagnozowaniem nowotworów, związek przyczynowo-

skutkowy jest mało prawdopodobny. Stwierdzana numeryczna przewaga nowotworów piersi, pęcherza moczowego i prostaty musi być interpretowana z ostrożnością, dlatego badania nad tym zagadnieniem będą kontynuowane po wprowadzeniu do obrotu.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

W tej grupie działania niepożądane związane z zaburzeniami czynności nerek lub ich niewydolnością wystąpiły u 7,7% pacjentów leczonych dapagliflozyną i u 3,8% pacjentów przyjmujących placebo. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym było zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. W większości przypadków te działania niepożądane były przemijające i odwracalne. U pacjentów w wieku ≥ 65 lat najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym dotyczącym niedoboru płynów był spadek ciśnienia krwi; dotyczyło to 1,7% pacjentów leczonych dapagliflozyną i 0,8% pacjentów przyjmujących placebo.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie danych z URPL i FDA

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

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

Informacje odnalezione przez podmiot odpowiedzialny na stronie FDA:

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

„W badaniach klinicznych u chorych otrzymujących dapagliflozynę w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą lub pioglitazonem w porównaniu do kontroli placebo nie odnotowano większego ryzyka wystąpienia hipoglikemii. Ryzyko wystąpienia hipoglikemii było zwiększone w przypadku stosowania dapagliflozyny w skojarzeniu z glipizydem lub insuliną. Ponadto u chorych leczonych dapagliflozyną, prawdopodobnie z powodu podwyższonego stężenia glukozy w wydalonym moczu, obserwowano niewielkie zwiększenie częstości występowania zakażeń dróg moczowych i narządów płciowych (takich jak zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołędzi prącia i innych podobnych zakażeń, z wyjątkiem zakażeń przenoszonych drogą płciową). Większość przypadków zakażeń miała łagodne lub umiarkowane nasilenie i była skutecznie kontrolowana za pomocą powszechnie stosowanych antybiotyków (bez konieczności przerywania leczenia dapagliflozyną). Zakażenia dróg moczowych oraz zapalenie sromu i pochwy rzadko prowadziły do przerwania leczenia (u 0,2% vs 0,1% chorych, odpowiednio z grup dapagliflozyny i kontrolnych). Obserwowano również rzadkie przypadki odmiedniczkowego zapalenia nerek (0,1% vs 0,2%). Ogółem w badaniach klinicznych większość zakażeń dróg moczowych była wywołana powszechnymi w populacji generalnej bakteriami *Escherichia coli* i *Klebsiella*. Dodatkowo u chorych otrzymujących dapagliflozynę obserwowano umiarkowane zmniejszenie ciśnienia skurczowego krwi, natomiast nie odnotowano zwiększenia częstości występowania ortostatycznego niedociśnienia tętniczego. Ogółem pacjenci otrzymujący ten lek w porównaniu do chorych otrzymujących placebo częściej raportowali obecność zmian hemodynamicznych (związanych z niedoborem płynów), najczęściej niedociśnienie tętnicze krwi. W badaniach klinicznych nie zaobserwowano znaczącego wpływu dapagliflozyny na wartości estymowanego współczynnika przesączania komórkowego (eGFR, z ang. *estimated glomerular filtration rate*) zarówno u chorych z prawidłową czynnością nerek, jak i z lekkim jej upośledzeniem. Dodatkowo stosowanie leku zgodnie z zaleceniami nie powodowało zwiększonego (w porównaniu do komparatorów) ryzyka wystąpienia złamań kości. (po roku obserwacji nie odnotowano zmian w gęstości mineralnej kości pacjentów otrzymujących dapagliflozynę w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo). Jednakże ryzyko złamań kości występowało u chorych z bardziej zaawansowanymi stadiami upośledzenia czynności nerek (tj. eGFR ≥ 30 i < 45 ml/min./1,73 m²), przy czym stosowanie dapagliflozyny nie jest wskazane w tej populacji (FDA 2011)”.

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

„W badaniach klinicznych nie zaobserwowano bezpośredniego związku między leczeniem dapagliflozyną a występowaniem toksyczności wątroby, ostrych polekowych uszkodzeń wątroby (z ang. *severe drug-induced liver injury*) lub zaburzeń wyników testów czynności tego narządu. U 5 chorych przyjmujących dapagliflozynę stwierdzono aktywność enzymów ALT lub AST $> 3 \times$ GGN, której towarzyszyło zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej $> 2 \times$ GGN. W przypadku 2 chorych możliwą przyczyną powyższych zaburzeń mogło

być polekowe zapalenie wątroby, prawdopodobnie związane z przyjmowaniem dapagliflozyny. Związek ten nie został jednoznacznie potwierdzony z uwagi na rozpoznanie różnicowe autoimmunologicznego zapalenia wątroby. W badaniach klinicznych nie wykazano, aby terapia dapagliflozyną zwiększała ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych”.

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

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

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

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

Źródło: 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 09.12.2014 r.].

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 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).

Źródło: U.S. Food and Drug Administration.

<http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm380829.htm> [dostęp 09.12.2014.].

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Porównanie bezpośrednie

W ramach porównania bezpośredniego przedstawiono wyniki dotyczące stosowania 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.

DAPA+MET+SU vs PLA+MET+SU

DAPA + INS ± OADs vs PLA + INS ± OADs:Skuteczność

Badania wykazały, że zastosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w okresie obserwacji 12, 24, 48 i 104 tyg. **powoduje IS 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);

Istotnie statystycznie wyniki na korzyść dapagliflozyny odnotowano również w zakresie redukcji poziomu glukozy na czczo (FPG). Wykazano, że stosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną powoduje **IS 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). W Pozostałych okresach obserwacji (12 i 104 tyg.) nie wykazano IS różnic pomiędzy grupami.

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

W 12, 24, 48 i 104 tyg. okresie obserwacji stosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną wykazano IS w zakresie **redukcji masy ciała** na korzyść dapagliflozyny 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).

Dapagliflozyna stosowana z insuliną powoduje **IS większą redukcję ciśnienia skurczowego tętniczego** 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). W przypadku ciśnienia tętniczego rozkurczowego (DBP) mierzonego w pozycji leżącej po 12 tyg. obserwacji wykazano, że stosowanie insuliny powodowało istotnie statystycznie **większą redukcję ciśnienia tętniczego rozkurczowego (DBP)** 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);

Badania wykazały również, że zastosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną powodowało **IS większą redukcję częstości rytmu serca** w 48 tyg. obserwacji w porównaniu do insuliny (WMD=-1,99 uderzenia/min [95% CI: -3,79; -0,19], p=0,03);

Odnotowano również **redukcję całkowitej dobowej dawki insuliny (TDDI)** w grupie dapagliflozyny, natomiast w grupie insuliny – wzrost dawki insuliny w porównaniu do wartości początkowej, co spowodowało IS 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). W 12 tyg. okresie obserwacji nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami.

Bezpieczeństwo**DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs**

12 tygodni obserwacji:

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

48 tygodni obserwacji:

- nie raportowano IS różnic pod względem częstości występowania ZN łącznie, ciężkich ZN, ZN związanych z leczeniem lub powodujących przerwanie leczenia; zgony nie wystąpiły w żadnej z analizowanych grup;
- nie obserwowano IS różnic pod względem częstości występowania hipoglikemii łagodnej, ciężkiej lub innego epizodu hipoglikemicznego; żaden epizod hipoglikemii nie spowodował przerwania badania;
- ból głowy występował IS 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, NNH48 tyg.=na);
- ZN sugerujące infekcje narządów płciowych łącznie oraz w subpopulacji mężczyzn IS 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, NNH48 tyg.=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, NNH48 tyg.=11 [95% CI: 6; 35]);
- wykazano trend w kierunku większej częstości występowania pojedynczych ZN sugerujących infekcje narządów płciowych u mężczyzn oraz 2-3 ZN sugerujących infekcje dróg moczowych u kobiet w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do insuliny, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu IS;

104 tygodnie obserwacji:

- nie raportowano IS różnic pod względem częstości występowania ZN łącznie, ciężkich ZN, ZN powodujących przerwanie leczenia; w grupie dapagliflozyny raportowano 1 zgon po zgłoszeniu kardiogenego bólu w klatce piersiowej;
- co najmniej 1 ZN związane z leczeniem IS 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, NNH104 tyg.=10 [95% CI: 5; 192]);
- nie obserwowano IS różnic pod względem częstości występowania hipoglikemii łagodnej, ciężkiej lub innego epizodu hipoglikemicznego; żaden epizod hipoglikemii nie spowodował przerwania badania;
- infekcje dróg moczowych występowały IS 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, NNH104 tyg.=19 [95% CI: 10; 245]);
- ZN sugerujące infekcje narządów płciowych łącznie oraz w subpopulacji mężczyzn IS 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, NNH104 tyg.=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, NNH104 tyg.=7 [95% CI: 4; 15]);
- ZN sugerujące infekcje dróg moczowych łącznie oraz w subpopulacji kobiet IS 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, NNH104 tyg.=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, NNH104 tyg.=8 [95% CI: 4; 29]);
- wykazano trend w kierunku większej częstości występowania pojedynczych ZN sugerujących infekcje narządów płciowych u mężczyzn oraz 2-3 ZN sugerujących infekcje dróg moczowych u kobiet w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do insuliny, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu IS.

Porównanie pośrednie

Wyniki porównania pośredniego zostały oparte na podstawie badań Matthaehi 2014 (DAPA + MET + SU vs PLA + MET + SU) i LEAD-5 (GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU). Porównanie wykonano za pomocą metody Buchera.

DAPA + MET + SU vs INS + MET + SUSkuteczność

Bezpieczeństwo

DAPA + MET + SU vs GLA + MET + SU

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa (EMA, FDA)

Innymi działaniami niepożądanymi, obserwowanymi w badaniach klinicznych dotyczącymi dapagliflozyny, były nowotwory (w tym raka piersi, pęcherza moczowego i prostaty), zaburzenia czynności wątroby i incydenty sercowo-naczyniowe.

4. Ocena analizy ekonomicznej**4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne****Tabela 54. Opublikowane analizy ekonomiczne**

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Haalen 2014 <u>Źródła finansowania:</u>	Holandia	DAPA+INS±OAD vs INS±OAD	CUA model Cardiff Diabetes Model Czynniki ryzyka progresji i wystąpienia zdarzeń naczyniowych oszacowano przy użyciu równań z badania UKPDS 68. Analizę przeprowadzono z perspektywy społecznej w horyzoncie dożywotnim (tj. 40-letnim). Przyjęto 4% stopę dyskontową na koszty i 1,5% na efekty.	ICER wyniósł 27 779 EUR/LYG, ICUR wyniósł 5 502 EUR/QALY. Autorzy publikacji wnioskują, że leczenie dapagliflozyną w skojarzeniu z insuliną jest opcją efektywną kosztowo w porównaniu do insuliny (bez DAPA) u chorych z cukrzycą typu 2 w Holandii.

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
NICE 2012 <u>Źródła finansowania:</u>	Wielka Brytania	DAPA+MET vs SU+MET DAPA+MET vs TZD-4+MET DAPA+MET vs DPP-4+MET DAPA+INS vs DPP-4+INS	CUA model Cardiff Diabetes Model	ICUR wyniósł 2 671 GBP/QALY DAPA terapią dominującą DAPA terapią dominującą ICUR wyniósł 4 358 GBP/QALY

Źródło: van Haalen HG, Pompen M, Bergenheim K, McEwan P, Townsend R, Roudaut M. Cost effectiveness of adding dapagliflozin to insulin for the treatment of type 2 diabetes mellitus in the Netherlands. Clin Drug Investig. 2014 Feb;34(2):135-46.

The National Institute for Health and Care Excellence. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. Single technology appraisal (STA) submission. Submitted by Bristol-Myers Squibb and AstraZeneca. 17th July 2012.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania dapagliflozyny (Forxiga) 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 kg/m²;

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 kg/m².

Technika analityczna/porównywane interwencje

Analiza kosztów-użyteczności (CUA) – w ramach analizy przeprowadzono porównanie terapii:

DAPA+INS \pm OAD vs INS \pm OAD w populacji T2DM, po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi;

DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU w populacji T2DM, u której terapia skojarzona metforminą i pochodną sulfonilomocznika nie doprowadziła do osiągnięcia kontroli glikemii.

W analizie klinicznej dane dotyczące skuteczności klinicznej dla porównania DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU oparto o wyniki porównania pośredniego wykonanego metodą Buchera na podstawie badań RCT/publikacji Matthaiei 2013 i LEAD 5. W porównaniu pośrednim wykazano istotną statystycznie przewagę DAPA+MET+SU między innymi w redukcji masy ciała.

Należy podkreślić, że badanie Matthaiei 2013 nie zostało opublikowane w formie pełnotekstowej publikacji a jedynie w formie abstraktu konferencyjnego (Matthaiei S. 2014).

Natomiast dane dotyczące skuteczności klinicznej dla porównania DAPA+INS \pm OAD vs INS \pm OAD zaczerpnięto z badania RCT Wilding 2013. W badaniach wykazano istotną statystycznie przewagę DAPA+INS \pm OAD w redukcji poziomu HbA1c względem wartości początkowej, redukcji masy ciała i redukcji ciśnienia tętniczego skurczowego.

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy (biorąc pod uwagę średni wiek pacjentów w analizowanym wskazaniu 40-letni horyzont czasowy będzie odpowiadał dożywotniemu horyzontowi).

Dyskontowanie

Przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Koszty

W modelu ekonomicznym wyróżniono następujące składowe kosztów bezpośrednich:

- koszty leków przeciwcukrzycowych (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd, metformina, insuliny stosowane w ramach następujących schematów: DAPA+MET+SU, INS+MET+SU, DAPA+INS±OAD, INS±OAD, MET+insulina w ramach drugiej linii leczenia, intensyfikacja insulinoaterapii w ramach trzeciej linii leczenia)
- koszty nakłuwaczy i pasków
- koszty leczenia działań niepożądanych;
- koszty związane z przerwaniem terapii;
- koszty mikroangiopatii (amputacja, utrata wzroku, ciężka hipoglikemia), makroangiopatii (choroba niedokrwienna serca, zawał serca, zastoinowa niewydolność serca, udar) i innych powikłań (owrzodzenia, leczenie zakażeń dróg moczowych, leczenie narządów płciowych)
- koszty związane z przyrostem masy ciała.

Wnioskowana cena producenta (cena zbytu netto) dapagliflozyny w postaci preparatu Forxiga® (30 tabl. po 10 mg, tj. 30 DDD w opakowaniu) wynosi [redacted]. Cena detaliczna (tj. z uwzględnieniem podatku VAT na poziomie 8%, marży hurtowej na poziomie 5% oraz marży detalicznej zgodnej z zapisami w ustawie refundacyjnej) będzie wynosić [redacted]. W związku z powyższym, dapagliflozyna kwalifikuje się do poziomu refundacji 70% (kategoria odpłatności dla pacjenta: 30%). Przy odpłatności 30% dla pacjenta ([redacted]), koszt dla NFZ wyniesie [redacted].

Analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany następujących parametrów: dyskontowanie, horyzont czasowy, koszty powikłań, koszty związane z przyrostem masy ciała, koszty komparatora, koszty insuliny, utrata użyteczności związana z BMI, wartość progowa HbA1c, zmiana w czasie masy ciała dla DAPA, dawkowanie, równania ryzyka występowania zdarzeń klinicznych, skuteczność i bezpieczeństwo.

Dodatkowo w ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości.

Model

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy wykorzystano Cardiff Long Term Model. Model ten wykorzystuje metodę mikrosymulacji Monte Carlo na poziomie pacjenta. Symulacja przeprowadzana jest 1 000 razy. Każdy cykl w modelu trwa pół roku. Obecność pacjenta w modelu trwa do momentu zgonu lub maksymalnie 40 lat (czas trwania symulacji). Model został stworzony w oparciu o dowody kliniczne i wnioski z badania United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS).

Występowanie zdarzeń klinicznych związanych z cukrzycą, w tym makro- i mikronaczyniowych powikłań, jest modelowane w ciągu zadanego horyzontu czasowego zgodnie z oszacowaniami ryzyka, które zależą od takich czynników ryzyka, jak: wiek pacjenta, HbA1c, SBP, cholesterol całkowity, BMI i wcześniejsze zdarzenia. W modelu istnieje możliwość wyboru dwóch zestawów równań ryzyka występowania zdarzeń klinicznych związanych z cukrzycą oraz umieralności związanej z cukrzycą – w oparciu o badania UKPDS 68 i UKPDS 82. W analizie podstawowej wykorzystano równania w oparciu o UKPDS 68, a równania z badania UKPDS 82 uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

W modelu zdefiniowano następujące powikłania:

- choroba niedokrwienna serca,
- zawał mięśnia sercowego,
- zastoinowa niewydolność serca,
- udar,
- amputacja,
- niewydolność nerek,
- utrata wzroku
- owrzodzenie
- hipoglikemia

Pełny efekt terapeutyczny w odniesieniu do zmiany HbA1c uzyskiwany jest w ciągu 2 pierwszych lat. Następnie obserwuje się stopniowe pogorszenie kontroli glikemii (wzrost poziomu HbA1c). Na podstawie wyników badania UKPDS 68 przyjęto nieliniową zmianę poziomu HbA1c. Gdy pacjent osiąga wartość graniczną HbA1c, następuje zmiana leczenia na kolejną linię leczenia. Druga linia leczenia w modelu związana jest z kolejnym obniżeniem HbA1c, po czym znowu następuje nieliniowy wzrost HbA1c jak

poprzednio. W analizie ekonomicznej w zależności od porównania analizowano następujące schematy leczenia:

I linia DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU

II linia: INS+MET

III linia: intensyfikacja insulinoterapii

I linia: DAPA+INS±OAD vs INS±OAD

II linia: intensyfikacja insulinoterapii

Tabela 55. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Skuteczność i bezpieczeństwo		
DAPA+MET+SU vs MET+SU zmiana zawartości HbA1c (%)	■	Matthaei 2013
DAPA+MET+SU vs MET+SU zmiana masy ciała (kg)	■	Matthaei 2013
DAPA+MET+SU vs MET+SU odsetek hipoglikemii (ciężkich)	■	Matthaei 2013
DAPA+MET+SU vs MET+SU odsetek hipoglikemii (objawowych)	■	Matthaei 2013
INS+MET+SU vs MET+SU zmiana zawartości HbA1c (%)	-0,85	LEAD 5
INS+MET+SU vs MET+SU zmiana masy ciała (kg)	2,02	LEAD 5
INS+MET+SU vs MET+SU odsetek hipoglikemii (ciężkich)	0	LEAD 5
INS+MET+SU vs MET+SU odsetek hipoglikemii (objawowych)	0,289	LEAD 5
DAPA+INS±OAD zmiana zawartości HbA1c (%)	-1,01	Wilding 2012
DAPA+INS±OAD zmiana masy ciała (kg)	-1,61	Wilding 2012
DAPA+INS±OAD odsetek hipoglikemii (ciężkich)	0	Wilding 2012
DAPA+INS±OAD odsetek hipoglikemii (objawowych)	0,536	Wilding 2012
INS±OAD zmiana zawartości HbA1c (%)	-0,47	Wilding 2012
INS±OAD zmiana masy ciała (kg)	0,82	Wilding 2012
INS±OAD odsetek hipoglikemii (ciężkich)	0,005	Wilding 2012
INS±OAD odsetek hipoglikemii (objawowych)	0,518	Wilding 2012
DAPA+MET+SU: wartości progowe stężenia HbA1c	■	Matthaei 2013 i LEAD 5
INS+MET+SU: wartości progowe stężenia HbA1c	■	Matthaei 2013 i LEAD 5
DAPA+INS±OAD: wartości progowe stężenia HbA1c	8,53%	Wilding 2012
INS±OAD: wartości progowe stężenia HbA1c	8,53%	Wilding 2012
Intensyfikacja insulinoterapii	11%	Założenia własne; zintensyfikowana insulinoterapia stanowi drugą linię leczenia, patrz Tabela 28 w rozdz. 6.6.5.1), aby chorzy nie przechodzili do kolejnej linii leczenia po insulinoterapii ustawiono drugi próg na 11%. Wysoka wartość HbA1c uniemożliwia jej uzyskanie i zmianę linii leczenia.
Charakterystyka chorych (wiek, odsetek kobiet, czas trwania cukrzycy, wzrost, poziom HbA1c, SBP, masa ciała) dla porównania DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU	Analiza ekonomiczna wnioskodawcy - Tabela 9. DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU: charakterystyka chorych wraz z czynnikami ryzyka – dane wejściowe, średnia (SE).	Średnia wartość na podstawie Matthaei 2013 i LEAD 5
Charakterystyka chorych (odsetek palących, cholesterol całkowity, eGFR) dla porównania		Matthaei 2013

DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU		
Charakterystyka chorych (wiek, odsetek kobiet, czas trwania cukrzycy, wzrost, poziom HbA1c, SBP, masa ciała, odsetek palących, cholesterol całkowity, eGFR) dla porównania DAPA+INS±OAD vs INS±OAD	Analiza ekonomiczna wnioskodawcy - Tabela 10. DAPA+INS±OAD vs INS±OAD: charakterystyka chorych wraz z czynnikami ryzyka – dane wejściowe, średnia (SE).	Wilding 2012
Kolejne linie leczenia: parametry skuteczności i bezpieczeństwa przyjęte w modelu w oparciu o badane Monami 2008 (INS+MET) i Waugh 2010 (insulina), średnia	Analiza ekonomiczna wnioskodawcy - Tabela 19. Kolejne linie leczenia: parametry skuteczności i bezpieczeństwa przyjęte w modelu w oparciu o badane Monami 2008 (INS+MET) i Waugh 2010 (insulina), średnia	Monami 2008, Waugh 2010
Redukcja użyteczności związana z wystąpieniem następujących stanów zdrowia		
choroba niedokrwienna serca	-0,09	Clarke et al. 2002/ UKPDS 62
zawał serca	-0,055	Clarke et al. 2002/ UKPDS 62
zastoinowa niewydolność serca	-0,108	Clarke et al. 2002/ UKPDS 62
Udar	-0,164	Clarke et al. 2002/ UKPDS 62
Utrata wzroku	-0,074	Clarke et al. 2002/ UKPDS 62
Amputacja	-0,28	Clarke et al. 2002/ UKPDS 62
ESRD – schyłkowa niewydolność nerek	-0,263	Currie 2005
owrzodzenie	-0,17	Bagust and Beale 2005
ciężka hipoglikemia	-0,0470	Currie 2006
objawowa hipoglikemia	-0,0142	Currie 2006
nocna hipoglikemia	-0,0084	Currie 2006
zakażenia narządów płciowych	0,0028	Barry 1997
zakażenia dróg moczowych	-0,0028	Barry 1997
Zależna od BMI zmiana użyteczności BMI +1 jedn.	-0,0472	Lane 2014
Zależna od BMI zmiana użyteczności BMI -1 jedn.	+0,0171	Lane 2014
Koszty powikłań z perspektywy NFZ [PLN]		
choroba niedokrwienna serca - Koszt zdarzenia zakończony zgonem Koszt zdarzenia nie zakończony zgonem Koszt leczenia podtrzymującego	-/ 4 516/ 4 516	Grzeszczak 2012
Zawał serca - Koszt zdarzenia zakończony zgonem Koszt zdarzenia nie zakończony zgonem Koszt leczenia podtrzymującego	9 220/ 11 981/ 2 953	Grzeszczak 2012
Zastoinowa niewydolność serca - Koszt zdarzenia zakończony zgonem Koszt zdarzenia nie zakończony zgonem Koszt leczenia podtrzymującego	3 251/ 3 744/ 3 744	Grzeszczak 2012
Udar - Koszt zdarzenia zakończony zgonem Koszt zdarzenia nie zakończony zgonem Koszt leczenia podtrzymującego	2 587/ 15 920/ 8 175	Grzeszczak 2012
Amputacja - Koszt zdarzenia zakończony zgonem Koszt zdarzenia nie zakończony zgonem Koszt leczenia podtrzymującego	7 092/ 9 284/ 2 267	Grzeszczak 2012
Utrata wzroku - Koszt zdarzenia zakończony zgonem Koszt zdarzenia nie zakończony zgonem	-/ 7 092/ 1 634	Grzeszczak 2012

Koszt leczenia podtrzymującego		
ESRD - Koszt zdarzenia zakończony zgonem Koszt zdarzenia nie zakończony zgonem Koszt leczenia podtrzymującego	-/ 78 853/ 75 768	Grzeszczak 2012
Ciężka hipoglikemia - Koszt zdarzenia zakończony zgonem Koszt zdarzenia nie zakończony zgonem Koszt leczenia podtrzymującego	692/ 0/ 0	Grzeszczak 2012
Owrzodzenia - Koszt zdarzenia zakończony zgonem Koszt zdarzenia nie zakończony zgonem Koszt leczenia podtrzymującego	7 829/ 7 829/ 0	Łasocho 2013
leczenie zakażeń dróg moczowych	36,44 NFZ/42,06 NFZ+pacjent	Założenia własne; Kiliś-Pstrusińska 2012
leczenie zakażeń narządów płciowych	39,98 NFZ/47,49 NFZ+pacjent	Założenia własne
Koszty związane z przyrostem masy ciała	Tabela 34. „Roczne koszty przepisywanych leków na receptę” w analizie wnioskodawcy	Counterweight Project Team 2008
Roczny koszt terapii [PLN]		
DAPA Perspektywa NFZ Perspektywa NFZ + pacjent		<p>Koszty na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. oraz danych wnioskodawcy</p> <p>Koszt insuliny uwzględnia uśredniony koszt następujących preparatów insuliny bazalne długo działające – preparaty refundowane: insulina detemir (Levemir), insulina glargine (Lantus - 2 preparaty), insulina ludzka (Humulin N, Gensulin N – 2 preparaty, Insuman Basal SoloStar, Polhumina N), insulina izofanowa (Insulatard Penfill, Insuman Basal).</p> <p>Dawkowanie: dapagliflozyny, metforminy i glipizydu zgodnie z DDD wg WHO. Dawkowanie insuliny w schemacie INS+MET+SU wynosi 24 IU/d, dawkowanie ustalono na podstawie badania LEAD 5. Dawka kolejnej linii leczenia insuliną wynosi 40 IU/d, dawkowanie ustalono na podstawie DDD wg WHO. Założono, że w przypadku intensyfikacji insulinoterapii następuje wzrost dawki insuliny o 50%.</p> <p>Dawkowanie insuliny w schematach DAPA+INS±OAD i INS±OAD wynosi odpowiednio 78,0 IU i 73,7 IU, dawkowanie ustalono na podstawie badania Wilding 2012.</p>
II linia INS +MET Perspektywa NFZ Perspektywa NFZ + pacjent	1 133,63 1 424,56	
II linia INS +MET+ testy paskowe + nakłuwacze Perspektywa NFZ Perspektywa NFZ + pacjent	1 565,93 2 402,48	
III linia Intensyfikacja insulinoterapii Perspektywa NFZ Perspektywa NFZ + pacjent	1 535,15 1 783,02	
III linia Intensyfikacja insulinoterapii+ testy paskowe + nakłuwacze Perspektywa NFZ Perspektywa NFZ + pacjent	2 599,17 3 615,32	
DAPA+INS±OAD Perspektywa NFZ Perspektywa NFZ + pacjent		
DAPA+INS±OAD + testy paskowe + nakłuwacze Perspektywa NFZ Perspektywa NFZ + pacjent		
INS±OAD Perspektywa NFZ Perspektywa NFZ + pacjent	1 943,34 2 316,45	
INS±OAD + testy paskowe + nakłuwacze Perspektywa NFZ Perspektywa NFZ + pacjent	2 375,64 3 294,37	
DAPA+MET+SU Perspektywa NFZ Perspektywa NFZ + pacjent		
DAPA+MET+SU + testy paskowe + nakłuwacze Perspektywa NFZ Perspektywa NFZ + pacjent		
INS+MET+SU Perspektywa NFZ Perspektywa NFZ + pacjent	841,45 1 178,02	
INS+MET+SU + testy paskowe + nakłuwacze Perspektywa NFZ Perspektywa NFZ + pacjent	1 273,74 2 155,94	

Ograniczenia według wnioskodawcy

„...Ze względu na ograniczone możliwości bezpośredniego porównania dapagliflozyny z insuliną w terapii trójlewkowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (brak opublikowanych badań bezpośrednich porównujących obie terapie), terapie te porównano pośrednio poprzez wspólny komparator – placebo (...).”

„W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w żadnej z odnalezionych publikacji nie uwzględniono wartości użyteczności dla wszystkich stanów/działania

niepożądanych rozpatrywanych w analizie. W części z publikacji dostępne są wartości jedynie dla kilku analizowanych stanów (1-3 stany). W odnalezionych badaniach pierwotnych stosowano różne kwestionariusze oceny jakości życia, choć w przeważającej części był to kwestionariusz EQ-5D. Wiele z odnalezionych publikacji stanowią opracowania wtórne. W niniejszej analizie wartości użyteczności przypisano w oparciu o dane domyślne z aktualnej wersji modelu, jako najbardziej wiarygodne dane oraz dane, które umożliwiają odniesienie się do innych wyników oszacowanych w modelu (...).”

„Wartości oceny skuteczności i bezpieczeństwa wprowadzane do modelu powinny dotyczyć rocznego okresu obserwacji (w modelu wartości te przeliczane są na cykle 6-miesięczne). Jednakże w przypadku badań klinicznych obejmujących ocenę skuteczności/bezpieczeństwa w innym okresie, parametry z tych badań pozostawiono bez zmian, ponieważ nie jest możliwe przyjęcie proporcjonalnych zmian, a w związku z tym wiarygodne oszacowanie tych parametrów, co potwierdzają wyniki badań w różnych okresach”.

„W przypadku porównania DAPA+INS±OAD vs INS±OAD nie uwzględniono wyników badania Wilding 2009, ponieważ dotyczy małej liczby chorych oraz krótkiego okresu (12-tyg. faza leczenia i 4-tyg. faza obserwacji), który może być uznany za graniczny, aby osiągnięty efekt terapeutyczny uznać za wiarygodny, tj. odpowiadający rzeczywistości możliwej do uzyskania efektowi w dłuższym czasie (patrz rycina 3. w publikacji Wilding 2012)”.

„Głównym ograniczeniem przyjętych parametrów klinicznych jest brak badania klinicznego pozwalającego na bezpośrednie porównanie dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Parametry skuteczności przyjęte w modelu dla porównania DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU zdefiniowano jako różnicę tych terapii względem placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (ramię analizowane w obu badaniach) i przedstawiono w postaci średniej ważonej różnicy dla parametrów skuteczności. Parametry bezpieczeństwa przedstawiono w postaci częstości zdarzeń w danej grupie (DAPA lub insulina) z badań klinicznych”.

„Kluczowe efekty terapii oceniane w modelu to zmiana w HbA1c (hemoglobina glikowana), zmiana masy ciała (jej wpływ na wartości użyteczności) i pojawienie się hipoglikemii”.

„W modelu chorzy z niewłaściwą kontrolą glikemii przechodzą na leczenie kolejnej linii – dla porównania dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika jest to insulina w skojarzeniu z metforminą, a następnie zintensyfikowana insulinoterapia, a dla porównania dapagliflozyny w skojarzeniu z INS±OAD z INS±OAD jest to od razu zintensyfikowana insulinoterapia. Utrata kontroli definiowana jest osiągnięciem wartości progowej zawartości hemoglobiny glikowanej (HbA1c). Wartość graniczną HbA1c przyjęto, analogicznie jak w przypadku wcześniejszej dokumentacji dla dapagliflozyny złożonej do AOTM i NICE, jako średnie wartości wyjściowe w badaniach klinicznych dotyczących dapagliflozyny i jej komparatorów. Powrót przez chorego do wyjściowego poziomu HbA1c oznacza więc rozpoczęcie kolejnej linii leczenia (...)”.

„W analizie nie uwzględniono możliwość modyfikacji dawkowania INS wykazanego w analizie klinicznej, tj. wzrostu dawki insuliny w grupie chorych nieleczonych dapagliflozyną. Założenie jest założeniem konserwatywnym analizy i nie doszacowuje kosztów związanych z leczeniem insuliną w ramieniu komparatora (m.in. wzrost o 19,2 jednostek insuliny w grupie placebo względem grupy leczony dapagliflozyną po 2 latach obserwacji; Wilding 2014). Należy podkreślić, że w modelu nie istnieje możliwość wprowadzenia wzrostu dawki terapii po określonym z góry czasie”.

„Ze względu na brak danych w warunkach polskich, oszacowanie dodatkowych kosztów związanych z przyrostem masy ciała u chorych z cukrzycą typu 2 oparto na wynikach badania wpływu BMI na koszty recept w warunkach służby zdrowia w Wielkiej Brytanii - *Counterweight Project Team 2008*, przeprowadzonego na podstawie przeglądu dokumentacji medycznej 3 400 dorosłych pacjentów z 23 ośrodków podstawowej opieki w Wielkiej Brytanii (w latach 2000-2002). W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich, co oznacza, że całkowite koszty leczenia chorych z cukrzycą mogą być niedoszacowane”.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 56. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	Tak	Brak uwag.

Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	Tak	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	Tak	Brak uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	<p>Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym populacja docelowa to chorzy z cukrzycą typu 2 ze współistniejącą otyłością oraz bez odpowiedniej kontroli glikemii podczas leczenia terapią skojarzoną metforminą i pochodną sulfonylomocznika oraz podczas leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.</p> <p>W analizie ekonomicznej charakterystyka populacji została określona w oparciu o badania Wilding 2012, Matthaai 2013 i LEAD-5.</p> <p>Średni wiek pacjentów wynosił 59,3, [] i 57,5, średnia wartość HbA1c wynosiła 8,57%, [] i 8,2%, średnia wartość BMI wynosiła 33,4kg/m2, [] i 30,3kg/m2, natomiast średnia masa ciała wynosiła 94,5kg [] i 85kg odpowiednio w badaniu/publikacji Wilding 2013 (w ramieniu DAPA+INS) Matthaai 2014 (w ramieniu DAPA + MET + SU) oraz LEAD 5 (w ramieniu GLA + MET + SU).</p> <p>Analizując średnią wartość BMI oraz średnią wartość HbA1c dla pacjentów włączonych do badań Wilding 2012, Matthaai 2013 i LEAD-5, należy założyć że populacja w analizie ekonomicznej jest tożsama z populacją określoną w wniosku refundacyjnym.</p>
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	Tak	<p>Według wnioskodawcy komparatorem dla dapagliflozyny w warunkach polskich może być:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. <p>Wybór komparatorów przez wnioskodawcę jest zgodny z istniejącą praktyką medyczną leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce (zalecenia PTD 2014).</p> <p>W analizie ekonomicznej dane dotyczące skuteczności klinicznej dla porównania DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU oparto o wyniki porównania pośredniego na podstawie badań RCT Matthaai 2013 i LEAD 5. W badaniu LEAD-5 oceniano: Insulina GLARGINE + MET + SU vs PLACEBO + MET + SU).</p> <p>Ograniczeniem wskazanym przez NICE 2013 jest brak bezpośrednich badań porównujących DAPA z aktywnym komparatorem. Wszystkie badania porównują DAPA z placebo.</p>
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	Tak	<p>Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności dla następujących porównań:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DAPA+INS±OAD vs INS±OAD w populacji

		<p>T2DM, po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi;</p> <p>W badaniach Wilding 2013 i Wilding 2009 oceniających DAPA+INS±OAD vs INS±OAD wykazano istotną statystycznie przewagę terapii z DAPA w głównych punktach końcowych (zmiana HbA1c) oraz w redukcji ciśnienia tętniczego skurczowego i redukcji masy ciała.</p> <ul style="list-style-type: none"> DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU w populacji T2DM, u której terapia skojarzona metforminą i pochodną sulfonylomocznika nie doprowadziła do osiągnięcia kontroli glikemii. <p>W porównaniu pośrednim oceniającym DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU, nie wykazano <u>istotnej statystycznie</u> przewagi terapii z DAPA w głównych punktach końcowych (zmiana HbA1c, zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo) natomiast wykazano istotną statystycznie różnicę w redukcji masy ciała i redukcji ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP).</p> <p>Należy mieć na uwadze na ile istotna klinicznie jest zaobserwowana różnica w zmianie masy ciała i redukcji ciśnienia skurczowego</p>
Czy określono perspektywę analizy?	Tak	Brak uwag.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	Tak	<p>Analizę podstawową wykonano w dwóch wariantach – z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy: NFZ i pacjent.</p> <p>Wnioskodawca pominął przeprowadzenie analizy z perspektywy społecznej, obejmujące koszty pośrednie - koszty utraty produktywności wynikającą z choroby i/lub jej dalszych konsekwencji.</p> <p>Jednak ze względu na brak wiarygodnych danych związanych z utratą produktywności oraz zaawansowanym wiekiem chorych nie jest to znaczne ograniczenie.</p>
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	Tak	<p>W badaniach Wilding 2013 i Wilding 2009 oceniających DAPA+INS±OAD vs INS±OAD wykazano istotną statystycznie przewagę terapii z DAPA w głównych punktach końcowych (zmiana HbA1c) oraz w redukcji ciśnienia tętniczego skurczowego i redukcji masy ciała.</p> <p>W porównaniu pośrednim oceniającym DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU, nie wykazano <u>istotnej statystycznie</u> przewagi terapii z DAPA w głównych punktach końcowych (zmiana HbA1c, zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo) natomiast wykazano istotną statystycznie różnicę w redukcji masy ciała i redukcji ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP).</p> <p>Należy podkreślić, że badanie Matthaiei 2013 w oparciu o które przeprowadzono porównanie pośrednie, nie zostało opublikowane w formie pełnotekstowej publikacji a jedynie w formie</p>

		<p>abstraktu konferencyjnego.</p> <p>Dodatkowym ograniczeniem jest wykorzystanie porównania pośredniego. Porównań pośrednich nie należy interpretować na równi z badaniami RCT. Dodatkowo są obciążone błędem systematycznym charakterystycznym dla badań obserwacyjnych.</p> <p>Należy mieć na uwadze na ile istotna klinicznie jest zaobserwowana różnica w zmianie masy ciała i redukcji ciśnienia skurczowego.</p>
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	Tak	<p>Uzasadnienie wnioskodawcy dla dożywotnego horyzontu analizy: „Cukrzyca jest chorobą przewlekłą, zwykle wykrywaną u chorych między 55. a 65. rokiem życia, dlatego horyzont czasowy ustalono na 40 lat, tak aby uwzględnić wszystkie koszty i korzyści związane z leczeniem (dożywotni horyzont czasowy analizy).”</p> <p>W analizie wrażliwości testowano skrócenie horyzontu do 20 lat.</p>
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Tak	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	Tak	Brak uwag.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Tak	Brak uwag.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Tak/Nie	<p>Wartości użyteczności w modelu wnioskodawcy dla następujących stanów zdrowia: choroby niedokrwiennej serca, zawału serca, zastoinowej niewydolności serca, udaru, utraty wzroku, amputacji, hipoglikemii i schyłkowej niewydolności nerek przyjęto w oparciu o publikacje Clarke et al. 2002, Currie et al. 2005, Currie et al. 2006.</p> <p>Wartości użyteczności dla wyżej wymienionych stanów (ustalone w oparciu o publikacje Clarke et al. 2002, Currie et al. 2005, Currie et al. 2006), według autorów publikacji Beaudet 2014, uznawane są jako preferowane wartości do wykorzystania w modelowaniu.</p> <p>Natomiast w przypadku wartości użyteczności związanej/skorelowanej ze zmianą BMI wnioskodawca wykorzystał jako źródło danych publikację Lane 2014. Zastrzeżenia do tego wyboru miało NICE, wprawdzie NICE odnosił się do wartości z publikacji Lane 2012, jednak są to te same wartości, także można uznać że zastrzeżenia do wartości uzyskanych na podstawie publikacji Lane 2012 będą miały zastosowanie do publikacji Lane 2014.</p> <p>NICE wskazał jako preferowane do wykorzystania wartości użyteczności związanej/skorelowanej ze zmianą BMI ustalone na podstawie publikacji Bagust 2005.</p> <p>Według NICE 2013 przyjęta wartość użyteczności na podstawie publikacji Lane 2012 związana ze zmianą wagi (-0,0472 za wzrost BMI o 1 i +0,0171 za spadek BMI o 1) jest za duża. Wartość związana ze wzrostem BMI o 1 (-0,0472) jest zbliżona do spadku użyteczności związanego z wystąpieniem zawału mięśnia sercowego (-0,055). Związku z tym bardziej odpowiednia wydaje się wartość (-/+ 0,0061 odpowiednio za wzrost i spadek BMI o jeden) przyjęta na podstawie publikacji</p>

		<p>Bagust.</p> <p>Dodatkowo NICE przedstawił zastrzeżenia do wykorzystania wartości użyteczności dla hipoglikemii ciężkiej i objawowej ustalonej w analizie wnioskodawcy na podstawie publikacji Currie et al. 2006.</p>
<p>Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, wiarygodność przedstawionej ekonomicznej?*</p>	Tak	<p>W analizie wnioskodawcy na str 136/195 „Tabela 76. Wyniki analizy wrażliwości: DAPA+INS±OAD vs INS±OAD. Analiza z perspektywy NFZ.” Błędnie przedstawiono koszt i użyteczności inkrementalne oraz ICUR dla scenariuszy 3A, 3B, 5A, 7A.</p> <p>W analizie ekonomicznej wnioskodawcy w Rozdziale 6.1 „Struktura modelu” w opisie struktury modelu nie uwzględniono występowania działań niepożądanych dotyczących wystąpienia GI – zakażenia narządów płciowych i UTI - zakażenia dróg moczowych.</p>

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

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

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Walidację modelu przeprowadzono sprawdzając zgodność wartości wejściowych modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy oraz sprawdzając, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Dodatkowo model wnioskodawcy sprawdzono poprzez weryfikację formuł w arkuszu MS Excel oraz wprowadzenie skrajnych wartości parametrów wejściowych. Nie odnaleziono błędów w danych wejściowych modelu wnioskodawcy.

Uwagi analityków AOTM

1. Należy podkreślić, że większy wpływ na dodatkowy efekt zdrowotny generowany dla preparatu Forxiga w przedstawionej przez wnioskodawcę analizie, ma zmiana masy ciała w porównaniu do redukcji powikłań mikro i makronaczyniowych czy działań niepożądanych.

W scenariuszu podstawowym dodatkowy efekt w porównaniu DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU w horyzoncie 40 letnim wynosił **0,49 QALY**, natomiast przy założeniu zerowego wpływu zmiany masy ciała na użyteczność dodatkowy efekt wyniósł jedynie **0,02 QALY**

W przypadku drugiego porównania DAPA+INS+/-OAD vs INS+/-OAD dodatkowy efekt dla terapii z udziałem DAPA wyniósł **0,26 QALY**, natomiast przy założeniu zerowego wpływu zmiany masy ciała na użyteczność dodatkowy efekt spadł do **0,04 QALY**.

2. Ze względu na zastrzeżenia NICE 2013, dotyczące wykorzystania użyteczności dla hipoglikemii oszacowanych w oparciu o publikację Currie et al. 2006, przeprowadzono obliczenia własne przyjmując zerowy wpływ hipoglikemii na użyteczność (założenie przyjęte w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości ERG 2012 str 83) w celu przetestowania wpływu tego parametru na wartość ICUR.

Przyjęcie zerowego wpływ hipoglikemii na użyteczność wiązało się z minimalnymi zmianami wartości ICUR.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU

Tabela 57. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU w 40 letnim horyzoncie czasowym dla 1000 pacjentów.

Efekty zdrowotne	DAPA+MET+SU		INS+MET+SU	
	niezakończone zgonem	zakończone zgonem	niezakończone zgonem	zakończone zgonem
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	11,12		10,63	
choroba niedokrwienna serca	104,3	0,0	105,5	0,0
zawał serca	104,5	155,4	106,1	156,0
zastoinowa niewydolność serca	91,4	11,2	91,5	11,3
udar	70,0	22,7	71,8	22,8
utrata wzroku	59,3	0,0	59,3	0,0
nefropatia	32,1	4,0	32,8	4,0
amputacja	43,1	5,7	43,3	5,6
hipoglikemia objawowa	8 346		8 714	
ciężka hipoglikemia	412		390	

Tabela 58. Zestawienie kosztów w przeliczeniu na jednego pacjenta dla porównania DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU w 40 letnim horyzoncie czasowym.

Kategoria kosztów	DAPA+MET+SU	INS+MET+SU
Perspektywa NFZ		
Leczenie podstawowe	26 835	22 989
choroba niedokrwienna serca	2 517	2 577
zawał serca	2 999	3 075
zastoinowa niewydolność serca	1 583	1 609
udar	3 263	3 396
utrata wzroku	686	684
nefropatia	7 874	8 368
amputacja	531	540
hipoglikemia objawowa	158	145
działania niepożądane	17	3
koszty BMI	12 287	12 719
Koszty łączne	58 751	56 103
Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent		
Leczenie podstawowe	40 096	34 198
choroba niedokrwienna serca	2 517	2 577
zawał serca	2 999	3 075
zastoinowa niewydolność serca	1 583	1 609
udar	3 263	3 396
utrata wzroku	686	684
nefropatia	7 874	8 368
amputacja	531	540
hipoglikemia objawowa	158	145
działania niepożądane	19	3
koszty BMI	12 287	12 719
Koszty łączne	72 014	67 313

Tabela 59. Wyniki analizy kosztów – użyteczności dla porównania DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU w 40 letnim horyzoncie czasowym.

Parametr	vs SU + MET
Różnica wyników zdrowotnych QALYG	0,49
Perspektywa NFZ	
Różnica kosztów [PLN]	2 647
ICUR [PLN/QALYG]	5 447
Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent	
Różnica kosztów [PLN]	4 701
ICUR [PLN/QALYG]	9 671

DAPA+INS±OAD vs INS±OAD**Tabela 60. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania DAPA+INS+/-OAD vs INS+/-OAD w 40 letnim horyzoncie czasowym dla 1000 pacjentów.**

Efekty zdrowotne	DAPA+INS±OAD		INS±OAD	
	niezakończone zgonem	zakończone zgonem	niezakończone zgonem	zakończone zgonem
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	11,08		10,82	
choroba niedokrwienna serca	100,8	0,0	102,1	0,0
zawał serca	93,6	146,8	94,2	148,8
zastoinowa niewydolność serca	96,1	12,3	97,0	12,5
udar	64,1	22,0	65,1	22,2
utrata wzroku	52,8	0,0	53,8	0,0
nefropatia	38,0	5,1	38,4	5,1
amputacja	54,5	7,2	56,2	7,3
hipoglikemia objawowa	11 917		11 882	
ciężka hipoglikemia	339		375	

Tabela 61. Zestawienie kosztów w przeliczeniu na jednego pacjenta dla porównania DAPA+INS+/-OAD vs INS+/-OAD w 40 letnim horyzoncie czasowym.

Kategoria kosztów	DAPA+INS±OAD	INS±OAD
Perspektywa NFZ		
Leczenie podstawowe	48 925	41 472
choroba niedokrwienna serca	2 428	2 473
zawał serca	2 721	2 750
zastoinowa niewydolność serca	1 744	1 782
udar	3 093	3 173
utrata wzroku	611	629
nefropatia	9 852	10 074
amputacja	704	741
hipoglikemia objawowa	120	142
działania niepożądane	35	11
koszty BMI	13 407	13 543
Koszty łączne	83 642	76 790
Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent		
Leczenie podstawowe	65 514	55 114
choroba niedokrwienna serca	2 428	2 473

zawał serca	2 721	2 750
zastoinowa niewydolność serca	1 744	1 782
udar	3 093	3 173
utrata wzroku	611	629
nefropatia	9 852	10 074
amputacja	704	741
hipoglikemia objawowa	120	142
działania niepożądane	41	13
koszty BMI	13 407	13 543
Koszty łączne	100 237	90 434

Tabela 62. Wyniki analizy kosztów – użyteczności dla porównania DAPA+INS+/-OAD vs INS+/-OAD w 40 letnim horyzoncie czasowym.

Parametr	vs INS±OAD
Różnica wyników zdrowotnych QALYG	0,26
Perspektywa NFZ	
Różnica kosztów [PLN]	6 852
ICUR [PLN/QALYG]	26 133
Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent	
Różnica kosztów [PLN]	9 803
ICUR [PLN/QALYG]	37 385

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Cena zbytu netto dla preparatu Forxiga przedstawiona we wniosku refundacyjnym [redacted]. Cena progowa produktu leczniczego Forxiga liczona w oparciu o zapisy art. 12 ust 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...) i § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych, jest wyższa od ceny zbytu netto zaproponowanej we wniosku refundacyjnym przez podmiot odpowiedzialny.

Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej dla porównania DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Forxiga wynosi 1 207,29 zł.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej dla porównania DAPA+INS±OAD vs INS±OAD i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Forxiga wynosi 520,66 zł.

Wyniki analizy progowej z perspektywy wspólnej NFZ + pacjent

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej dla porównania DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Forxiga wynosi 1 212,61 zł.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej dla porównania DAPA+INS±OAD vs INS±OAD i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Forxiga wynosi 516,42 zł.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki analizy wrażliwości: DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU. Analiza z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej

Zmieniony parametr	DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU	Zmiana w
--------------------	---------------------------	----------

	Inkrementalny QALY	Inkrementalne koszty [PLN]	ICUR [zł/QALY]	stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]
Perspektywa NFZ				
Wariant podstawowy	0,49	2 647	5 447	-
SA 7A - użyteczności związana ze zmianami BMI na podstawie Bagust 2005 – tj. zwiększenie / zmniejszenie) o 1 jednostkę 0,0061	0,09	2 647	28 479	+423%
SA 7B - użyteczności związana ze zmianami BMI na podstawie Bagust 2005 wartość skorygowana - zwiększenie / zmniejszenie) o 1 jednostkę 0,0038	0,07	2 647	38 574	+608%
SA 7C - użyteczności związana ze zmianami BMI na podstawie Caro 2007 - zwiększenie / zmniejszenie) o 1 jednostkę 0,0140	0,18	2 647	14 998	+175%
SA 8 – zmiana wartości granicznej HbA1c w oparciu o zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2014 r.(tj. 7%)	0,90	193	215	-96%
Perspektywa NFZ+pacjent				
Wariant podstawowy	0,49	4 701	9 671	-
SA 7A - użyteczności związana ze zmianami BMI na podstawie Bagust 2005 – tj. zwiększenie / zmniejszenie) o 1 jednostkę 0,0061	0,09	4 701	50 565	+423%
SA 7B - użyteczności związana ze zmianami BMI na podstawie Bagust 2005 wartość skorygowana - zwiększenie / zmniejszenie) o 1 jednostkę 0,0038	0,07	4 701	68 489	+608%
SA 7C - użyteczności związana ze zmianami BMI na podstawie Caro 2007 - zwiększenie / zmniejszenie) o 1 jednostkę 0,0140	0,18	4 701	26 629	+175%
SA 8 – zmiana wartości granicznej HbA1c w oparciu o zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2014 r.(tj. 7%)	0,90	904	1 006	-90%

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU

Żaden z scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości nie powodował zmiany wniosku z analizy podstawowej. Natomiast, największą zmianę wyników (> 20%) w porównaniu do scenariusza podstawowego zaobserwowano testując w ramach analizy wrażliwości następujące parametry:

- Zmianę użyteczności związanej ze wzrostem/zmniejszeniem BMI (na podstawie publikacji Bagust 2005). Powyższa zmiana powodowała wzrost wartości ICUR w stosunku do wariantu podstawowego o około 423%.
- Zmianę użyteczności związanej ze wzrostem/zmniejszeniem BMI (na podstawie publikacji Bagust 2005 - wartość skorygowana). Powyższa zmiana powodowała wzrost wartości ICUR w stosunku do wariantu podstawowego o około 608%.
- Zmianę użyteczności związanej ze wzrostem/zmniejszeniem BMI (na podstawie publikacji Caro 2007). Powyższa zmiana powodowała wzrost wartości ICUR w stosunku do wariantu podstawowego o około 175%.
- Zmianę wartości progowej HbA1C, przy której dochodzi do zmiany terapii (przyjęcie wartości progowej w oparciu o zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2014). Powyższa zmiana powodowała spadek wartości ICUR w stosunku do wariantu podstawowego o około 90-96%.

Wyniki analizy wrażliwości: DAPA+INS±OAD vs INS±OAD. Analiza z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej

Zmieniony parametr	DAPA+INS±OAD vs INS±OAD			Zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]
	Inkrementalny QALY	Inkrementalne koszty [PLN]	ICUR [zł/QALY]	
Perspektywa NFZ				
Wariant podstawowy	0,26	6 852	26 133	-
SA 7A - użyteczności związana ze zmianami BMI na podstawie Bagust 2005 – tj. zwiększenie / zmniejszenie) o 1 jednostkę 0,0061	0,07	6663,44	95 192	264%
SA 7B - użyteczności związana ze zmianami BMI na podstawie Bagust 2005 wartość skorygowana - zwiększenie / zmniejszenie) o 1 jednostkę 0,0038	0,06	6 852	114 948	340%
SA 7C - użyteczności związana ze zmianami BMI na podstawie Caro 2007 - zwiększenie / zmniejszenie) o 1 jednostkę 0,0140	0,11	6 852	59 857	129%
SA 8 – zmiana wartości granicznej HbA1c w oparciu o zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2014 r.(tj. 7%)	0,58	2 509	4 351	-83%
SA 9 - zmiana w czasie masy ciała dla DAPA	0,54	6 443	11 862	-55%
SA 11B - skuteczność z krótszej obserwacji tj.: 24 tyg., Wilding 2012	0,50	4 953	9 978	-62%
SA 12 - równań ryzyka wg UKPDS 82	0,23	7 847	34 727	33%
Perspektywa NFZ+pacjent				
Wariant podstawowy	0,26	9 803	37 385	-
SA 7A - użyteczności związana ze zmianami BMI na podstawie Bagust 2005 – tj. zwiększenie / zmniejszenie) o 1 jednostkę 0,0061	0,07	9 803	136 182	264%
SA 7B - użyteczności związana ze zmianami BMI na podstawie Bagust 2005 wartość skorygowana - zwiększenie / zmniejszenie) o 1 jednostkę 0,0038	0,06	9 803	164 445	340%
SA 7C - użyteczności związana ze zmianami BMI na podstawie Caro 2007 - zwiększenie / zmniejszenie) o 1 jednostkę 0,0140	0,11	9 803	85 631	129%
SA 8 – zmiana wartości granicznej HbA1c w oparciu o zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2014 r.(tj. 7%)	0,58	3 512	6 090	-84%
SA 9 - zmiana w czasie masy ciała dla DAPA	0,54	9 394	17 294	-54%
SA 11B - skuteczność z krótszej obserwacji tj.: 24 tyg., Wilding 2012	0,50	7 376	14 860	-60%
SA 12 - równań ryzyka wg UKPDS 82	0,23	10 745	47 551	27%

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania DAPA+INS±OAD vs INS±OAD

Przyjęcie alternatywnych wartości użyteczności związanej ze wzrostem/zmniejszeniem BMI (na podstawie publikacji Bagust 2005) wiązało się ze zmianą wniosku dotyczącego opłacalności. Z interwencji opłacalnej

(ICUR<3xPKB per capita) DAPA+INS±OAD vs INS±OAD staje się interwencją nieopłacalną z perspektywy wspólnej (ICUR>3xPKB per capita).

Natomiast, największą zmianę wyników (> 20%) w porównaniu do scenariusza podstawowego zaobserwowano testując w ramach analizy wrażliwości następujące parametry:

- Zmianę użyteczności związanej ze wzrostem/zmniejszeniem BMI (na podstawie publikacji Bagust 2005). Powyższa zmiana powodowała wzrost wartości ICUR w stosunku do wariantu podstawowego o około 264%.
- Zmianę użyteczności związanej ze wzrostem/zmniejszeniem BMI (na podstawie publikacji Bagust 2005 - wartość skorygowana). Powyższa zmiana powodowała wzrost wartości ICUR w stosunku do wariantu podstawowego o około 340%.
- Zmianę użyteczności związanej ze wzrostem/zmniejszeniem BMI (na podstawie publikacji Caro 2007). Powyższa zmiana powodowała wzrost wartości ICUR w stosunku do wariantu podstawowego o około 129%.
- Zmianę wartości progowej HbA1C przy której dochodzi do zmiany terapii (przyjęcie wartości progowej w oparciu o zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2014). Powyższa zmiana powodowała spadek wartości ICUR w stosunku do wariantu podstawowego o około 83-84% .
- Zmianę w czasie masy ciała dla DAPA. Powyższa zmiana powodowała spadek wartości ICUR w stosunku do wariantu podstawowego o około 54-55%.
- Skuteczność w oparciu o badanie z krótszym okresem obserwacji (tj.: 24 tyg., Wilding 2012). Powyższa zmiana powodowała spadek wartości CUR w stosunku do wariantu podstawowego o około 60-62%.
- Przyjęcie równań ryzyka wg UKPDS 82. Powyższa zmiana powodowała wzrost wartości ICUR w stosunku do wariantu podstawowego o około 27-33%.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU

Terapia DAPA+MET+SU w porównaniu do INS+MET+SU jest efektywna kosztowa z 99% i 98,9% prawdopodobieństwem odpowiednio z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent) przy progu akceptowalności kosztowej w wysokości 111 381 PLN/QALY.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania DAPA+INS±OAD vs INS±OAD

Terapia DAPA+INS±OAD w porównaniu do INS±OAD jest efektywna kosztowa z 88,6% i 86,3% prawdopodobieństwem odpowiednio z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent) przy progu akceptowalności kosztowej w wysokości 111 381 PLN/QALY.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności na podstawie badań RCT (Wilding 2013) oraz na podstawie wyników porównania pośredniego (Matthaei 2013 i LEAD-5).

Analiza kosztów-użyteczności została wykonana w 40-letnim horyzoncie czasowym dla porównania terapii:

DAPA+INS±OAD vs INS±OAD w populacji T2DM, po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi;

DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU w populacji T2DM, u której terapia skojarzona metforminą i pochodną sulfonilomocznika nie doprowadziła do osiągnięcia kontroli glikemii.

W analizie kosztów-użyteczności wykazano, że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniku zastosowania schematu dapagliflozyna (Forxiga) w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu z insuliną podawaną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika:

- z perspektywy NFZ wynosi: 5447 PLN/QALY;
- z perspektywy NFZ + pacjent wynosi: 9671 PLN/QALY;

W analizie kosztów-użyteczności wykazano, że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniku zastosowania schematu dapagliflozyna (Forxiga) w skojarzeniu z insuliną (+/-OAD) w porównaniu z insuliną (+/-OAD):

- z perspektywy NFZ wynosi: 26133 PLN/QALY;
- z perspektywy NFZ + pacjent wynosi: 37385 PLN/QALY;

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami przy cenie zbytu netto (preparatu Forxiga 10 mg o kodzie EAN: 5909990975884) podanej we wniosku refundacyjnym, terapia DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU oraz DAPA+INS±OAD vs INS±OAD, jest terapią kosztowo efektywną (ICUR <3xPKB per capita tj 119 577 PLN/QALY).

Należy podkreślić, że większy wpływ na dodatkowy efekt zdrowotny generowany dla preparatu Forxiga w przedstawionej przez wnioskodawcę analizie, ma zmiana masy ciała w porównaniu do redukcji powikłań mikro i makronacyniowych czy działań niepożądanych.

Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do niepewnych parametrów skuteczności, użyteczności i kosztów wykazała umiarkowaną stabilność wyników. Największy wpływ na wyniki analizy ma zmiana wartości progowej HbA1c oraz wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała.

Najniższy inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności oszacowano dla scenariusza (8A) uwzględniające go zmianę wartości progowej HbA1c na wskazaną w wytycznych PTD 2014, co prowadzi do szybszego przejścia z porównywanych terapii na leczenie kolejnej linii i w związku z tym do zmniejszenia różnicy w kosztach dla obu analizowanych ramion.

Najwyższy inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności oszacowano dla scenariusza (7A, 7B) odpowiadającego zmianie wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała zgodnie ze skorygowaną wartością z publikacji Bagust 2005. Przyjęcie użyteczności w oparciu o publikację Bagust 2005 wpływa na istotne zmniejszenie różnicy w QALY pomiędzy analizowanymi terapiami.

Biorąc pod uwagę zastrzeżenia NICE dotyczące wyboru użyteczności związanej ze zmianą masy ciała oraz dużą wrażliwość modelu wnioskodawcy na ten parametr (jedyne parametry które zmieniały wnioskowanie w analizie wrażliwości) należałoby uznać wyniki analizy wrażliwości dla scenariuszy (SA7A, SA7B) jako bardziej wiarygodne od wyników przedstawionych w analizie podstawowej wnioskodawcy.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych dapagliflozyny (Forxiga) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat:

- 1) w trójlewkowej 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 ≥ 30 kg/m²;
- 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 ≥ 30 kg/m².

Populacja i wielkość sprzedaży

Podmiot odpowiedzialny zawęził populację uwzględnioną w Charakterystyce Produktu Leczniczego Forxiga. Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, produkt Forxiga jest wskazany w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18 lat:

- w monoterapii - jeśli dieta i wysiłek fizyczny nie pozwalają na właściwą kontrolę glikemii u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji;
- w leczeniu skojarzonym - w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną, jeśli ich stosowanie, wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym, nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o liczbę osób chorych na cukrzycę w Polsce przedstawioną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych oraz w oparciu o dane z badań epidemiologicznych. Przyjęto, że wszyscy chorzy z cukrzycą typu 2 są w wieku powyżej 18 lat. Liczebność populacji docelowej stanowi sumę liczebności populacji po nieskuteczności terapii MET + SU oraz po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub insuliny + OADs.

W tabeli poniżej przedstawiono etapy kalkulacji liczebności populacji docelowej wraz z informacją dotyczącą głównych założeń i źródeł danych, na podstawie których wnioskodawca dokonał oszacowania.

Tabela 63. Kalkulacja liczebności wnioskowanej populacji docelowej w Polsce

Parametr (wartość, źródło)	Liczba chorych			
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana				
Liczebność populacji chorych z cukrzycą typu 2 (ICD-10 E.11) (Dane NFZ, badanie NATPOL 2011)	2015 r. - 2 446 679 2016 r. - 2 507 846			
Populacja docelowa, wskazana we wniosku				
Odsetek pacjentów z cukrzycą typu 2 w Polsce bez nefropatii (Sieradzki 2006, i ARETAEUS, DEPAC)	74,7% - 93,2%			
Odsetek pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych MET + SU (Witek 2012)	20,3%			
Odsetek pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną bazową ± OADs (Witek 2012)	18,7%			
Odsetek pacjentów z niewystarczająco kontrolowanym poziomem glikemii (HbA1c ≥ 8%) (Witek 2012, Abramczyk 2013)	27,3-34,6%			
Odsetek pacjentów z otyłością (BMI ≥ 30 kg/m ²)	49,6-59,6%			
Liczebność populacji wskazanej we wniosku po nieskuteczności MET + SU	Rok	Wariant min.	wariant prawd.	wariant max.
	2015	62 681	78 339	95 458
	2016	64 248	80 297	97 844
Liczebność populacji wskazanej we wniosku po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub insuliny + OADs	Rok	Wariant min.	wariant prawd.	wariant max.
	2015	46 279	57 840	70 479
	2016	47 436	59 286	72 241
Łączna liczebność populacji docelowej (po nieskutecznej terapii MET + SU oraz insuliny w monoterapii lub insuliny + OADs)	Rok	Wariant min.	wariant prawd.	wariant max.
	2015	108 960	136 179	165 937
	2016	111 684	139 583	170 086
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji (sc. nowy)				
Odsetek pacjentów skłonnych dopłacić za lek 56 PLN/opak.				
Wysycenie rynku przez inhibitory SGLT-2	2015 r. - 70% 2016 r. - 100%			
Udział w rynku dapagliflozyny (dane IMS)	2015 r. - 77% 2016 r. - 73%			
Populacja pacjentów stosujących DAPA + MET + SU	Rok	Wariant min.	wariant prawd.	wariant max.
	2015	12 838	16 045	19 552
	2016	17 822	22 274	27 142
Populacja pacjentów stosujących DAPA + INS ± OADs	Rok	Wariant min.	wariant prawd.	wariant max.
	2015	12 472	15 588	18 994
	2016	17 314	21 639	26 368
Łączna liczebność populacji w scenariuszu nowym (stosujących DAPA + MET + SU oraz DAPA + INS ± OADs)	Rok	Wariant min.	wariant prawd.	wariant max.
	2015	25 310	31 633	38 546
	2016	35 136	43 914	53 510

Uwagi AOTM:

1. Populację docelową po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w analizie Wnioskodawcy oszacowano w oparciu dane z badania *Witek 2012*, przedstawiające odsetek pacjentów leczonych insuliną NPH oraz długodziałającymi analogami insuliny (18,7%). Oszacowanie populacji docelowej w oparciu o odsetek pacjentów stosujących tylko insulinę bazową (NPH i długodziałające analogi insuliny) jest w opinii Agencji niewystarczające, wydaje się, że wnioskowane wskazanie obejmuje dużo szerszą grupę pacjentów. Biorąc pod uwagę zapisy wytycznych PTD 2014, przy szacowaniu liczby pacjentów u których stwierdzono nieskuteczność terapii insuliny w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, należałoby dodatkowo uwzględnić pacjentów u których stosowane są mieszanki insuliny (według badania *Witek 2012*: +21,6%;+16,3%;).

Zgodnie ze wskazaniami refundacyjnymi, preparat Forxiga może być stosowany po niepowodzeniu każdej z insulinoterapii skojarzonej lub nie z lekami doustnymi tzn po niepowodzeniu insulinoterapii prostej (MET+insuliny bazowej), insulinoterapii złożonej (MET + insulina w dwóch dawkach) i MET w skojarzeniu z intensywną insulinoterapią.

Alternatywnie w celu oszacowania pełnej populacji pacjentów u których stwierdzono nieskuteczność terapii insuliną w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi można byłoby (w oparciu o badanie Witek 2012) wykorzystać dane dotyczące odsetka pacjentów stosujących insulinoterapię w populacji polskiej z cukrzycą typu 2 tj.: 55,4%, (w tym 20,9% stosuje insulinę w monoterapii), natomiast 34,6% pacjentów przyjmuje insulinę w skojarzeniu z terapią doustną).

W analizie wrażliwości przeprowadzonej przez Agencję, w ramach wariantu maksymalnego testowano scenariusz, w którym odsetek pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących insulinoterapię wynosi 55,4%. W ramach wariantu minimalnego testowano scenariusz, w którym liczebność pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjęto zgodnie z danymi przekazanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

2. Odsetek pacjentów skłonnych dopłacić za lek 56 PLN/opak. oraz udział dapagliflozyny w rynku leków przeciwcukrzycowych są zdaniem analityków AOTM parametrami charakteryzującymi się znaczną niepewnością. W związku z tym, w niniejszej analizie zamieszczono analizę wrażliwości Wnioskodawcy testującą zmianę powyższych parametrów.

W analizie wrażliwości przeprowadzonej przez Agencję testowano ponadto scenariusz (wariant maksymalny), w którym udział w rynku dapagliflozyny wynosi 100% w I i II roku refundacji

3. Prof. dr hab. med. Maciej Małecki (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Diabetologii) w swoim stanowisku wskazał, iż liczba potencjalnych pacjentów kwalifikujących się do refundacji dapagliflozyną we wnioskowanym wskazaniu może wynosić maksymalnie około 200 000 osób. W wariantcie maksymalnym oszacowań Wnioskodawcy, populacja docelowa wynosi od 165 937 w 2015 roku do 170 086 pacjentów w 2016 roku.

4. Populacja docelowa dla dapagliflozyny w skojarzeniu z MET + SU wskazana przez Wnioskodawcę jest zbliżona do oszacowań populacji docelowej dla terapii trójlekowej kanagliflozyna + MET + SU (71 450 i 87 493 pacjentów odpowiednio w I i II roku refundacji) przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny dla preparatu INVOKANA (kanagliflozyna) należącego do inhibitorów SGLT-2.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

Dwuletni horyzont czasowy (lata 2015–2016).

Kluczowe założenia

W analizie wpływu na budżet (BIA) porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym i nowym. W **scenariuszu istniejącym** założono brak finansowania dapagliflozyny ze środków publicznych w docelowej populacji chorych, w związku z czym przyjęto, że:

- po nieskuteczności metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika, do schematu leczenia zostanie dodana insulina;
- po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi nastąpi wzrost dawki insuliny.

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją preparatu Forxiga we wskazaniu określonym we wniosku, w związku z czym przyjęto, że:

- po nieskuteczności metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika zostanie dodana dapagliflozyna;
- po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi zostanie dodana dapagliflozyna.

W analizie Wnioskodawcy założono stopniowe wysycenie rynku przez leki z grupy inhibitorów SGLT-2, tj. 70% w I roku analizy oraz 100% w II roku analizy. Mając na uwadze inne technologie lekowe, w tym dostępne w Polsce leki nier refundowane, udział dapagliflozyny w rynku przyjęto na 77% i 73% odpowiednio w I i II roku analizy.

Lek miałby być dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Wnioskodawca wnosi o utworzenie odrębnej grupy limitowej. W analizie nie uwzględniono instrumentów dzielenia ryzyka.

Uwaga AOTM:

1. W analizie wnioskodawcy przyjęto założenie, że w scenariuszu istniejącym, po nieskuteczności insuliny w monoterapii nastąpi wzrost dawki insuliny, natomiast algorytm farmakoterapii cukrzycy typu

2 wg PTD 2014 wskazuje w takiej sytuacji na kontynuację leczenia insuliną skojarzoną z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

2. Ponadto po nieskuteczności metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika, istnieje możliwość dołączenia trzeciego leku doustnego - akarbozy, zalecanej na tym etapie leczenia przez PTD 2014 oraz refundowanej przez płatnika publicznego. Zdaniem Prof. dr hab. med. Macieja Małeckiego (Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie Diabetologii) „przy terapii dwulekowej najczęściej stosowanym/dodawanym kolejnym preparatem jest insulina”, założenie Wnioskodawcy uznano więc za zasadne.

Dawkowanie

Tabela 64. Średnie dobowe dawki preparatów przyjęte w analizie Wnioskodawcy

Dawka dobową		Dawka dobową	Źródła danych
dapagliflozyna		10 mg	ChPL/WHO
insulina (+MET+SU),	analiza podstawowa	24 IU	LEAD-5/WHO
	analiza wrażliwości	40 IU	
insulina (± OADs)	analiza podstawowa	77,3-88,1 IU	Wilding 2013/WHO
	analiza wrażliwości	40 IU	
metformina		2000 mg	WHO
gliklazyd		60 mg	WHO
glimepiryd		2 mg	WHO

Dawkowanie insuliny w analizie Wnioskodawcy przyjęto odrębnie dla wnioskowanych wskazań:

- po nieskuteczności metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika założono dodanie insuliny (scenariusz aktualny) lub dapagliflozyny (scenariusz nowy). Dawkowanie insuliny w analizie podstawowej Wnioskodawcy, dla porównania trójlekowej terapii doustnej (DAPA+MET+SU) z terapią opartą na insulinie (INS+MET+SU) uwzględniono w dawce 24 IU/dobę, przyjęte w oparciu o badanie LEAD-5. W ramach analizy wrażliwości testowano wartość 40 IU, odpowiadającą średniej dawce dobowej insuliny wg WHO.
- po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, założono wzrost dawki insuliny (scenariusz aktualny) lub dodanie dapagliflozyny (scenariusz nowy). Średnią dawkę insuliny przyjęto w oparciu o badanie Wilding 2013, zakładające stosowanie insuliny w scenariuszu istniejącym (PLA + INS ± OADs) na poziomie 79,0 IU i 88,1 IU odpowiednio w I i II roku leczenia, natomiast w scenariuszu nowym (DAPA + INS ± OADs) – w wysokości 77,7 IU i 77,3 IU odpowiednio w I i II roku leczenia.

Uwaga AOTM:

We wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2 dapagliflozyną w skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, wysokie dawki insuliny uwzględnione w analizie na podstawie badania Wilding 2013 wynikają z intensyfikacji insulinoterapii u pacjentów z zaawansowaną postacią cukrzycy typu 2.

Wnioskowane wskazanie nie ogranicza możliwości stosowania terapii DAPA + INS + OAD tylko w skojarzeniu z insulinoterapią złożoną/intensywną (wg PTD 2014 dawki insuliny powyżej 40 j./dobę), istnieje także możliwość stosowania powyższego schematu z użyciem niższych dawek insuliny bazowych. W ramach analizy wrażliwości Wnioskodawcy testowano konserwatywne założenie o braku zmiany dawki insuliny w analizowanym horyzoncie czasowym – dobową dawkę insuliny przyjęto na 40 IU zgodnie z DDD wg WHO.

U pacjentów po nieskuteczności monoterapii insuliny, należy w pierwszej kolejności rozważyć dołączenie OAD.

Koszty

Uwzględnione w analizie Wnioskodawcy bezpośrednie koszty medyczne:

- koszt leków doustnych (dapagliflozyny, metforminy i pochodnych sulfonilomocznika);
- koszt insuliny;
- koszt pasków i nakłuwaczy stosowanych do oznaczania glukozy we krwi.

Pominięto koszty wizyt u lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej (koszt nieróżnicujący).

Tabela 65. Koszty uwzględnione w analizie Wnioskodawcy

Kategoria	NFZ	NFZ + pacjent	
Koszt leków doustnych [PLN/DDD]			
Dapagliflozyna			
Metformina	0,36	0,63	
Pochodna sulfonylomocznika	0,16	0,45	
Koszt insuliny [PLN/IU]			
Insulina*	0,07	0,08	
Koszt pasków i nakłuwaczy stosowanych do oznaczania glukozy we krwi [PLN/szt.]			
Leki doustne	paski	0,55	0,81
	igły i nakłuwacze	0,00	0,45
Insulina	paski	0,55	0,81
	igły i nakłuwacze	0,00	0,45

* Insuliny bazalne długo działające – preparaty refundowane: insulina detemir (Levemir®), insulina glargine (Lantus® - 2 preparaty), insulina ludzka (Humulin N®, Gensulin N® – 2 preparaty, Insuman Basal SoloStar®, Polhumin N®), insulina izofanowa (Insulatard Penfill®, Insuman Basal®).

Tabela 66. Koszt preparatu Forxiga zgodnie z ceną zbytu proponowaną przez producenta

Produkt leczniczy	Zawartość	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu refundacji	Odpłatność	Wysokość dopłaty pacjenta
Forxiga	tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.						30 %	

Dapagliflozyna kwalifikuje się do poziomu refundacji 70% (kategoria odpłatności dla pacjenta: 30%). Przy odpłatności 30% dla pacjenta (style="background-color: yellow;"> PLN/opak.), koszt dla NFZ wyniesie style="background-color: yellow;"> PLN/opak.

Uwaga AOTM:

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne 2014, Insulinoterapia u chorych na cukrzycę typu 2:

„W przypadku zapotrzebowania na insulinę > 40 j. na dobę można rozważyć podanie w 2 dawkach insuliny o przedłużonym działaniu lub mieszanek, można także rozważyć stopniowe dołączenie do insuliny o przedłużonym działaniu (podawanej 1 lub 2 × dziennie) wstrzyknięć insuliny krótkodziałającej/analogu szybko działającego do 1–3 posiłków. Wskazane jest rozważenie odstawienia leków stymulujących wydzielanie insuliny”.

„W przypadku zapotrzebowania na insulinę > 80 j. na dobę należy rozważyć trzecie wstrzyknięcie insuliny krótkodziałającej/analogu szybko działającego w porze obiadu, ewentualnie rozważyć wdrożenie algorytmu wielokrotnych wstrzyknięć (intensywnej insulinoterapii)”.

Zgodnie z algorytmem farmakoterapii cukrzycy typu 2 wg PTD 2014, po nieskuteczności terapii doustnej MET + SU (2 etap leczenia), istnieje możliwość zastosowania insuliny ± OAD (etap 3 - insulinoterapia prosta, oparta na insulynie bazowej w dawce do 40 j./dobę), 4 etap leczenia uwzględnia zastosowanie insuliny w 2 dawkach (bazowa lub mieszanki w dawce > 40 j./dobę) ± OAD. W ostatnim etapie leczenia wytyczne wskazują na stosowanie intensywnej insulinoterapii + MET (insulina w dawce > 80 j./dobę).

Ze względu na przyjęcie w analizie Wnioskodawcy insulinoterapii na poziomie 77,3 - 88,1 IU (4 etap leczenia wg PTD) u pacjentów z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (INS↑ + MET + SU w scenariuszu istniejącym oraz DAPA + INS + MET + SU w scenariuszu nowym) niezasadne jest uwzględnienie przez Wnioskodawcę wyłącznie kosztów insuliny bazowych (NPH i analogów insuliny długodziałających), podczas gdy u pacjentów, u których następuje intensyfikacja insulinoterapii, zaleca się stosowanie także mieszanek insuliny oraz insuliny krótkodziałających/analogów szybko działających.

W analizie wrażliwości przeprowadzonej przez Agencję, w ramach wariantu najbardziej prawdopodobnego (z perspektywy NFZ) testowano scenariusz, w którym uwzględniono koszty insuliny NPH, analogów insuliny długodziałających + koszt mieszanek insuliny oraz insuliny krótkodziałających/analogów szybko działających u pacjentów z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Ograniczenia według wnioskodawcy

„Wśród zidentyfikowanych ograniczeń analizy znajduje się brak jednoznacznych danych dotyczących liczby chorych z cukrzycą typu 2 bezpośrednio kwalifikujących się do leczenia dapagliflozyną w Polsce. Mając na uwadze konieczność dążenia w oszacowaniach do wyniku najbardziej zbliżonego do stanu rzeczywistego

testowano różne zestawy danych pochodzące z polskich źródeł danych epidemiologicznych dotyczących cukrzycy typu 2, w tym m.in. NFZ, rejestrów chorych, badań obserwacyjnych oraz danych rynkowych IMS.”

„Prognozowanie zużycia leku na bazie danych rynkowych i badaniach opinii jest ograniczeniem, w związku z czym przyjęte wartości testowano w ramach analizy wrażliwości. Należy jednak podkreślić, że specyfika poziomów refundacji (dopłata) i brak refundacji leków z grupy DDP-4 i GLP-1, które mogą stanowić komparator dla dapagliflozyny powoduje, że oszacowane wartości są potencjalne i wymagają korekty o odpowiednie współczynniki podyktowane barierami ekonomicznymi i rynkowymi.”

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 67. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	<p>Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o liczbę osób chorych na cukrzycę w Polsce przedstawioną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych oraz w oparciu o dane z badań epidemiologicznych.</p> <p>Oszacowanie populacji docelowej po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w oparciu o odsetek pacjentów stosujących insulinę bazową jest w opinii Agencji niezasadne, gdyż wnioskowane wskazanie umożliwia łączenie terapii doustnej oraz insulinoterapii złożonej (insulina bazowa i mieszanki insuliny).</p> <p>Całkowita populacja docelowa oszacowana przez Wnioskodawcę jest zbliżona do oszacowań Prof. dr hab. med. Macieja Małeckiego (Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie Diabetologii), który wskazał, że może wynosić maksymalnie około 200 000 osób. W wariancie maksymalnym oszacowań Wnioskodawcy, populacja docelowa wynosi od 165 937 w 2015 roku do 170 086 pacjentów w 2016 roku.</p> <p>W analizie wrażliwości przeprowadzonej przez Agencję, w ramach wariantu maksymalnego testowano scenariusz, w którym odsetek pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących insulinoterapię wynosi 55,4% (<i>Witek 2012</i>). W ramach wariantu minimalnego testowano scenariusz, w którym liczebność pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjęto zgodnie z danymi przekazanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Dwuletni horyzont czasowy (lata 2015–2016).
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Założenia zawarte w analizie były aktualne na czas złożenia analizy.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Sytuacja rynkowa odnośnie obecnego i oczekiwanego stanu refundacji leków przeciwcukrzycowych w Polsce jest bardzo dynamiczna, co powoduje, że przyjęte założenia obarczone są znaczną niepewnością.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		<p>Prognozowane udziały w rynku preparatu Forxiga zostały oszacowane na podstawie danych IMS. Udział dapagliflozyny w rynku przyjęto na 77% i 73%, odpowiednio w I i II roku analizy.</p> <p>Założenia przyjęto w sposób częściowo arbitralny, w związku z czym przeprowadzone oszacowania cechują się dużą niepewnością.</p>
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	<p>Komparatory dla dapagliflozyny przyjęte w analizach Wnioskodawcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika - w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika; zwiększenie dawki insuliny w monoterapii lub zwiększenie dawki insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi - po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. <p>W BIA wnioskodawcy przyjęto, że dapagliflozyna zastępuje insulinę bazową (NPH i analogi długodziałające (w analizie klinicznej wykonano porównanie pośrednie z insuliną glargine).</p>
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK/NIE	Brak
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	<p>Odpłatność 30% - Lek stosowany dłużej niż 30 dni oraz miesięczny koszt stosowania dla pacjenta przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałaby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę.</p>
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	NIE	<p>W analizie nie przedstawiono kosztów mieszanek insulin oraz insulin krótkodziałających/analogów szybko działających u pacjentów z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (INS\uparrow + MET + SU w scenariuszu istniejącym oraz DAPA + INS + MET + SU w scenariuszu nowym).</p>
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	NIE	<p>Nie uwzględniono kwoty zwrotu (o których mowa w art. 4 ust 1-10) w bia. Kwoty zwrotu należałoby uwzględnić w analizie wpływu na budżet w związku z informacją o braku instrumentu podziału ryzyka (zgodnie z brzmieniem art. art. 4 ust 11).</p>
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej	TAK	Brak

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
analizy?		
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	Brak

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 68. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów		
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	2015 r. - 1 386 240 2016 r. - 1 420 896		
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Scenariusz	Horyzont analizy	
		2015	2016
	Najbardziej prawdopodobny	136 179	139 583
	Minimalny	108 960	111 684
	Maksymalny	165 937	170 086
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	1300		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	0		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Scenariusz	Horyzont analizy	
		2015	2016
	Najbardziej prawdopodobny	31 633	43 914
	Minimalny	25 310	35 136
	Maksymalny	38 546	53 510

Uwagi AOTM

1. W analizie Wnioskodawcy nie wskazano liczebności pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku dla scenariusza istniejącego z perspektywy NFZ i pacjenta.

2. Prof. dr hab. med. Maciej Małecki (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Diabetologii), w swoim stanowisku zawarł uwagę, iż wskazanie rejestracyjne dla wnioskowanego preparatu, obejmujące monoterapię i terapię dwulekową, może to odpowiadać około 35-40% wszystkich pacjentów z T2DM w Polsce (około 800 000). Według oszacowań Wnioskodawcy, liczba pacjentów, u których może być stosowany wnioskowany lek, wynosi od 1 386 240 w 2015 roku do 1 420 896 w 2016 roku.

Tabela 69. Oszacowania populacji docelowej przedstawione w stanowisku eksperckim

Ekspert	Oszacowania populacji docelowej przedstawione w stanowisku eksperta
<p>Prof. dr hab. med. Maciej Małecki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Diabetologii</p>	<p>„Wobec braku dostępnych odpowiedniej jakości danych przedstawiam własne szacunki liczby pacjentów z T2DM potencjalnie spełniającym wskazania omawianego wniosku. Po części opieram się na opublikowanych wynikach prowadzonego w Oddziale Klinicznym Chorób Metabolicznych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie pilotażowego rejestru pacjentów z cukrzycą (Witek et al., Diabetologia Praktyczna, 2012) raz publikacji dotyczącej rejestru DEPAC (Andel, Grzeszczak et al., 2008, Diabetic Medicine). W Polsce leczonych jest z powodu T2DM około 2 milionów pacjentów. Około 20% z nich stosuje skojarzenie metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, zaś około 40% otrzymuje terapię insuliną. W sumie daje to liczbę około 1.2 mln. Około 1/3 z nich ma HbA1c powyżej 8%. Zmniejsza to liczbę potencjalnych pacjentów do około 400 000. Biorąc pod uwagę wszelkie dodatkowe okoliczności, które można uważać za przeciwwskazanie do dapagliflozyny (np. uszkodzenie nerek z GFR < 60 ml) liczba potencjalnych pacjentów kwalifikujących się do refundacji może wynosić około 200 000 osób. Liczbę tą trzeba uznać za maksymalną, przy założeniu, że u wszystkich pacjentów z omawianym</p>

	wskazaniem zostanie zastosowana dapagliflozyna. W rzeczywistości u znacznego odsetka mogą być używane alternatywne opcje intensyfikacji, na przykład insulina dodana do terapii dwulekowej. Liczbę pacjentów ograniczy także współpłacenie, które w zależności od poziomu refundacji ograniczy stosowanie leku. Trudniej jest oszacować liczbę nowych przypadków na rok – w moim odczuciu może to być kilka do kilkunastu tysięcy”.
--	---

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet dla scenariusza istniejącego, przedstawiającego prognozowane wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem ze środków publicznych zakupu leków (metformina, pochodne sulfonilomocznika, insuliny bazyne) oraz monitorowaniem leczenia cukrzycy typu 2.

Tabela 70. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący [zł]

	Kategoria kosztów [PLN]	INS + MET + SU		INS [↑] ± OADs		SUMA	
		Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Perspektywa NFZ							
Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Dapagliflozyna	0	0	0	0	0	0
	Insulina	9 846 366	13 706 360	31 466 868	47 459 461	41 313 234	61 165 821
	MET+SU	3 038 653	4 229 873	1 059 032	1 474 196	4 097 685	5 704 068
	Monitorowanie glukozy	6 929 501	9 646 019	6 731 915	9 370 975	13 661 415	19 016 994
	Suma	19 814 519	27 582 252	39 257 814	58 304 631	59 072 334	85 886 883
Perspektywa NFZ + pacjent							
Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Dapagliflozyna	0	0	0	0	0	0
	Insulina	11 436 447	15 919 789	36 548 427	55 123 650	47 984 874	71 043 439
	MET+SU	6 341 696	8 827 782	1 921 475	2 674 736	8 263 171	11 502 518
	Monitorowanie glukozy	15 677 780	21 823 818	15 230 747	21 201 540	30 908 527	43 025 358
	Suma	33 455 922	46 571 389	53 700 649	78 999 926	87 156 572	125 571 314

Produkt leczniczy Forxiga nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, tym samym nie jest częścią składową kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego, na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

W scenariuszu istniejącym, wariantie najbardziej prawdopodobnym analizy wpływu na budżet, w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu (2015-2016) prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej wyniosą od 59,0 mln do 85,9 mln zł rocznie z perspektywy NFZ oraz od 87,2 do 125,6 mln zł z perspektywy wspólnej.

Poniższe zestawienie tabelaryczne przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet dla scenariusza nowego, zakładającego objęcie refundacją preparatu Forxiga (dapagliflozyna).

Tabela 71. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy [zł]

	Kategoria kosztów [PLN]	DAPA + MET + SU		DAPA + INS ± OADs		SUMA	
		Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Perspektywa NFZ							
Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Dapagliflozyna						
	Insulina	0	0	30 948 731	42 921 459	30 948 731	42 921 459
	MET+SU	3 038 653	4 229 873	1 034 832	1 440 510	4 073 485	5 670 382
	Monitorowanie glukozy	4 633 622	6 450 105	6 731 915	9 370 975	11 365 537	15 821 080
	Suma						

	Kategoria kosztów [PLN]	DAPA + MET + SU		DAPA + INS ± OADs		SUMA	
Perspektywa NFZ + pacjent							
Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Dapagliflozyna						
	Insulina	0	0	35 946 616	49 852 810	35 946 616	49 852 810
	MET+SU	6 341 696	8 827 782	1 852 462	2 578 669	8 194 158	11 406 451
	Monitorowanie glukozy	10 483 425	14 593 161	15 230 747	21 201 540	25 714 173	35 794 701
	Suma						

W scenariuszu nowym, w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu (2015-2016), prognozowane wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leku Forxiga w rozważanej populacji docelowej wynoszą w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym: [redacted] mln zł z perspektywy NFZ oraz [redacted] mln zł z perspektywy NFZ + pacjent.

Tabela 72. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne [zł]

	Kategoria kosztów [PLN]	DAPA/INS + MET + SU		DAPA + INS/INS [†] ± OADs		SUMA	
		Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Perspektywa NFZ							
Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Dapagliflozyna						
	Insulina	-9 846 366	-13 706 360	-518 137	-4 538 002	-10 364 503	-18 244 362
	MET+SU	0	0	-24 199	-33 686	-24 199	-33 686
	Monitorowanie glukozy	-2 295 879	-3 195 914	0	0	-2 295 879	-3 195 914
	Suma						
Scenariusz minimalny	Dapagliflozyna						
	Insulina	-7 878 303	-10 966 773	-414 573	-3 630 959	-8 292 876	-14 597 732
	MET+SU	0	0	-19 362	-26 953	-19 362	-26 953
	Monitorowanie glukozy	-1 836 985	-2 557 124	0	0	-1 836 985	-2 557 124
	Suma						
Scenariusz maksymalny	Dapagliflozyna						
	Insulina	-11 998 051	-16 701 554	-631 364	-5 529 673	-12 629 414	-22 231 227
	MET+SU	0	0	-29 487	-41 047	-29 487	-41 047
	Monitorowanie glukozy	-2 797 588	-3 894 304	0	0	-2 797 588	-3 894 304
	Suma						
Perspektywa NFZ + pacjent							
Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Dapagliflozyna						
	Insulina	-11 436 447	-15 919 789	-601 811	-5 270 840	-12 038 258	-21 190 629
	MET+SU	0	0	-69 013	-96 067	-69 013	-96 067
	Monitorowanie glukozy	-5 194 354	-7 230 657	0	0	-5 194 354	-7 230 657
	Suma						
Scenariusz minimalny	Dapagliflozyna						
	Insulina	-9 150 563	-12 737 788	-481 523	-4 217 320	-9 632 086	-16 955 108
	MET+SU	0	0	-55 219	-76 865	-55 219	-76 865
	Monitorowanie glukozy	-4 156 122	-5 785 414	0	0	-4 156 122	-5 785 414
	Suma						
Scenariusz maksymalny	Dapagliflozyna						
	Insulina	-13 935 606	-19 398 674	-733 322	-6 422 655	-14 668 928	-25 821 329
	MET+SU	0	0	-84 094	-117 060	-84 094	-117 060
	Monitorowanie glukozy	-6 329 455	-8 810 742	0	0	-6 329 455	-8 810 742
	Suma						

Kategoria kosztów [PLN]	DAPA/INS + MET + SU		DAPA + INS/INS \uparrow ± OADs		SUMA	
Suma						

Analiza wykazała, że objęcie refundacją preparatu Forxiga w ramach wykazu leków refundowanych wydawanych pacjentom za odpłatnością 30%, w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu (2015-2016), wiązać się będzie ze **wzrostem całkowitych kosztów terapii** w stosunku do scenariusza obecnego w wysokości:

Z perspektywy NFZ

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym: [] mln zł;
- w scenariuszu minimalnym: [] mln zł;
- w scenariuszu maksymalnym: [] mln zł.

Z perspektywy NFZ + pacjent

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym: [] mln zł;
- w scenariuszu minimalnym: [] mln zł;
- w scenariuszu maksymalnym: [] mln zł.

Analiza wrażliwości

W tabeli poniżej przedstawiono scenariusze testowane w analizie wrażliwości Wnioskodawcy oraz wyniki przeprowadzonej analizy dla obu wskaźników łącznie.

Tabela 73. Wyniki analizy wrażliwości w I i II roku analizy z perspektywy NFZ i wspólnej

Scenariusz	Parametr	Wartość	Źródło	I rok, PLN	Zmiana vs BC*	II rok, PLN	Zmiana vs BC
Perspektywa NFZ							
BC				[]	-	[]	-
1A	odsetek chorych skłonnych dopłacić 56 PLN/opak.	70%	AWA kanagliflozyna	[]	56%	[]	57%
2A	udział w rynku dapagliflozyny, I/II rok	57%/53%	-20% (zał. arbitralne)	[]	-26%	[]	-28%
2B		97%/93%	+20% (zał. arbitralne)	[]	26%	[]	28%
3A	dawka dobową INS, INS+MET+SU/INS \uparrow ±OADs	40 IU/40 IU	WHO	[]	-16%	[]	-9%
Perspektywa NFZ + pacjent							
BC				[]	-	[]	-
1A	odsetek chorych skłonnych dopłacić 56 PLN/opak.	70%	AWA kanagliflozyna	[]	56%	[]	57%
2A	udział w rynku dapagliflozyny, I/II rok	57%/53%	-20% (zał. arbitralne)	[]	-26%	[]	-27%
2B		97%/93%	+20% (zał. arbitralne)	[]	26%	[]	27%
3A	dawka dobową INS, INS+MET+SU/INS \uparrow ±OADs	40 IU/40 IU	WHO	[]	-13%	[]	-7%

Źródło: materiały Wnioskodawcy

*BC - wariant najbardziej prawdopodobny analizy wpływu na budżet

W analizie wrażliwości Wnioskodawcy testowano również zużycie pasków i nakłuwaczy – leki doustne/insulina, szt./dzień

Największy wpływ na oszacowania miało przyjęcie odsetka chorych skłonnych dopłacić za lek zgodnie z danymi przedstawionymi w analizie weryfikacyjnej dla kanagliflozyny (wariant 1A) – w porównaniu do analizy podstawowej uzyskano wyższe o 56-57% dodatkowe obciążenia budżetowe w przypadku w przypadku analizy obu wskaźników łącznie.

Zmniejszenie i zwiększenie udziału w rynku dapagliflozyny o 20% (wariant 2A i 2B) spowodowało odpowiednio redukcję i wzrost dodatkowych obciążeń budżetowych o 26-28% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

W wariantcie 3A uwzględniając dawkę insuliny zgodnie z DDD wg WHO, tj. 40 IU (w tym brak zmiany dawki insuliny w przypadku braku skuteczności INS±OADs) nastąpiła redukcja dodatkowych wydatków o 16% i 9% z perspektywy NFZ oraz o 13% i 7% w porównaniu do scenariusza podstawowego odpowiednio w I i II roku analizy.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych AOTM przeprowadzono analizę wrażliwości, w której testowano wpływ zmiany niepewnych parametrów na wyniki analizy podstawowej.

W wariantcie maksymalnym analizy wrażliwości przeprowadzonej przez AOTM testowano scenariusz, w którym udział w rynku dapagliflozyny w I i II roku refundacji wynosi 100%. Testowano ponadto zmianę odsetka liczebności pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących terapię insulinową w populacji pacjentów u których stwierdzono nieskuteczność terapii insuliną w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (z 18,7% na 55,4% w oparciu o badanie Witek 2012).

W wariantcie minimalnym przeprowadzonym przez AOTM testowano zmianę parametru dotyczącego liczebności pacjentów z cukrzycą typu 2, na podstawie danych przekazanych przez NFZ za 2013 rok (tj. 1 463 746). Biorąc pod uwagę brak spójnych danych NFZ dotyczących liczebności pacjentów ze wskazaniem E11 wg ICD-10 (cukrzyca typu 2) w Polsce, założenie wnioskodawcy dotyczące przyjętej populacji docelowej w oparciu o dane NFZ za 2011 (tj.: 2,3 mln) należy uznać za konserwatywne.

Ze względu na przyjęcie w analizie Wnioskodawcy stosowania insulinoterapii w dawce > 40 j./dobę u pacjentów z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, w wariantcie najbardziej prawdopodobnym z perspektywy NFZ testowano zmianę kosztu/jednostkę insuliny. Przyjęto średni ważony koszt/jednostkę insuliny NPH, analogów insuliny długodziałających, mieszanek insuliny oraz insuliny krótkodziałających/analogów szybko działających na podstawie AWA Trajenta.

Tabela 74. Wyniki analizy wrażliwości w I i II roku analizy z perspektywy NFZ i wspólnej - obliczenia AOTM

Wariant analizy	Parametr	Wartość	Źródło	I rok, PLN	Zmiana vs analiza podst.	II rok, PLN	Zmiana vs analiza podst.
Perspektywa NFZ							
Wariant maksymalny	Wariant maksymalny w analizie podstawowej				-		-
	Udział w rynku dapagliflozyny, I/II rok	100%	+30% (zał. arbitralne)		30%		38%
	Pacjenci z cukrzycą typu 2 stosujący terapię insulinową	55,4%	Witek 2012		126%		121%
Wariant minimalny	Wariant minimalny w analizie podstawowej				-		-
	Liczebność pacjentów z cukrzycą typu 2 w 2013 roku	1463746	NFZ		-37%		-37%
Wariant najbardziej prawdopodobny	Wariant najbardziej prawdopodobny w analizie podstawowej				-		-
	Koszt insuliny (DAPA+INS±OADs; INS±OADs)	0,06 zł/IU	AWA Trajenta		0,1%		0,9%
Perspektywa NFZ + pacjent							
Wariant maksymalny	Wariant maksymalny w analizie podstawowej				-		-
	Udział w rynku dapagliflozyny, I/II rok	100%	+30% (zał. arbitralne)		30%		37%
	Pacjenci z cukrzycą typu 2 stosujący terapię insulinową	55,4%	Witek 2012		125%		120%
Wariant minimalny	Wariant minimalny w analizie podstawowej				-		-
	Liczebność pacjentów z cukrzycą typu 2 w 2013 roku	1463746	NFZ		-37%		-37%

Największy wpływ na oszacowania miało przyjęcie parametru dotyczącego liczebności pacjentów na podstawie danych przekazanych przez NFZ za 2013 rok. W porównaniu do analizy podstawowej uzyskano dodatkowe obciążenia budżetowe wyższe o 121-126% z perspektywy NFZ oraz o 125-120% z perspektywy wspólnej.

Przyjęcie założenia o 100% udziale dapagliflozyny w rynku doustnych leków przeciwcukrzycowych spowoduje wzrost wydatków od 30 do 38% w porównaniu do analizy podstawowej.

Scenariusz, w którym testowano zmianę parametru dotyczącego liczebności pacjentów z cukrzycą typu 2 w 2013 roku spowoduje zmniejszenie obciążeń budżetowych o 37% w odniesieniu do analizy podstawowej.

Przyjęcie w analizie wrażliwości średniego ważonego kosztu/jednostkę wszystkich typów insuliny stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 wykazało niewielki wzrost dodatkowych obciążeń budżetowych (zmiana poniżej 1% w porównaniu do analizy podstawowej).

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych dapagliflozyny (Forxiga) 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 kg/m²;

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 kg/m².

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent), uwzględniono dwuletni horyzont czasowy (lata 2015–2016). Lek miałby być dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Wnioskodawca wnosi o utworzenie odrębnej grupy limitowej. W analizie nie uwzględniono instrumentów dzielenia ryzyka.

Analiza wykazała, że objęcie refundacją preparatu Forxiga w ramach wykazu leków refundowanych wydawanych pacjentom za odpłatnością 30%, w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu (2015-2016), wiązać się będzie ze **wzrostem całkowitych kosztów terapii** w stosunku do scenariusza obecnego w wysokości:

Z perspektywy NFZ

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym: [redacted] mln zł;
- w scenariuszu minimalnym: [redacted] mln zł;
- w scenariuszu maksymalnym: [redacted] mln zł.

Z perspektywy NFZ + pacjent

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym: [redacted] mln zł;
- w scenariuszu minimalnym: [redacted] mln zł;

w scenariuszu maksymalnym: [redacted] mln zł.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag/

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na możliwości wprowadzenia obniżenia limitu finansowania, które ma wynikać z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji. Z uwagi na brak możliwości uwolnienia środków w pożądanej wysokości z grupy leków stosowanych w cukrzycy zdecydowano się na przedstawienie rozwiązań polegających na możliwości uwolnienia środków w obrębie rynku innej grupy terapeutycznej.

Analizie poddano substancję etanercept (Enbrel®; grupa limitowa 1050.2) oraz trastuzumab (Herceptin®; grupa limitowa 1082.0). Wybór leków wynika ze zbliżającego się terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tych substancji, w związku z czym oszczędności będą generowane już od 2015 r.

Obecnie leki stosowane są w ramach programu lekowego. Założono, że wprowadzenie tańszych odpowiedników tego leku spowoduje obniżenie finansowania ze środków publicznych, a nowe odpowiedniki będą tańsze o co najmniej 25% od obecnie stosowanego preparatu.

Kluczowe założenia analizy:

- Zaproponowane rozwiązanie: obniżenie limitu finansowania, wynikającego z wprowadzenia na rynek odpowiedników obecnie stosowanych substancji (Enbrel®; grupa limitowa 1050.2) oraz trastuzumab (Herceptin®; grupa limitowa 1082.0).
- Objęcie refundacją odpowiedników obecnie refundowanych preparatów oryginalnych, zawierających substancje czynne: etanercept oraz trastuzumab co obniży limit finansowania wszystkich produktów

lecniczych w ramach poszczególnych grup limitowych o co najmniej 25% (zgodnie z art. 13 pkt 6. Ustawy Refundacyjnej).

- Analizę racjonalizacyjną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie 2 lat.
- Założono, że uwolnione środki będą na stałym poziomie w kolejnych latach.
- Symulację przeprowadzono z uwzględnieniem jedynie kosztów leku, co wynika z braku wpływu proponowanego rozwiązania na inne obszary ochrony zdrowia.
- Koszty refundacji preparatów oryginalnych z perspektywy NFZ w ciągu roku przyjęto zgodnie z komunikatem DGL na 2013 rok.
- Wyniki przedstawiono w ujęciu rocznym, które pokazuje proporcjonalne oszczędności (uwolnienie środków) wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla leków będących przedmiotem analizy racjonalizacyjnej.

Analiza wykazała, że objęcie refundacją preparatu Forxiga w ramach wykazu leków refundowanych w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu z perspektywy NFZ w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym wiązać się będzie ze **wzrostem całkowitych kosztów terapii** w stosunku do scenariusza obecnego w wysokości: od 37,9 mln w pierwszym roku do 49,0 mln zł w drugim roku finansowania. Wyniki AWB uwzględniające refundację terapii dapagliflozyną (stanowiące różnicę łącznych wydatków w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym” w perspektywie płatnika publicznego) prezentuje tabela poniżej.

Tabela 75. Dodatkowe wydatki płatnika publicznego (AWB)*

Rok realizacji programu:	Wydatki inkrementalne	
	Rok 1	Rok 2
Scenariusz najbardziej prawdopodobny		
Scenariusz minimalny		
Scenariusz maksymalny		

Oszacowania wnioskodawcy dotyczące prognozowanych wydatków płatnika w stanie aktualnym oraz proponowanym przedstawiono w tabeli poniżej. W wyniku wprowadzenia na rynek odpowiedników dla produktów leczniczych Enbrel oraz Herceptin oszacowana przez wnioskodawcę wielkość zaoszczędzonych środków będzie wynosić odpowiednio **78 623 734** zł. W swoich obliczeniach wnioskodawca przyjął założenie 25% redukcji ceny odpowiedników.

Tabela 76. Bilans wydatków płatnika [mln zł]

Substancja czynna	Etanercept	Trastuzumab	Suma
Refundacja obecnych preparatów	85 066 402	229 428 535	314 494 937
Refundacja odpowiedników	63 799 801	172 071 402	235 871 203
Oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników	21 266 600	57 357 134	78 623 734

Z oszacowań wnioskodawcy wynika, iż wdrożenie rozwiązań przedstawionych w analizie racjonalizacyjnej, polegających na objęciu refundacją leków generycznych etanercept i trastuzumab może pozwolić na uwolnienie środków publicznych w wysokości przewyższającej szacowane w analizie wpływu na budżet wydatki płatnika publicznego na refundację leku Forxiga.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji, dotyczących zastosowania dapagliflozyny w cukrzycy typu 2 w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Odnaleziono łącznie 11 rekomendacji klinicznych (Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) 2014, Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) 2014, American Diabetes Association (ADA) 2014, National Institute for Health and Clinical Excellence NICE 2014 (2010), University of Michigan Health System (UMHS) 2014, American Association of Clinical Endocrinologist (AACE) 2013, Canadian Diabetes

Association (CDA) 2013, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2013, International Diabetes Federation (IDF) 2012, American College of Physicians (ACP) 2012 oraz Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2010. Spośród rekomendacji klinicznych wszystkie miały ograniczenia. Dapagliflozyna najczęściej rekomendowana jest w co najmniej II linii lub III linii leczenia w terapii skojarzonej.

Tabela 77. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji (kraj), rok	Ocena	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
RACGP 2014 Australia	Pozytywna z ograniczeniami	II linia leczenia: Doustne leki przeciwcukrzycowe (kontynuacja MF/SU jeżeli są tolerowane): - Następnie: sulfonilomocznik, pochodne tiazolidynodionu, inhibitory DPP-4, akarboza, inhibitory SGLT2 , insulina, analogi GLP1 III linia leczenia: Doustne leki przeciwcukrzycowe (kontynuacja MF/SU jeżeli są tolerowane): - Pochodne tiazolidynodionu/akarboza - Inhibitory DPP-4 (jeżeli następuje przyrost masy ciała) lub inhibitory SGLT2 – jeżeli inne leki są przeciwwskazane
PTD 2014 Polska	Pozytywna z ograniczeniami	<u>Etap 1. Monoterapia:</u> — w przypadku nietolerancji metforminy możliwe jest stosowanie pochodnych sulfonilomocznika lub niektórych inhibitorów DPP-4, lub inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2) , lub agonisty PPAR-γ (pioglitazonu); w takiej sytuacji inhibitory DPP-4 i inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z otyłością, dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń, a agonisty PPAR-γ nie należy stosować u osób z niewydolnością serca. <u>Etap 2. Terapia doustna skojarzona:</u> — opcja 2b: modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory α-glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agonisti receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2 , agonista PPAR-γ. <u>Etap 4. Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją metforminy</u> , zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze W przypadkach, w których modyfikacja stylu życia i insulinoterapia skojarzona ze stosowaniem metforminy nie pozwalają osiągnąć pożądanego stopnia wyrównania metabolicznego, istnieje możliwość dołączenia do terapii leku inkretynowego lub inhibitora SGLT-2 , lub agonisty PPAR-g.
ADA 2014/2012 USA	-	Rekomendacja nie wymienia inhibitorów SGLT-2 jako opcji terapeutycznej leczenia cukrzycy typu II.
NICE 2014 (2010) Wielka Brytania	Pozytywna z ograniczeniami	II etap leczenia: W ramach terapii dwulekowej wymieniane są następujące leki, jako dołączane do monoterapii: - dapagliflozyna w skojarzeniu z metforminą, zgodnie z zaleceniami dla inhibitorów DPP-4; III etap leczenia (trójlekowa terapia): - dapagliflozyna w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem wyłącznie w ramach badania klinicznego W przypadku braku kontroli glikemii zalecana jest intensyfikacja insulinoterapii (zwiększenie dawki, liczby dawek, dodanie insuliny innego rodzaju) lub dodanie innych leków: -dapagliflozyna ± inne OADs.
UMHS 2014 USA	Pozytywna z ograniczeniami	II linia leczenia: Jeżeli poziom HbA1c: • ≥ 7% ale <9%, drugi środek (pochodne sulfonilomocznika, pochodne tiazolidynodionu, Inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna), akarboza, inhibitory SGLT2 (kanagliflozyna – możliwe podanie w przypadku gdy klirens kreatyny < 60ml/ml, dapagliflozyna – nie zalecana w przypadku gdy klirens kreatyny < 60ml/ml, ponadto może powodować zakażenia układu moczowego, grzybicę narządów płciowych oraz raka pęcherza , analogi GLP1 lub insulina dostosowana do pacjenta. III linia leczenia: Z dodatkiem drugiego leku, jeżeli poziom HbA1c: • ≥ 7% ale <9%, trzeci środek (pochodne sulfonilomocznika, pochodne tiazolidynodionu, inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna), akarboza, inhibitory SGLT2 (kanagliflozyna – możliwe podanie w przypadku gdy klirens kreatyny < 60ml/ml; dapagliflozyna – nie zalecana w przypadku gdy klirens kreatyny < 60ml/ml, ponadto może powodować zakażenia układu moczowego, grzybicę narządów płciowych oraz raka pęcherza , analogi GLP1 lub insulina dostosowana do pacjenta. Jeżeli brak działania mimo maksymalnej dawki należy rozpocząć leczenie insuliną
AACE 2013 USA	Pozytywna z ograniczeniami	I etap leczenia (monoterapia): -jeżeli HbA1c <7,5% : metformina, inhibitory DPP-4, agonista receptora GLP-1, inhibitorem α-glukozydazy, lub Tiazolidynodiony, sulfonilomocznik inhibitory SGLT-2 które powinny być stosowane z dużą ostrożnością II etap leczenia (terapia dwulekowa) - jeżeli HbA1c ≥7,5% - do metforminy lub innego preparatu stosowanego w I linii należy dołączyć: agonistę receptora GLP-1 oraz inhibitory DPP-4, tiazolidynodiony, inhibitory SGLT-2 oraz insulina bazalna powinny być stosowane z dużą

Autorzy rekomendacji (kraj), rok	Ocena	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
		ostrożnością , cholestagel, bromocriptin, inhibitor α -glukozydazy oraz sulfonilomocznik z który należy podawać dużą ostrożnością <u>III linia leczenia (terapia trójlekowa)</u> - agonista receptora GLP-1, tiazolidynodiony, inhibitory SGLT-2 oraz insulina bazalna które powinny być stosowane z dużą ostrożnością , inhibitory DPP-4, cholestagel, bromocriptin, inhibitor α -glukozydazy oraz sulfonilomocznik z który należy podawać dużą ostrożnością
CDA 2013 Kanada	-	Rekomendacja nie wymienia inhibitorów SGLT-2 jako opcji terapeutycznej leczenia cukrzycy typu II.
CADTH 2013 Kanada	-	Rekomendacja nie wymienia inhibitorów SGLT-2 jako opcji terapeutycznej leczenia cukrzycy typu II.
IDF 2012 Belgia	-	Rekomendacja nie wymienia inhibitorów SGLT-2 jako opcji terapeutycznej leczenia cukrzycy typu II.
ACP 2012 USA	-	Rekomendacja nie wymienia inhibitorów SGLT-2 jako opcji terapeutycznej leczenia cukrzycy typu II.
SIGN 2010 Szkocja	-	Rekomendacja nie wymienia inhibitorów SGLT-2 jako opcji terapeutycznej leczenia cukrzycy typu II.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono również 8 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu II: Greater Manchester Medicines Management Group (GMMC) 2014, Haute Autorite de Sante (HAS) 2014, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2013, Institute For Rational Pharmacotherapy (IRF) 2013, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013, Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC) 2013, Scottish Medicine Consortium (SMC) 2012, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Wszystkie z odnalezionych rekomendacji dotyczące stosowania dapagliflozyny w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu II mają ograniczenia. Dapagliflozyna stosowana w skojarzeniu z metforminą rekomendowana jest przez: NICE, SMC, HAS oraz PBAC, natomiast stosowanie dapagliflozyny z pochodną sulfonilomocznika zalecane jest przez HAS oraz PBAC. W terapii trójlekowej (w skojarzeniu z MET i SU) stosowanie dapagliflozyny rekomendowane jest przez SMC, natomiast NICE podaje, że dapagliflozyna w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika nie jest zalecana w leczeniu cukrzycy typu 2 (z wyjątkiem badań klinicznych). Dapagliflozyna w skojarzeniu z insuliną rekomendowana jest przez NICE i SMC oraz niezalecana - przez HAS i PBAC, w terapii trójlekowej natomiast w skojarzeniu z metforminą i insuliną zalecana jest przez HAS, a w skojarzeniu z insuliną i innymi lekami przeciwcukrzycowymi – przez NICE. Rekomendacja IRF z 2013 r. zaleca stosowanie dapagliflozyny w w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, dla dorosłych (≥ 18 lat) z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii.

Tabela 78. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Ocena	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
GMMMG 2014 Anglia	Pozytywna z ograniczeniami	Inhibitory SGLT-2 (dapagliflozyna, kanagliflozyn i empagliflozyna) są zalecane do stosowania jako opcja leczenia/uzupełnienie terapii, u pacjentów, u których nie osiągnięto odpowiedniej kontroli glikemii pomimo dotychczasowego leczenia, zgodnie z wytycznymi NICE. Modele kosztowe sugerują wzrost kosztów wynikających z przepisywania recept na inhibitory SGLT2. Tak jak w przypadku innych nowych leków nie zostały ustalone długoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo stosowania inhibitorów SGLT2. Zgodnie z ustalonymi kryteriami Inhibitory kotransportera glukozydo-sodowego 2 (SGLT2) były uznawane jako niski priorytet do finansowania.
HAS 2014 Francja	Pozytywna/Negatywna	HAS rekomenduje stosowanie preparatu Forxiga 10 mg w leczeniu cukrzycy typu 2: <ul style="list-style-type: none"> w terapii podwójnej w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika, w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i insuliną. HAS nie rekomenduje preparatu Forxiga 10 mg w leczeniu cukrzycy typu 2: <ul style="list-style-type: none"> w monoterapii, w terapii podwójnej w skojarzeniu z insuliną.
PBAC 2013 Australia	Pozytywna z ograniczeniami	PBAC rekomenduje stosowanie dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2: <ul style="list-style-type: none"> w terapii podwójnej w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika. PBAC nie rekomenduje stosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2: <ul style="list-style-type: none"> w terapii podwójnej w skojarzeniu z insuliną.
IRF 2013 (Institute For Rational Pharmacotherapy) Dania	Pozytywna z ograniczeniami	Forxiga (dapagliflozin, DAPA) jest wskazana, w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, dla dorosłych (≥ 18 lat) z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii. Dawka to zwykle 10 mg raz dziennie w leczeniu doustnym. W porównaniu do placebo DAPA w mono-lub terapii skojarzonej daje klinicznie istotne obniżenie HbA1c o 0,66% punktu i 0.54-0.68%-punktowy odpowiednio mierzone w okresie 24 tygodni. Najczęściej występującymi działaniami

Autorzy rekomendacji	Ocena	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
		<p>niepożądanymi są: hipoglikemia (w przypadku jednoczesnego stosowania z pochodnymi sulfonilomocznika i insuliny) i zakażenia narządów płciowych. W badaniach postmarketingowych sprawdzany jest potencjalny wzrost ryzyka nowotworów piersi, pęcherza moczowego i prostaty.</p> <p>W ogólnej ocenie IRF Forxiga w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, nie powinna być leczeniem pierwszego rzutu w cukrzycy typu 2. Mimo klinicznie istotnego obniżenia stężenia HbA1c w porównaniu z placebo, wciąż brakuje dowodów (zarówno w przypadku monoterapii jak i leczenia skojarzonym) w porównaniu do aktywnego komparatora.</p> <p>Ponadto terapia jest znacznie bardziej kosztowna niż w przypadku innych odpowiednich rozwiązań, a profil bezpieczeństwa nie został jeszcze dokładnie opisany.</p>
<p>NICE 2013 Wie ka Brytania,</p>		<p>Dapagliflozyna w terapii skojarzonej z metforminą jest zalecana jako alternatywa dla leczenia cukrzycy typu 2, tylko wtedy, gdy jest stosowana, jak zostało to opisane dla inhibitorów dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4) w rekomendacjach:</p> <p>tj. Należy rozważyć dodanie inhibitora DPP-4 zamiast pochodnej sulfonilomocznika w drugiej linii leczenia do metforminy (zastosowanej w pierwszej linii), gdy kontrola glikemii pozostaje lub staje się niewystarczająca (HbA1c \geq 6,5%, lub inny wyższy poziom uzgodniony indywidualnie):</p> <ul style="list-style-type: none"> • u osób ze znacznym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii lub jej skutków (np. osoby starsze i ludzie wykonujący określone zawody [np. osoby pracujące na wysokościach lub przy wykorzystaniu ciężkiego sprzętu] lub osób w określonych warunkach społecznych [np. żyjące samotnie]) lub • osoba nie toleruje pochodnych sulfonilomocznika lub stosowanie pochodnych sulfonilomocznika jest przeciwwskazane. <p>Dapagliflozyna w skojarzeniu z insuliną, z lub bez innych leków przeciwcukrzycowych jest zalecana jako alternatywa w leczeniu cukrzycy typu 2. Dapagliflozyna w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomoczn ka nie jest zalecana w leczeniu cukrzycy typu 2 (z wyjątkiem badań klinicznych).</p>
<p>MTRAC 2013 Wie ka Brytania</p>	Pozytywna	<p>Dapagliflozyna powinna być stosowany jako trzecia linia po zastosowaniu leczenia inhibitorami DPP-4.</p> <p>Dapagliflozyna może stanowić alternatywną u otyłych pacjentów z cukrzycą typu 2.</p>
<p>SMC 2012 Szkocja</p>	Pozytywna z ograniczeniami	<p>Produkt leczniczy Forxiga (dapagliflozyna) jest dopuszczony do ograniczonego stosowania u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w terapii skojarzonej w skojarzeniu z innymi produktami hipoglikemizującymi w tym insuliny, gdy te wraz z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.</p> <p>Ograniczenie SMC: Dapagliflozynę ogranicza się do wykorzystania w terapii dwulekowej w skojarzeniu z metforminą, gdy metformina w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, a stosowanie sulfonilomocznika jest nieodpowiednie.</p> <p>W trzech badaniach RCT III fazy, dapagliflozyna w terapii skojarzonej z metforminą była nie gorsza od sulfonilomoczn ka w skojarzeniu z metforminą, a w porównaniu z placebo skuteczniejsza w kontroli glikemii, mierzonej zmianą HbA1c. Towarzyszyło temu zmniejszenie masy ciała, a ryzyko hipoglikemii w grupie leczonej dapagliflozyną było podobne do grupy placebo i niższe, w porównaniu z pochodną sulfonilomoczn ka.</p> <p>W badaniu RCT III fazy stosowanie dapagliflozyny, w skojarzeniu z insulinoterapią, wiązało się z: większą redukcją HbA1c, masy ciała oraz podobną częstością występowania hipoglikemii w porównaniu z placebo. Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił wystarczająco solidnej analizy ekonomicznej, aby uzyskać akceptację przez SMC do stosowania w terapii skojarzonej z insuliną u pacjentów, z nieodpowiednią kontrolą glikemii.</p> <p>Dapagliflozyn jest również dopuszczony do stosowania w monoterapii, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest uznane za niewłaściwe ze względu na jej nietolerancję. Wniosek podmiotu odpowiedzialnego dotyczył tylko wykorzystania dapagliflozyny w terapii skojarzonej w połączeniu z metforminą lub insuliną. SMC nie mogło zarekomendować stosowania dapagliflozyny w monoterapii.</p>
<p>IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) Niemcy</p>	Pozytywna z ograniczeniami	<p>Zgodnie z <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> (G-BA) nie wykazano dotąd korzyści wynikających ze stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dapagliflozyny w monoterapii w porównaniu do pochodnych sulfonilomocznika (glibenklamid, glimepiryd) u pacjentów, u których dieta i wysiłek fizyczny nie pozwalają na właściwą kontrolę glikemii oraz stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji; • dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do pochodnych sulfonilomocznika (gl benklamid, glimepiryd) w skojarzeniu z metforminą u pacjentów, u których stosowanie metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym nie pozwala na właściwą kontrolę glikemii; • dapagliflozyny w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (z wyjątkiem metforminy i insuliny) w porównaniu do metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (glibenklamid, glimepiryd) u pacjentów, u których stosowanie tylko tych leków w połączeniu z dietą

Autorzy rekomendacji	Ocena	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
		<p>i wysiłkiem fizycznym nie pozwala na właściwą kontrolę glikemii;</p> <ul style="list-style-type: none"> dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do metforminy w skojarzeniu z insuliną ludzką u pacjentów, u których stosowanie samej insuliny w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym nie pozwala na właściwą kontrolę glikemii. <p>Zgodnie z danymi Wnioskodawcy dapagliflozyna jest refundowana na terenie Niemiec w zakresie wszystkich wskazań wymienionych w ChPL.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 79. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	100% * Lek będzie refundowany od stycznia 2015r.	Brak ograniczeń.	NIE
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	93%	<p>1) W terapii podwójnej w dołączeniu do metforminy u pacjentów, u których stosowanie maksymalnie tolerowanych dawek metforminy przez przynajmniej 3 miesiące wraz ze zmianą stylu życia nie przyniosło satysfakcjonującej kontroli glikemii definiowanej jako HbA1c niższe od 60 mmol/mol. W przypadku braku widocznej poprawy kontroli glikemii definiowanej jako obniżenie do HbA1c równej 7% lub poniżej ale przy jednoczesnym obniżeniu masy ciała o co najmniej 2% w ciągu 6 miesięcy leczenia, produkt ten jest także wskazany.</p> <p>2) W dołączeniu do metforminy i insuliny lub w dołączeniu tylko do insuliny u pacjentów, u których leczenie metforminą i insuliną lub tylko insuliną przez przynajmniej 3 miesiące wraz ze zmianą stylu życia nie prowadzi do satysfakcjonującej kontroli glikemii definiowanej jako HbA1c niższe od 60 mmol/mol. W przypadku braku widocznej poprawy kontroli glikemii definiowanej jako obniżenie do HbA1c równej 7% lub poniżej ale przy jednoczesnym obniżeniu masy ciała o co najmniej 2% w ciągu 6 miesięcy leczenia, produkt ten jest także wskazany.</p>	NIE
Dania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	90%	Refundowany w połączeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, metformina i/lub pochodne sulfonylomocznika muszą być częścią kombinacji. Nie refundowany w monoterapii. Ograniczenie BMI do wartości ≥ 30.	NIE
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Kraj	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	100%	Refundowany tylko w terapii skojarzonej z metforminą, u pacjentów, którzy nie mogą być leczeni kombinacją metforminy i pochodnych sulfonilomocznika i nie mogą być leczeni insuliną.	NIE
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	100%	Brak ograniczeń.	NIE
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	78%	Refundowany po monoterapii metforminą, w kombinacji z metforminą (lub jeśli pacjent nie toleruje metforminy) w kombinacji z pochodnymi sulfonilomocznika.	NIE
Wielka Brytania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy


Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Forxiga jest finansowana w 8 krajach UE i EFTA. Lek jest refundowany w 90-100%. Rozpatrywany lek jest finansowany w 4 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita¹: w Estonii, Litwie, Łotwie oraz na Węgrzech (oznaczone czcionką bold).

¹ Aktualny wykaz krajów o PKB zbliżonym do Polski: <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=830>

11. Opinie ekspertów

W poniższej tabeli przedstawiono przekazane opinie ekspertów klinicznych.

Tabela 80. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania preparatu Fprxoga (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>Prof. dr hab. n. med. Maciej Małecki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Diabetologii</p>	<p>Chorobowość z powodu cukrzycy typu 2 (T2DM) narasta do rozmiarów pandemii, czyniąc to schorzenie jednym z największych zagrożeń zdrowotnych dla ludzkości. Na T2DM choruje obecnie 6-9% dorosłej populacji rozwiniętych cywilizacyjnie krajów współczesnego świata, w tym także Polski. Zachorowanie na T2DM wiąże się ze zwiększoną zapadalnością oraz umieralnością na schorzenia sercowo-naczyniowe, przewlekłą chorobę nerek, zespół stopy cukrzycowej i szereg innych. Oprócz bezpośrednich kosztów zdrowotnych pociąga to za sobą także wyzwania organizacyjne dla systemu opieki medycznej oraz konsekwencje społeczne.</p> <p>Intensyfikacja terapii hipoglikemizującej zmniejsza liczbę powikłań mikronaczyniowych cukrzycy, istnieją także przesłanki wskazujące na to, że wpływ na makroangiopatie, w postaci redukcji liczby zawałów serca i zgonów sercowo-naczyniowych. Dlatego tak ważny jest dostęp do nowoczesnego leczenia obniżającego poziom glukozy. Inhibitory SGLT-2 (flozyny), do których należy dapagliflozyna, dostępne są na rynkach medycznych świata od kilku lat. W większości krajów Unii Europejskiej są refundowane – choćby częściowo - przez systemy zdrowotne państw członkowskich.</p> <p>Argumentami za finansowaniem tych leków ze środków publicznych są:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bardzo dobra efektywność hipoglikemizująca (redukcja HbA1c o ponad 1%) - bardzo korzystny (w rozumieniu jej redukcji) efekt na masę ciała - trwałość efektywności terapeutycznej udokumentowana w otwartych obserwacjach prowadzonych po zakończeniu fazy randomizowanej badań klinicznych - brak istotnego zwiększenia ryzyka hipoglikemii - dobry profil bezpieczeństwa – najczęstszym objawem ubocznym są infekcje układu moczowego, z reguły dobrze odpowiadające na standardową terapię 	<ul style="list-style-type: none"> - aspekt finansowy, czyli koszty dla budżetu państwa, które należy przy takim finansowaniu brać pod uwagę. Nowoczesne preparaty hipoglikemizujące, w tym SGLT2 inhibitory, są terapiami droższymi niż starsze generacje leków obniżających poziom glukozy. Istnieją jednak mechanizmy administracyjne i ekonomiczne, których zastosowanie pozwala płatnikowi kontrolować aspekt finansowy analizowanej decyzji. - stosunkowo krótki okres obserwacji post-marketingowej, wynoszący kilka lat. Tego rodzaju sytuacja wymaga starannego monitorowania danych z rejestrów diabetologicznych oraz nowych, długoterminowych badań randomizowanych punktach klinicznych. Warto zwrócić jednak uwagę, że w dotychczas opublikowanych danych brak było niepokojących informacji o istotnych klinicznie kardiolgicznych punktach końcowych (zawał serca, zgon CV). Co więcej dane dotyczące surogatów (ciśnienie tętnicze, masa ciała) sugerują potencjalnie korzystny wpływ na zdarzenia sercowo-naczyniowe. Odnośnie bezpieczeństwa onkologicznego – pierwsze dane dotyczące zwiększonej numerycznej (ale nie znamiennej statystycznie) liczby raków pęcherza (mężczyźni) oraz sutka (kobiety) nie potwierdziły się w kolejnych danych. Pozwoliło to na rejestrację leku przez FDA w USA. Biorąc pod uwagę krótki czas prowadzenia wspomnianych badań (kilkanaście miesięcy), należy przyjąć, że te wstępne dane były związane ze zwiększoną aktywnością diagnostyczną lekarzy na początku opisywanych projektów, a nie rzeczywistym działaniem ubocznym leku. 	<p>Oceniający jest zwolennikiem finansowania w Polsce ze środków publicznych nowoczesnych terapii dla chorych z T2DM. Fakt braku finansowania tych wartościowych preparatów hipoglikemizujących, które są powszechnie stosowane i refundowane na świecie (także w krajach Europy Środkowej o zbliżonym stopniu rozwoju ekonomicznego – Czechy, Słowacja, Węgry) nie ma merytorycznego, medycznego uzasadnienia. Dapagliflozyna była oceniana w dużej liczbie badań klinicznych, jest zarejestrowana do stosowania w monoterapii T2DM, terapii skojarzonej z lekami doustnymi oraz wraz z insuliną. Ma udokumentowaną, trwałą skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa. Refundacja dapagliflozyny dla chorych z T2DM i brakiem wyrównania glikemii na trzylekowej terapii skojarzonej lub modelu połączonym z insuliną pozwalałaby na otwarcie dostępu do leku dla tych pacjentów, którzy potencjalnie odnieść mogą największe korzyści. Jednocześnie ograniczyłoby to koszty finansowania poprzez wyłączenie monoterapii i terapii dwulekowej. Gdyby względy ekonomiczne po stronie budżetu państwa nakazywały dalsze ograniczenie liczby chorych spełniających sformułowane wyżej wskazanie, możliwe jest zastosowanie obiektywnie weryfikowalnego parametru medycznego, na przykład masy ciała wyrażanej wskaźnikiem BMI.</p>
	<p>To nowoczesny lek zapewniający odpowiednią kontrolę poziomu cukru u chorych z cukrzycą typu 2, a przy tym ogranicza ryzyko hipoglikemii i</p>	<p>-</p>	<p>Lek powinien być finansowany ze środków publicznych</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	przyczynia się do spadku masy ciała		

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 28.10.2014r.; znak MZ-PLR-4610-628/KB/14 Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) 10 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN: 5909990975884 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 pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 30 kg/m² oraz 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 kg/m²

Problem zdrowotny

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

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

Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością wielu narządów, szczególnie oczu, nerek, serca i naczyń krwionośnych. Najczęściej spotykane powikłania cukrzycy dzieli się na dwie grupy – ostre i przewlekłe. Do ostrych powikłań cukrzycy zalicza się: kwasicę i śpiączkę ketonową, zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny, kwasicę mleczanową oraz hipoglikemię polekową. Przewlekłe powikłania cukrzycy dzieli się na powikłania mikro- i makro- angiopatyczne. Do powikłań mikroangiopatycznych zalicza się: powikłania oczne, powikłania nerkowe oraz neuropatię cukrzycową. Powikłania makroangiopatyczne związane są głównie z przyspieszonym rozwojem miażdżycy.

Podstawowym celem leczenia cukrzycy wszystkich typów jest obniżenie stężenia glukozy do wartości zbliżonych do prawidłowych. W cukrzycy typu 2 wskazana jest stopniowa intensyfikacja leczenia w miarę narastania hiperglikemii.

Wskazaniem do rozpoczęcia farmakoterapii w cukrzycy jest brak wyrównania metabolicznego po leczeniu behawioralnym (dieta, aktywność fizyczna, zaprzestanie palenia tytoniu). W celu obniżenia podwyższonych wartości glikemii stosuje się: doustne leki przeciwcukrzycowe – hipoglikemizujące (OAD), leki działające na układ inkretynowy (agoniści receptora GLP-1, inhibitory DPP-IV), insulinę. Wśród insulin ludzkich i ich analogów wyróżnia się: analogi insulin szybko działające (aspart, glulizyna, lispro), insuliny krótko działające (neutralna), insuliny o pośrednim czasie działania (izofanowa – NPH), analogi insulin długo działające (detemir – IDet, glargine – IGlar). Stosowane są także (szczególnie w T2DM, u osób starszych i mniej sprawnych) mieszanki insulinowe (insuliny złożone, dwufazowe). Wyróżnia się: mieszaniny szybko działającego analogu insuliny z zawiesziną protaminową tego analogu oraz mieszaniny krótko działających insulin z NPH.

Alternatywne technologie medyczne

Wśród leków znajdujących się w wykazie leków refundowanych, stosowanych obecnie w Polsce w dwu i trzyskładnikowej terapii cukrzycy typu 2 można wyróżnić: metforminę, pochodne sulfonilomocznika (glipizydy, gliklazydy, glimapirydy), inhibitory alfa-glukozydazy, insulina glargine, insulina detemir, insulina NPH. Leki inkretynowe (inhibitory DDP-4, agoniści receptora GLP-1) oraz pochodne tiazolidynodionu (glitazoni) nie są obecnie refundowane przez płatnika publicznego.

Skuteczność kliniczna

Porównanie bezpośrednie

W ramach porównania bezpośredniego przedstawiono wyniki dotyczące stosowania 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) z dwóch badań klinicznych.

DAPA + INS ± OADs vs PLA + INS ± OADs:

Skuteczność

Badania wykazały, że zastosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w okresie obserwacji 12, 24, 48 i 104 tyg. powoduje IS 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], $p=0,0005$);

Istotnie statystycznie wyniki na korzyść dapagliflozyny odnotowano również w zakresie redukcji poziomu glukozy na czczo (FPG). Wykazano, że stosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną powoduje IS 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], $p=0,0005$). W pozostałych okresach obserwacji (12 i 104 tyg.) nie wykazano IS różnic pomiędzy grupami.

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

W 12, 24, 48 i 104 tyg. okresie obserwacji stosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną wykazano IS w zakresie redukcji masy ciała na korzyść dapagliflozyny 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], $p<0,00001$).

Dapagliflozyna stosowana z insuliną powoduje IS większą redukcję ciśnienia skurczowego tętniczego 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], $p=0,02$). W przypadku ciśnienia tętniczego rozkurczowego (DBP) mierzonego w pozycji leżącej po 12 tyg. obserwacji wykazano, że stosowanie insuliny powoduje istotnie statystycznie większą redukcję ciśnienia tętniczego rozkurczowego (DBP) w porównaniu do dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną – wzrost DBP w ramieniu dapagliflozyny (WMD=5,40 mmHg [95% CI: 3,42; 7,38], $p<0,00001$).

Badania wykazały również, że zastosowanie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną powoduje IS większą redukcję częstości rytmu serca w 48 tyg. obserwacji w porównaniu do insuliny (WMD=-1,99 uderzenia/min [95% CI: -3,79; -0,19], $p=0,03$).

Odnotowano również redukcję całkowitej dobowej dawki insuliny (TDDI) w grupie dapagliflozyny, natomiast w grupie insuliny – wzrost dawki insuliny w porównaniu do wartości początkowej, co spowodowało IS 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], $p<0,00001$). W 12 tyg. okresie obserwacji nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami.

Bezpieczeństwo

(DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs)

W 12 tygodniowym okresie obserwacji nie raportowano istotnych statystycznie (IS) różnic pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych (ZN) łącznie, ciężkich ZN, ZN powodujących przerwanie leczenia, hipoglikemii, ZN występujących z częstością >5% w co najmniej jednym ramieniu badania, innych ZN będących przedmiotem szczególnego zainteresowania (infekcje narządów płciowych); w żadnej z grup nie raportowano zgonów;

W 48 tygodniowym obserwacji ból głowy występował IS 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], $p=0,02$, NNH48 tyg.=na). ZN sugerujące infekcje narządów płciowych łącznie oraz w subpopulacji mężczyzn IS 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], $p=0,001$, NNH48 tyg.=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], $p=0,004$, NNH48 tyg.=11 [95% CI: 6; 35]). Wykazano również trend w kierunku większej częstości występowania pojedynczych ZN sugerujących infekcje narządów płciowych u mężczyzn oraz 2-3 ZN sugerujących infekcje dróg moczowych u kobiet w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do insuliny, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu IS.

Co najmniej 1 ZN związane z leczeniem IS 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, NNH104 tyg.=10 [95% CI: 5; 192]) w 104 tygodniowym okresie obserwacji. Odnotowano również infekcje dróg moczowych, które występowały IS 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, NNH104 tyg.=19 [95% CI: 10; 245]). ZN sugerujące infekcje narządów płciowych łącznie oraz w subpopulacji mężczyzn IS 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, NNH104 tyg.=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, NNH104 tyg.=7 [95% CI: 4; 15]). ZN sugerujące infekcje dróg moczowych łącznie oraz w subpopulacji kobiet IS 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, NNH104 tyg.=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, NNH104 tyg.=8 [95% CI: 4; 29]).

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

Porównanie pośrednie

Wyniki porównania pośredniego zostały oparte na podstawie badań Matthaie 2014 (DAPA + MET + SU vs PLA + MET + SU) i LEAD-5 (GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU). Porównanie wykonano za pomocą metody Buchera.

DAPA + MET + SU vs INS + MET + SU

Skuteczność



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



Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa (EMA, FDA)

Innymi działaniami niepożądanymi, obserwowanymi w badaniach klinicznych dotyczącymi dapagliflozyny, były nowotwory (w tym raka piersi, pęcherza moczowego i prostaty), zaburzenia czynności wątroby i incydenty sercowo-naczyniowe.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności na podstawie badań RCT (Wilding 2013) oraz na podstawie wyników porównania pośredniego (Matthaei 2013 i LEAD-5).

Analiza kosztów-użyteczności została wykonana w 40-letnim horyzoncie czasowym dla porównania terapii:

DAPA+INS±OAD vs INS±OAD w populacji T2DM, po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi;

DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU w populacji T2DM, u której terapia skojarzona metforminą i pochodną sulfonylomocznika nie doprowadziła do osiągnięcia kontroli glikemii.

W analizie kosztów-użyteczności wykazano, że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniku zastosowania schematu dapagliflozyna (Forxiga) w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika w porównaniu z insuliną podawaną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika:

- z perspektywy NFZ wynosi: 5447 PLN/QALY;
- z perspektywy NFZ + pacjent wynosi: 9671 PLN/QALY;

W analizie kosztów-użyteczności wykazano, że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniku zastosowania schematu dapagliflozyna (Forxiga) w skojarzeniu z insuliną (+/-OAD) w porównaniu z insuliną (+/-OAD):

- z perspektywy NFZ wynosi: 26133 PLN/QALY;
- z perspektywy NFZ + pacjent wynosi: 37385 PLN/QALY;

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami przy cenie zbytu netto (preparatu Forxiga 10 mg o kodzie EAN: 5909990975884) podanej we wniosku refundacyjnym, terapia DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU oraz DAPA+INS±OAD vs INS±OAD, jest terapią kosztowo efektywną (ICUR <3xPKB per capita tj 119 577 PLN/QALY).

Należy podkreślić, że większy wpływ na dodatkowy efekt zdrowotny generowany dla preparatu Forxiga w przedstawionej przez wnioskodawcę analizie, ma zmiana masy ciała w porównaniu do redukcji powikłań mikro i makronaczyniowych czy działań niepożądanych.

Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do niepewnych parametrów skuteczności, użyteczności i kosztów wykazała umiarkowaną stabilność wyników. Największy wpływ na wyniki analizy ma zmiana wartości progowej HbA1c oraz wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała.

Najniższy inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności oszacowano dla scenariusza (8A) uwzględniające go zmianę wartości progowej HbA1c na wskazaną w wytycznych PTD 2014, co prowadzi do szybszego przejścia z porównywanych terapii na leczenie kolejnej linii i w związku z tym do zmniejszenia różnicy w kosztach dla obu analizowanych ramion.

Najwyższy inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności oszacowano dla scenariusza (7A, 7B) odpowiadającego zmianie wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała zgodnie ze skorygowaną wartością z publikacji Bagust 2005. Przyjęcie użyteczności w oparciu o publikację Bagust 2005 wpływa na istotne zmniejszenie różnicy w QALY pomiędzy analizowanymi terapiami.

Biorąc pod uwagę zastrzeżenia NICE dotyczące wyboru użyteczności związanej ze zmianą masy ciała oraz dużą wrażliwość modelu wnioskodawcy na ten parametr (jedyne parametry które zmieniały wnioskowanie w analizie wrażliwości) należałoby uznać wyniki analizy wrażliwości dla scenariuszy (SA7A, SA7B) jako bardziej wiarygodne od wyników przedstawionych w analizie podstawowej wnioskodawcy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych dapagliflozyny (Forxiga) 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 ≥ 30 kg/m²;

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 ≥ 30 kg/m².

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent), uwzględniono dwuletni horyzont czasowy (lata 2015–2016). Lek miałby być dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Wnioskodawca wnosi o utworzenie odrębnej grupy limitowej. W analizie nie uwzględniono instrumentów dzielenia ryzyka.

Analiza wykazała, że objęcie refundacją preparatu Forxiga w ramach wykazu leków refundowanych wydawanych pacjentom za odpłatnością 30%, w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu (2015-2016), wiązać się będzie ze **wzrostem całkowitych kosztów terapii** w stosunku do scenariusza obecnego w wysokości:

Z perspektywy NFZ

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym: [redacted] mln zł;
- w scenariuszu minimalnym: [redacted] mln zł;
- w scenariuszu maksymalnym: [redacted] mln zł.

Z perspektywy NFZ + pacjent

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym: [redacted] mln zł;
- w scenariuszu minimalnym: [redacted] mln zł;

w scenariuszu maksymalnym: [redacted] mln zł.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji, dotyczących zastosowania dapagliflozyny w cukrzycy typu 2 w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Odnaleziono łącznie 11 rekomendacji klinicznych (Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) 2014, Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) 2014, American Diabetes Association (ADA) 2014, National Institute for Health and Clinical Excellence NICE 2014 (2010), University of Michigan Health System (UMHS) 2014, American Association of Clinical Endocrinologist (AACE) 2013, Canadian Diabetes Association (CDA) 2013, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2013, International Diabetes Federation (IDF) 2012, American College of Physicians (ACP) 2012 oraz Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2010. Spośród rekomendacji klinicznych wszystkie miały ograniczenia. Dapagliflozyna najczęściej rekomendowana jest w co najmniej II linii lub III linii leczenia w terapii skojarzonej.

Odnaleziono również 8 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu II: Greater Manchester Medicines Management Group (GMMC) 2014, Haute Autorite de Sante (HAS) 2014, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2013, Institute For Rational Pharmacotherapy (IRF) 2013, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013, Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC) 2013, Scottish Medicine Consortium (SMC) 2012, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Wszystkie z odnalezionych rekomendacji dotyczące stosowania dapagliflozyny w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu II mają ograniczenia. Dapagliflozyna stosowana w skojarzeniu z metforminą rekomendowana jest przez: NICE, SMC, HAS oraz PBAC, natomiast stosowanie dapagliflozyny z pochodną sulfonylomocznika zalecane jest przez HAS oraz PBAC. W terapii trójlekowej (w skojarzeniu z MET i SU) stosowanie dapagliflozyny rekomendowane jest przez SMC, natomiast NICE podaje, że dapagliflozyna w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika nie jest zalecana w leczeniu cukrzycy typu 2 (z wyjątkiem badań klinicznych). Dapagliflozyna w skojarzeniu z insuliną rekomendowana jest przez NICE i SMC oraz niezalecana - przez HAS i PBAC, w terapii trójlekowej natomiast w skojarzeniu z metforminą i insuliną zalecana jest przez HAS, a w skojarzeniu z insuliną i innymi lekami przeciwcukrzycowymi – przez NICE. Rekomendacja IRF z 2013 r. zaleca stosowanie dapagliflozyny w w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, dla dorosłych (≥ 18 lat) z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii.

13. Źródła

Piśmiennictwo	
Problem decyzyjny	
ChPL Forxiga	Charakterystyka Produktu Leczniczego – Forxiga (dapagliflozyna)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r
Rozporządzenie	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.
Moczulski 2010	Moczulski D., Diabetologia, wyd. Medical Tribune Polska, Warszawa 2010.
Szczeklik 2013	Szczeklik A., Choroby wewnętrzne, wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013
Wykaz URPL	Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej
Rekomendacje kliniczne	
RACGP 2014	Royal Australian College of General Practitioners General practice management of type 2 diabetes 2014 r.
PTD 2014	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2014. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.
ADA 2014/2012	American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2014
NICE 2014 (2010)	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). http://www.nice.org.uk/
UMHS 2014	University of Michigan Health System Management of Type 2 Diabetes Mellitus
AACE 2013	American Association Of Clinical Endocrinologists' Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013 Consensus Statement
CDA 2013	Canadian Diabetes Association Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes
CADTH 2013	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Optimal Use Recommendations for Second- and Third-Line Therapy for Patients With Type 2 Diabetes
IDF 2012	International Diabetes Federation (IDF), Global Guideline for Type 2 Diabetes 2012.
ACP 2012	American College of Physicians. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians
SIGN 2010	Scottish Intercollegiate Guidelines Network . Management of diabetes A national clinical guideline
Analiza kliniczna	
Matthaei 2013-2014	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.
	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 th scientific sessions, June 13-17 2014, San Fransisco, USA.
LEAD-5	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 sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. Diabetologia. 2009 Oct;52(10):2046-55.
Wilding 2013	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. Ann Intern Med. 2012 Mar 20;156(6):405-15.
	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.
Wilding 2009	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. Diabetes Care. 2009 Sep;32(9):1656-62.
Aylsworth 2014	Aylsworth A, Dean Z, VanNorman C, Nkemdirim Okere A. Dapagliflozin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. Ann Pharmacother. 2014 Jun 20;48(9):1202-1208.
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. J Am Soc Hypertens. 2014 Apr;8(4):262-75.e9.
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. BMC Endocr Disord. 2013 Dec 17;13(1):58.
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. BMJ Open. 2012 Oct 18;2(5). pii: e001007.
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.
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.
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
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.
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.
Rekomendacje refundacyjne	
GMMMG 2014	Greater Manchester Medicines Management Group. http://gmmmg.nhs.uk/
HAS 2014	Haute Autorite de Sante. Commission de la transparence Avis 23 avril 2014 FORXIGA 10 mg, comprimés pelliculés
PBAC 2013	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Meeting agenda July 2013 pbac meeting. Closing date for consumer comments 12 June 2013
IRF 2013	Institute For Rational Pharmacotherapy. Forxiga (dapagliflozin)
NICE 2013	National Institute for Health and Care Excellence. Dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes. Issued: June 2013. NICE technology appraisal guidance 288
MTRAC 2013	Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee. Commissioning Support Dapagliflozin. For treatment of type 2 diabetes.
SMC 2012	Scottish Medicine Consortium. dapagliflozin 5mg and 10mg film-coated tablets (Forxiga®). Published 14 January 2013
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. https://www.iqwig.de/
Analiza ekonomiczna/ Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	
Matthaei 2013-2014	Matthaei S, Rohwedder K, Grohl A, Johnsson E. Dapagliflozin improves glycaemic control and reduces body weight as add-on therapy to metformin plus sulphonylurea. 49 th EASD Annual Meeting, 23 – 27 September 2013, Barcelona, Spain.
	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 Sulphonylurea. American Diabetes Association. 74 th scientific sessions, June 13-17 2014, San Fransisco, USA.
LEAD-5	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 124 randomized controlled trial. <i>Diabetologia.</i> 2009 Oct;52(10):2046-55.
Wilding 2013	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.
	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.
Wilding 2009	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.
NICE 2012	The National Institute for Health and Care Excellence. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. Single technology appraisal (STA) submission. Submitted by Bristol-Myers Squibb and AstraZeneca. 17th July 2012.
ERG 2012	Ewen Cummins et al. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. Aberdeen HTA Group. ERG Report 2012
NICE 2013	Dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes. NICE technology appraisal guidance 288. NICE 2013
Currie 2005	Currie CJ, McEwan P, Peters JR, Patel TC, Dixon S. The routine collation of health outcomes data from hospital treated subjects in the Health Outcomes Data Repository (HODaR): descriptive analysis from the first 20,000 subjects. <i>Value Health</i> 2005;8(5):581-90.
Grzeszczak 2012	Grzeszczak W, Czupryniak L, Kolasa K, Sciborski C, Lomon ID, McEwan P. The cost-effectiveness of saxagliptin versus NPH insulin when used in combination with other oral antidiabetes agents in the treatment of type 2 diabetes mellitus in Poland. <i>Diabetes Technol Ther</i> 2012;14(1):65-73.
Currie 2006	Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, Sharplin P, Lammert M, McEwan P. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. <i>Curr Med Res Opin</i> 2006;22(8):1523-34.
Lane 2014	Lane S, Levy AR, Mukherjee J, Sambrook J, Tildesley H. The impact on utilities of differences in body weight among Canadian patients with type 2 diabetes. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2014 Mar 24.
Bagust 2005	Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. <i>Health Econ.</i> 2005 Mar;14(3):217-30.

Barry 1997	Barry HC, Ebell MH, Hickner J. Evaluation of suspected urinary tract infection in ambulatory women: a cost-utility analysis of office-based strategies. <i>J Fam Pract</i> 1997;44(1):49-60.
Clarke 2002	Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). <i>Med Decis Making</i> 2002;22(4):340-9.
van Haalen HG 2014	van Haalen HG, Pompen M, Bergenheim K, McEwan P, Townsend R, Roudaut M. Cost effectiveness of adding dapagliflozin to insulin for the treatment of type 2 diabetes mellitus in the Netherlands. <i>Clin Drug Investig</i> . 2014 Feb;34(2):135-46.
CPT 2008	Counterweight Project Team. Influence of body mass index on prescribing costs and potential cost savings of a weight management programme in primary care. <i>Journal of Health Services Research & Policy</i> Vol 13 No 3, 2008: 158–166

14. Załączniki

1. [REDACTED] Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa - październik 2014.
2. [REDACTED] Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza kliniczna. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa - październik 2014.
3. [REDACTED] Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza ekonomiczna. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa - październik 2014.
4. [REDACTED] Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa - październik 2014.
5. [REDACTED] Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza racjonalizacyjna. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa - październik 2014.
6. [REDACTED] Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2. Uzupełnienie HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa - październik 2014.
7. Przegląd interwencji alternatywnych refundowanych w Polsce w danym wskazaniu.

Tabela 81. Przegląd interwencji alternatywnych refundowanych w Polsce w danym wskazaniu. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r. Zał. A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Acarbosum	Adeksa, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990893386	17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza	5,21	7,57	7,2	Cukrzyca	30%	2,53
Acarbosum	Adeksa, tabl., 100 mg	30 tabl.	5909990893423	17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza	10,23	14,39	14,39	Cukrzyca	30%	4,32
Acarbosum	Glucobay 100, tabl., 100 mg	30 tabl.	5909990285518	17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza	13,5	17,83	14,39	Cukrzyca	30%	7,76
Acarbosum	Glucobay 50, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990285419	17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza	10,97	13,63	7,2	Cukrzyca	30%	8,59
Acarbosum	Glucobay 50, tabl., 50 mg	90 tabl.	5909990335541	17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza	32,94	39,31	21,59	Cukrzyca	30%	24,2
Gliclazidum	Diabrezide, tabl., 80 mg	40 tabl.	5909990359912	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	10,91	13,12	5,49	Cukrzyca	ryczałt	10,83

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Gliclazidum	Diagen, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	5909990795093	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	14,31	17,4	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,37
Gliclazidum	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl. (2 blist.po 30 szt.)	5909990443017	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	22,68	26,18	8,23	Cukrzyca	ryczałt	21,15
Gliclazidum	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	5909990774746	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	21,55	25	8,23	Cukrzyca	ryczałt	19,97
Gliclazidum	Diazidan, tabl. powł., 80 mg	60 tabl. (3 blist.po 20 szt.)	5909990911127	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	14,36	17,45	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,42
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl. (4 blist.po 15 szt.)	5909990647224	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	14,53	17,63	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,6
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	90 tabl. (6 blist.po 15 szt.)	5909990647231	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	21,79	26,2	12,35	Cukrzyca	ryczałt	18,65
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	5909991056100	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	14,53	17,63	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,6
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	5909991056131	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	29,05	34,49	16,46	Cukrzyca	ryczałt	24,43
Gliclazidum	Symazide MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	5909990828340	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	14,36	17,45	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,42
Glimepiridum	Amaryl 1, tabl., 1 mg	30 tabl.	5909990744817	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	4,61	6,09	4,12	Cukrzyca	ryczałt	5,17
Glimepiridum	Amaryl 2, tabl., 2 mg	30 tabl.	5909990744916	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	8,08	10,85	8,23	Cukrzyca	ryczałt	5,82
Glimepiridum	Amaryl 3, tabl., 3 mg	30 tabl.	5909990745012	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	13,74	17,74	12,35	Cukrzyca	ryczałt	10,19

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Glimepiridum	Amaryl 4, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990745111	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	11,88	16,46	16,46	Cukrzyca	ryczałt	6,4
Glimepiridum	Amaryl 4, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909997070414	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	12,96	17,6	16,46	Cukrzyca	ryczałt	7,54
Glimepiridum	Avaron, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990674893	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	13,93	18,62	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,56
Glimepiridum	Avaron, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990674909	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	10,15	13,97	12,35	Cukrzyca	ryczałt	6,42
Glimepiridum	Avaron, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990674947	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	6,75	9,45	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,42
Glimepiridum	Avaron, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990674954	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	3,35	4,77	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,85
Glimepiridum	Avaron, tabl., 1 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991090715	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	3,35	4,77	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,85
Glimepiridum	Avaron, tabl., 2 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991090814	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	6,75	9,45	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,42
Glimepiridum	Avaron, tabl., 3 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991090913	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	10,15	13,97	12,35	Cukrzyca	ryczałt	6,42
Glimepiridum	Avaron, tabl., 4 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991091019	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	13,93	18,62	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,56
Glimepiridum	Diaril, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566082	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	4,32	5,79	4,12	Cukrzyca	ryczałt	4,87
Glimepiridum	Diaril, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566105	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	7,56	10,31	8,23	Cukrzyca	ryczałt	5,28
Glimepiridum	Diaril, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566129	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	9,94	13,75	12,35	Cukrzyca	ryczałt	6,2
Glimepiridum	Diaril, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566143	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	13,82	18,51	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,45
Glimepiridum	Glibetic 1 mg, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097615	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	3,89	5,33	4,12	Cukrzyca	ryczałt	4,41

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Glimepiridum	Glibetic 2 mg, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097516	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	7,86	10,62	8,23	Cukrzyca	ryczałt	5,59
Glimepiridum	Glibetic 3 mg, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097417	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	11,56	15,45	12,35	Cukrzyca	ryczałt	7,9
Glimepiridum	Glibetic 4 mg, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097318	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	13,82	18,51	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,45
Glimepiridum	Glidiamid, tabl. powl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430536	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	3,56	4,99	4,12	Cukrzyca	ryczałt	4,07
Glimepiridum	Glidiamid, tabl. powl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430543	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	6,91	9,63	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,6
Glimepiridum	Glidiamid, tabl. powl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430550	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	11,34	15,22	12,35	Cukrzyca	ryczałt	7,67
Glimepiridum	Glidiamid, tabl. powl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430567	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	13,93	18,62	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,56
Glimepiridum	GlimeHexal 1, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337453	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	3,24	4,65	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,73
Glimepiridum	GlimeHexal 2, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337521	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	6,75	9,45	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,42
Glimepiridum	GlimeHexal 3, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338078	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	10,31	14,14	12,35	Cukrzyca	ryczałt	6,59
Glimepiridum	GlimeHexal 4, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338146	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	13,93	18,62	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,56
Glimepiridum	GlimeHexal 6, tabl., 6 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338207	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	21,6	27,92	24,69	Cukrzyca	ryczałt	12,83
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 1 mg	30 szt.	5909990718566	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	2,16	3,52	3,52	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 2 mg	30 szt.	5909990719501	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	2,97	5,49	5,49	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 3 mg	30 szt.	5909990719570	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	4,32	7,85	7,85	Cukrzyca	ryczałt	4,8

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990719648	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	5,94	10,23	10,23	Cukrzyca	ryczałt	6,4
Glimepiridum	Glipid, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420179	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	3,49	4,91	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,99
Glimepiridum	Glipid, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420186	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	5,7	8,36	8,23	Cukrzyca	ryczałt	3,33
Glimepiridum	Glipid, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420193	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	7,68	11,37	11,37	Cukrzyca	ryczałt	4,8
Glimepiridum	Glipid, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420209	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	12,95	17,59	16,46	Cukrzyca	ryczałt	7,53
Glimepiridum	Glitoprel, tabl., 1 mg	30 tabl.	5909990085903	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	3,13	4,54	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,62
Glimepiridum	Glitoprel, tabl., 2 mg	30 tabl.	5909990085927	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	6,42	9,11	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,08
Glimepiridum	Glitoprel, tabl., 3 mg	30 tabl.	5909990085934	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	9,61	13,4	12,35	Cukrzyca	ryczałt	5,85
Glimepiridum	Glitoprel, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990085941	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	12,84	17,47	16,46	Cukrzyca	ryczałt	7,41
Glimepiridum	Pemidal, tabl., 1 mg	30 tabl.	5909990570553	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	3,46	4,88	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,96
Glimepiridum	Pemidal, tabl., 2 mg	30 tabl.	5909990570577	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	6,91	9,63	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,6
Glimepiridum	Pemidal, tabl., 3 mg	30 tabl.	5909990570591	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	10,37	14,2	12,35	Cukrzyca	ryczałt	6,65
Glimepiridum	Pemidal, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990570614	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	13,82	18,51	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,45
Glimepiridum	Symglic, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570348	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	3,13	4,54	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,62
Glimepiridum	Symglic, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570355	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	5,78	8,44	8,23	Cukrzyca	ryczałt	3,41

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Glimepiridum	Symglic, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570362	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	7,78	11,47	11,47	Cukrzyca	ryczałt	4,8
Glimepiridum	Symglic, tabl., 6 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570379	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	20,81	27,09	24,69	Cukrzyca	ryczałt	12
Glimepiridum	Symglic, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990573196	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	10,8	15,33	15,33	Cukrzyca	ryczałt	6,4
Glipizidum	Glipizide BP, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990791712	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	5,4	6,92	4,12	Cukrzyca	ryczałt	6
Glucagonum	GlucaGen 1 mg HypoKit, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol. (+1 rozp.)	5909990693313	85.0, Hormony trzustki - glukagon	51,82	64,35	64,35	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990915613	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	85,68	102,71	97,68	Cukrzyca	ryczałt	9,03
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990238323	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	89,68	106,92	97,68	Cukrzyca	ryczałt	13,24
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Mixtard 40 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990347124	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	90,94	108,24	97,68	Cukrzyca	ryczałt	14,56
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990348121	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	90,94	108,24	97,68	Cukrzyca	ryczałt	14,56
Insulini iniectio neutralis + Insulinum	Polhumina Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań,	5 wkł.a 3 ml	5909991022921	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
isophanum	100 j.m./ml									
Insulini iniectione neutralis + Insulinum isophanum	Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991023027	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulini iniectione neutralis + Insulinum isophanum	Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991023126	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulini iniectione neutralis + Insulinum isophanum	Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991023324	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulini iniectione neutralis	Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990237920	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	84,55	101,53	97,68	Cukrzyca	ryczałt	7,85
Insulini iniectione neutralis	Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990914715	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	85,68	102,71	97,68	Cukrzyca	ryczałt	9,03
Insulinum aspartum	NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.a 3 ml	5909990879915	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	117,77	136,41	97,68	Cukrzyca	ryczałt	42,73
Insulinum aspartum	NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3ml	5909990614981	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	117,77	136,41	97,68	Cukrzyca	ryczałt	42,73
Insulinum aspartum	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.a 3 ml	5909990451814	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	117,77	136,41	97,68	Cukrzyca	ryczałt	42,73
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiol.a 10 ml	5909990008483	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	72,1	85,87	65,12	Cukrzyca	ryczałt	23,95

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł. a 3 ml OPTIPEN	5909990008575	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	108,15	126,31	97,68	Cukrzyca	ryczałt	32,63
Insulinum glulisinum	Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrz.a 3 ml	5909990617197	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	108,15	126,31	97,68	Cukrzyca	ryczałt	32,63
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.a 10 ml	5909990853014	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	53,95	66,81	65,12	Cukrzyca	ryczałt	4,89
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990853113	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	80,89	97,68	97,68	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulinum humanum	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990853311	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	80,89	97,68	97,68	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulinum humanum	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990853519	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	80,89	97,68	97,68	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.a 10 ml	5909990852314	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	53,95	66,81	65,12	Cukrzyca	ryczałt	4,89
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990852413	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	80,89	97,68	97,68	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol. po 10 ml	5909990852017	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	53,95	66,81	65,12	Cukrzyca	ryczałt	4,89
Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990852116	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	80,89	97,68	97,68	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulinum humanum	Humulin M3 (30/70),	5 wkł.a 3 ml	5909990246014	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny	82,78	99,67	97,68	Cukrzyca	ryczałt	5,99

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
	zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml			ludzkich						
Insulinum humanum	Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990246717	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	82,78	99,67	97,68	Cukrzyca	ryczałt	5,99
Insulinum humanum	Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990247011	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	82,78	99,67	97,68	Cukrzyca	ryczałt	5,99
Insulinum humanum	Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml	5909990672448	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulinum humanum	Insuman Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml	5909990672585	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulinum humanum	Insuman Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml	5909990672363	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulinum humanum	Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991022525	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulinum humanum	Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991022822	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Insulinum isophanum	Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990348923	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	85,88	102,92	97,68	Cukrzyca	ryczałt	9,24
Insulinum isophanum	Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990915019	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	85,68	102,71	97,68	Cukrzyca	ryczałt	9,03
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990455010	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	115,35	133,87	97,68	Cukrzyca	ryczałt	40,19
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990455614	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	115,35	133,87	97,68	Cukrzyca	ryczałt	40,19
Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990692422	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	115,35	133,87	97,68	Cukrzyca	ryczałt	40,19
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765379	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	2,86	4,2	4,19	Cukrzyca	ryczałt	3,21
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765386	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,72	8,3	8,3	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765393	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,47	6,72	6,72	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 850 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765409	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	9,72	13,75	13,75	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765423	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu	5,5	8,08	8,08	Cukrzyca	ryczałt	3,2

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
				przeciwcukrzycowym - metformina						
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	60 kaps. (6 blist.po 10)	5909990765430	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	11,44	15,91	15,91	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Etform 500, tabl. powł., 500 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990698141	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,72	8,3	8,3	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Etform 500, tabl. powł., 500 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)	5909990698172	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	8,42	12,05	12,05	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Etform 850, tabl. powł., 850 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990698257	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	7,99	11,93	11,93	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Etform 850, tabl. powł., 850 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)	5909990698271	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	12,96	18,17	18,17	Cukrzyca	ryczałt	4,08
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078943	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	3,4	4,77	4,19	Cukrzyca	ryczałt	3,78
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990078950	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	6,8	9,44	8,39	Cukrzyca	ryczałt	4,25
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	90 tabl.	5909990078967	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	8,58	12,21	12,21	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078974	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,78	8,37	8,37	Cukrzyca	ryczałt	3,2

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Metforminum	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990078981	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	11,88	16,37	16,37	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	90 tabl.	5909990078998	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	17,15	23,11	23,11	Cukrzyca	ryczałt	4,8
Metforminum	Formetic, tabl. powl., 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990079001	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,75	7,02	7,02	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Formetic, tabl. powl., 850 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990079025	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	9,5	13,52	13,52	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Formetic, tabl. powl., 850 mg	90 tabl.	5909990079032	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	14,58	19,87	19,87	Cukrzyca	ryczałt	4,08
Metforminum	Glucophage, tabl. powl., 850 mg	60 tabl.	5909990789306	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	9,64	13,66	13,66	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Glucophage 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990717248	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,99	8,59	8,39	Cukrzyca	ryczałt	3,4
Metforminum	Glucophage 500, tabl. powl., 500 mg	30 tabl.	5909990789276	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,03	5,43	4,19	Cukrzyca	ryczałt	4,44
Metforminum	Glucophage 850, tabl. powl., 850 mg	30 tabl.	5909990789290	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,8	8,12	7,13	Cukrzyca	ryczałt	4,19
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990213429	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy	13,26	15,72	6,29	Cukrzyca	ryczałt	12,63

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
	przedłużonym uwalnianiu, 750 mg			o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina						
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 tabl.	5909990213436	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	25,59	30,07	12,58	Cukrzyca	ryczałt	20,69
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990624751	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	9,15	10,81	4,19	Cukrzyca	ryczałt	9,82
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 tabl.	5909990624768	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	17,05	20,2	8,39	Cukrzyca	ryczałt	15,01
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 tabl.	5909990864461	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	34,11	39,72	16,78	Cukrzyca	ryczałt	26,14
Metforminum	Metfogamma 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl.	5909990654598	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,4	7,97	7,97	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Metfogamma 500, tabl. powł., 500 mg	30 tabl.	5909991033019	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	3,02	4,38	4,19	Cukrzyca	ryczałt	3,39
Metforminum	Metfogamma 850, tabl. powł., 850 mg	30 tabl.	5909991032913	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4	6,23	6,23	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	5909990053056	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym -	5,72	8,3	8,3	Cukrzyca	ryczałt	3,2

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
				metformina						
Metforminum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	5909990933181	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	11,44	15,91	15,91	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	5909990126316	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	3,43	4,8	4,19	Cukrzyca	ryczałt	3,81
Metforminum	Metformax 500, tabl., 500 mg	60 tabl.	5909990935253	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,72	8,3	8,3	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	5909990450718	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,29	7,58	7,13	Cukrzyca	ryczałt	3,65
Metforminum	Metformax 850, tabl., 850 mg	60 tabl.	5909990935260	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	9,72	13,75	13,75	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	5909990652112	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	7,88	9,47	4,19	Cukrzyca	ryczałt	8,48
Metforminum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 tabl.	5909990933167	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	15,66	18,74	8,39	Cukrzyca	ryczałt	13,55
Metforminum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	90 tabl.	5909990933174	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	23,49	27,86	12,58	Cukrzyca	ryczałt	18,48

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Metforminum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990705474	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	2,27	3,58	3,58	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990705726	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	3,35	5,55	5,55	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990705894	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,27	6,78	6,78	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Metformin Galena, tabl., 500 mg	30 tabl.	5909990462018	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	2,81	4,15	4,15	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Metformin Galena, tabl., 850 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990928019	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,75	7,02	7,02	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Metifor, tabl., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990495115	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	2,81	4,15	4,15	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990220984	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,71	8,3	8,3	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 tabl. (4 blist.po 15 szt.)	5909990220991	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	11,43	15,9	15,9	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 tabl. (6 blist.po 15 szt.)	5909990221004	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	17,14	23,1	23,1	Cukrzyca	ryczałt	4,8

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 tabl. (8 blist.po 15 szt.)	5909990221028	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	22,85	30,09	30,09	Cukrzyca	ryczałt	6,4
Metforminum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	90 tabl.	4013054024331	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	8,58	12,21	12,21	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	30 tabl.	5909990457212	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	3,24	4,6	4,19	Cukrzyca	ryczałt	3,61
Metforminum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	60 tabl.	5909990457229	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,71	8,3	8,3	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	5909990457236	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	11,44	15,91	15,91	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	90 tabl.	4013054024348	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	14,58	19,87	19,87	Cukrzyca	ryczałt	4,08
Metforminum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	30 tabl.	5909990457311	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,86	7,13	7,13	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	5909990457328	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	9,72	13,75	13,75	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	120 tabl.	5909990457335	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	19,44	25,97	25,97	Cukrzyca	ryczałt	5,44

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Insulinum detemirum	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.a 3ml (Penfil)	5909990005741	14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insulin	219,91	249,02	242,64	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%	79,17
Insulinum glargine	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	5909990617555	14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insulin	213,84	242,64	242,64	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 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)	30%	72,79
Insulinum glargine	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar)	5909990895717	14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insulin	213,84	242,64	242,64	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 nawracającymi epizodami	30%	72,79

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
								ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz cukrzycy o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO)		