

Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2

Analiza kliniczna



Warszawa
grudzień 2018

Autorzy raportu:

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

Adres do korespondencji:

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

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED]

Zlecniodawca raportu/finansowanie projektu:

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

Cytowanie:

[REDACTED] Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza kliniczna. Warszawa, grudzień 2018.

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (Forxiga®, ██████████) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat: w trójlekowej terapii doustnej; w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z wyłączeniem insuliny, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ w okresie 6 miesięcy, w porównaniu z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Ograniczenie to zostało wypracowane w celu zapewnienia dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści ze stosowania dapagliflozyny. Dzięki tak zdefiniowanemu wskazaniu będzie możliwe odroczenie zastosowania insuliny w momencie, kiedy stan pacjenta wymagałby już jej włączenia do terapii. Jednocześnie ograniczenie to ma służyć zachowaniu całkowitej kontroli budżetu płatnika publicznego.

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

Dodatkowo wybór komparatora potwierdził ██████████ który wskazał, że we wnioskowanym wskazaniu terapią stosowaną w obecnej praktyce klinicznej, najtańszą i najskuteczniejszą jest terapia insulina bazalna+metformina+pochodna sulfonilomocznika (INS+MET+SU).

Metody

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

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

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

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 24 października 2018 r. zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu, na podstawie których było możliwe przeprowadzenie ilościowego porównania dapagliflozyny z insuliną:

- 1) badanie Matthaai 2015: w którym dapagliflozyna była stosowana w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika – DAPA + MET + SU vs PLA + MET + SU;
- 2) badanie LEAD-5 badanie umożliwiające porównanie pośrednie dapagliflozyny z insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU).

W zidentyfikowanym badaniu wykorzystanym do porównania pośredniego komparatorem była insulina glargine, która (łącznie z insuliną NPH) zgodnie z wytycznymi klinicznymi stanowi kategorię insulin bazowych stosowanych w pierwszej kolejności po nieskuteczności leków doustnych.

Wyjściowa charakterystyka chorych w obu badaniach odpowiada charakterystyce populacji wnioskowanej, tj. średni poziom HbA_{1c} był $\geq 8\%$, a dapagliflozyna i insulina glargine były stosowane w ramach terapii potrójnej w połączeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem.

Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny przedstawiono także w oparciu o 2 pełne raporty z badań klinicznych (wyniki badania podstawowego i przedłużonej obserwacji) dostarczone przez Wnioskodawcę oraz 8 odnalezionych abstraktów konferencyjnych.

W odniesieniu do wyników liczbowych skuteczności i bezpieczeństwa w ramieniu dapagliflozyny w analizie wzięto pod uwagę dane pochodzące z raportów z badań klinicznych dostarczonych przez Wnioskodawcę, ponieważ charakteryzowały się większą dokładnością numeryczną. **Przyjęte podejście powoduje, że prezentowane dane są spójne z wynikami prezentowanymi w raporcie dla dapagliflozyny, który został pozytywnie zweryfikowany przez analityków AO TMI T w 2014 r.**

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących dapagliflozynę z insuliną, stąd wykorzystano porównanie pośrednie leków metodą Buchera. Porównanie pośrednie było możliwe poprzez badania Matthaai 2015 oceniające stosowanie dapagliflozyny vs placebo oraz badanie LEAD-5 oceniające stosowanie insuliny glargine vs placebo. Charakterystyki chorych włączonych do badań w zakresie parametrów podanych w publikacjach są zbliżone. Okres obserwacji w badaniu Matthaai wynosił 24 i 52 tyg., natomiast w badaniu LEAD-5 – 26 tyg. W ramach porównania pośredniego analizowano niezależnie oba horyzonty czasowe obserwacji.

Pośrednia ocena skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w porównaniu z insuliną glargine w terapii trójlekowej po nieskuteczności pochodnej sulfonilomocznika i metforminy na podstawie badań Matthaai 2015 i LEAD-5 wykazała:

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

- stosowanie insuliny przez 26 tyg. było związane z większą numeryczną redukcją poziomu **HbA_{1c}** względem wartości początkowej w porównaniu do stosowania dapagliflozyny przez 24 tyg. i 52 tyg., ale **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** (odpowiednio: WMD=-0,16% [95% CI: -0,50; 0,18], p=ns i WMD=-0,11% [95% CI: -0,50; 0,28], p=ns);
- **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** w redukcji **poziomu glukozy na czczo** (FPG) względem wartości początkowej podczas stosowania dapagliflozyny przez 24 tyg. i

52 tyg. oraz insuliny glargine przez 26 tyg. (odpowiednio: WMD=-0,46 mmol/l [95% CI: -1,29; 0,37], p=ns oraz WMD=-0,14 mmol/l [95% CI: -1,05; 0,77], p=ns);

- stosowanie dapagliflozyny przez 24 tyg. i 52 tyg. powodowało **redukcję masy ciała** chorych, natomiast stosowanie insuliny glargine przez 26 tyg. – wzrost masy ciała chorych w porównaniu do wartości początkowej, co spowodowało **istotne statystycznie różnice na korzyść dapagliflozyny** (odpowiednio: WMD=4,09 kg [95% CI: 2,86; 5,32], p<0,05 oraz WMD=4,00 kg [95% CI: 2,52; 5,48], p<0,05);
- stosowanie dapagliflozyny przez 24 tyg. i 52 tyg. powodowało redukcję obwodu talii chorych, natomiast stosowanie insuliny glargine przez 26 tyg. – wzrost obwodu talii chorych w porównaniu do wartości początkowej, co spowodowało różnice na korzyść dapagliflozyny (odpowiednio: WMD=3,10 cm oraz WMD=3,04 cm), jednak ze względu na brak danych dotyczących parametrów zmienności w badaniu LEAD-5 nie było możliwe określenie istotności statystycznej wyników;
- stosowanie dapagliflozyny przez 24 tyg. i 52 tyg. powodowało redukcję ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP), natomiast stosowanie insuliny glargine przez 26 tyg. – wzrost SBP w porównaniu do wartości początkowej, co wskazuje na istotne statystycznie korzyści ze stosowania dapagliflozyny po 24 tyg. (WMD=5,70 mmHg [95% CI: 0,52; 10,88]), natomiast w przypadku stosowania dapagliflozyny przez 52 tyg. wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

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

- nie wykazano istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania badania oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie dapagliflozyny oraz insuliny glargine; w żadnym z analizowanych ramion nie raportowano zgonów;
- w żadnym z analizowanych ramion nie raportowano hipoglikemii ciężkiej; u 1 pacjenta w 52 tyg. okresie obserwacji w grupie dapagliflozyny występowały hipoglikemie nawracające prowadzące do przerwania leczenia; nie wykazano istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania hipoglikemii łagodnej w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy insuliny glargine;
- po 52 tyg. obserwacji wykazano trend w kierunku większej częstości występowania kaszlu w grupie przyjmującej insulinę glargine w porównaniu do dapagliflozyny, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej;
- w przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych występujących z częstością $\geq 2\%$ w którejkolwiek z grup nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą dapagliflozyny oraz insuliny glargine.

Wnioski

W praktyce klinicznej w Polsce po nieskuteczności leczenia metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika kolejny etap leczenia stanowi dołączenie insuliny. Ze względu na ograniczone możliwości bezpośredniego porównania dapagliflozyny z insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika (brak opublikowanych badań bezpośrednich porównujących obie terapie), w niniejszej analizie przedstawiono wyniki

porównania pośredniego na podstawie badań Matthaer 2015 (DAPA + MET + SU vs PLA + MET + SU) i LEAD-5 (GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU).

W badaniu Matthaer 2015 wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika w bezpośrednim porównaniu z placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika w zakresie lepszej kontroli glikemii (HbA_{1c}, FPG), redukcji masy ciała i obwodu talii, jak również obniżenia ciśnienia krwi (SBP).

Wyniki porównania pośredniego dapagliflozyny z insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika wskazują na zbliżoną skuteczność (tj. brak istotnych statystycznie różnic) porównywanych interwencji pod względem redukcji poziomu HbA_{1c} i FPG oraz odsetka chorych osiągających HbA_{1c} < 7,0%. Dodatkowo, stosowanie dapagliflozyny powodowało istotną statystycznie redukcję masy ciała i obwodu talii (po 24 tyg.: -2,07 kg, -1,59 cm), podczas gdy stosowanie insuliny glargine - wzrost (po 26 tyg.: +2,02 kg, +1,51 cm), co wskazuje na przewagę dapagliflozyny w kontekście tych parametrów (brak możliwości określenia istotności statystycznej dla obwodu talii). Dodatkowo, wykazano korzystny wpływ stosowania dapagliflozyny u chorych z nadciśnieniem tętniczym (redukcja SBP w grupie dapagliflozyny vs wzrost SBP w grupie insuliny glargine).

Dapagliflozyna i insulina glargine charakteryzowały się zbliżonym profilem bezpieczeństwa - nie wykazano istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania badania oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych. Podobnie, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania hipoglikemii oraz innych zdarzeń niepożądanych. W żadnym z analizowanych ramion nie raportowano zgonów. Ze względu na brak danych w ramieniu insuliny glargine porównanie częstości zakażeń układu moczowo-płciowego w ramach tej populacji jest ograniczone.

W oparciu o rekomendację AOTMiT dla insuliny glargine stosowanej w cukrzycy typu 1 i 2, leczenie insuliną glargine związane jest z większą skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu ze stosowaniem insuliny NPH - przyjęto, że wyższa skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny nad insuliną glargine wskazuje na przewagę również względem insuliny NPH oraz przewagę względem innych długo działających analogów insuliny.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, dapagliflozyna jako trzeci lek dodany do metforminy i pochodnej sulfonylomocznika w leczeniu cukrzycy typu 2 może być uznana za terapię o porównywalnej skuteczności w zakresie redukcji HbA_{1c} i FPG w stosunku do insulin bazowych (insuliny NPH, insuliny glargine) oraz udowodnionej większej skuteczności w kontekście redukcji masy ciała, przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko stosowania. Biorąc pod uwagę fakt, że jedyną możliwą formą porównania dapagliflozyny z insuliną po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika jest porównanie pośrednie, jakość dowodów oraz zbliżona charakterystyka populacji wskazują, że pomimo ograniczeń wnioskowanie może być wiarygodne.

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

Zgodnie z zasadami postępowania rejestracyjnego dla nowego leku, również w przypadku dapagliflozyny, Europejska Agencja ds. Leków (EMA) oraz amerykańska (FDA) szczególną uwagę zwróciły na profil bezpieczeństwa, w tym na częstość i stopień nasilenia infekcji układu moczowo-płciowego. Obie agencje uznały, że w populacji badanej, powyższe zdarzenia najczęściej nie były istotne klinicznie i były łatwe do opanowania, a odpowiednim postępowaniem zmniejszającym ich częstość jest zamieszczenie stosownych informacji na ulotce dla chorego i monitorowanie.^{29,30}

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

Stosowanie dapagliflozyny w trójlekowej terapii doustnej w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych chorych z określonym poziomem HbA_{1c} \geq 8% oraz przyniesie choremu korzyści w postaci prawidłowej kontroli glikemii, zmniejszenia ryzyka powikłań związanych z cukrzycą, co może wpłynąć na zmniejszenie długości i częstości hospitalizacji oraz poprawę jakości życia poprzez odroczenie insulinoaterapii lub odsunięcie w czasie jej intensyfikacji, a także zmniejszenie BMI i częstości występowania zdarzeń makro- i mikronaczyniowych. Zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz efekt renoprotekcyjny wykazano w dużym randomizowanym badaniu DECLARE TIMI-58 oraz w badaniach obserwacyjnych (CVD-REAL oraz Nystrom 2017). Pomimo heterogenicznych populacji, spójność uzyskanych wyników daje podstawy do oceny dapagliflozyny jako leku o korzyściach kardiologicznych - podobnie jak innych leków z tej grupy przez co można mówić o możliwym efekcie klasy.

W przypadku perspektywypłatnika należy zaznaczyć, że zmniejszenie ryzyka powikłań wpłynie na zmniejszenie kosztów leczenia (takich jak koszty opieki nad chorym w postaci kosztów hospitalizacji i wizyt specjalistycznych oraz koszty monitorowania poziomu glukozy we krwi), w tym kosztów odległych i pośrednich (m.in. związanych ze zwolnieniami lekarskimi, rentami, przedwczesnymi emeryturami, opieką sprawowaną nad chorymi przez bliskich oraz utratą produktywności z powodu przedwczesnego zgonu lub niezdolności do pracy). Co więcej, należy podkreślić wygodną i niebudzącą obaw drogę podania leku, tj. drogę doustną (dapagliflozyna ma postać tabletek powlekanych).

Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, rekomendowanej przez autorów wytycznych klinicznych (w tym Polskie Towarzystwo Diabetologiczne) i agencje oceny technologii medycznych oraz refundowanej w większości krajów Unii Europejskiej.

Dostęp do terapii dapagliflozyną będzie stanowić istotną i oczekiwaną przez chorych alternatywę dla aktualnie dostępnego leczenia oraz umożliwi lekarzom indywidualizację i intensyfikację leczenia w zależności od cech pacjenta i celów terapeutycznych, co jest zgodne z najnowszymi polskimi zaleceniami leczenia cukrzycy (PTD 2018).

Ocena dapagliflozyny przez AOTMiT w leczeniu cukrzycy typu 2 była już dokonywana wcześniej,^{1,2} w tym zlecenie 240/2014 dotyczyło stosowania dapagliflozyny w 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 HbA_{1c} \geq 8% oraz z BMI \geq 30 kg/m² - tj. we wskazani zbliżonym do

rozpatrywanego w niniejszej analizie (w badaniach klinicznych włączonych do niniejszej *Analizy klinicznej* średnie BMI wyniosło > 30 kg/m²) i dotyczy porównania DAPA+MET+SU z INS+MET+SU.

- 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 - które nie jest przedmiotem tego wniosku refundacyjnego i nie jest rozpatrywane w niniejszej analizie

Nowy wniosek refundacyjny dla dapagliflozyny:

- dotyczy tylko wskazania, które nie będzie generować dodatkowych wydatków płatnika publicznego, gdyż dapagliflozyna ma tu zastępować podanie insuliny w momencie intensyfikacji leczenia po niepowodzeniu terapii metformina+ pochodne sulfonilomocznia;
- zawiera wyniki opublikowanego w postaci pełnotekstowej badania Matthaei 2015 oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika;
- Zawiera wnioski z opublikowanego w listopadzie 2018 badania randomizowanego w którym analizowano skuteczność dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 w odniesieniu do twardych punktów końcowych - badanie DECLARE-TIMI 58 (N=17 160). W badaniu DECLARE-TIMI 58 ze względu na mniej obciążoną kardiologicznie populację chorych nie wykazano redukcji ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego MACE, natomiast wykazano redukcji ryzyka wystąpienia złożonego punktu obejmującego hospitalizacje z powodu niewydolności serca i zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych o 17% (HR=0,83; p<0,05). Redukcja ryzyka wystąpienia tego punktu wynikała z redukcji hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 27%. Dodatkowo wykazano efekt nefroprotekcyjny w postaci redukcję ryzyka wystąpienia złożonego nerkowego punktu końcowego. Tym samym wyniki badania adresują uwagę co do braku oceny leku w ramach twardych punktów końcowych, podkreślać korzyści ze stosowanie leku przy dobrze rozpoznany profilu bezpieczeństwa; 3,4,5,6

W kontekście podobnych wniosków z badań dla innych leków z grupy inhibitorów SGLT2 może to świadczyć o potencjalnym efekcie klasy. W metaanalizie opublikowanej w Lancet w listopadzie 2018 r. na podstawie 3 randomizowanych badań dla leków z grupy inhibitorów SGLT2 oceniających twarde punkt końcowe (w tym na podstawie badania DECLARE-TIMI-58) wykazano szczególną korzyść w redukcji liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz efekt renoprotekcyjny, przy umiarowych korzyściach związanych z redukcją poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Słowa kluczowe

dapagliflozyna, cukrzyca typu 2, analiza kliniczna

Spis treści

Streszczenie	4
Słowa kluczowe	10
Spis treści	11
Skróty i akronimy	14
1 Cel przeglądu	16
2 Analiza problemu decyzyjnego	17
2.1 Uzasadnienie zakresu analizy	17
2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO	17
2.3 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne	18
2.4 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania	19
3 Metody	21
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	21
3.1.1 Kryteria włączenia.....	21
3.1.2 Kryteria wykluczenia.....	22
3.2 Źródła danych.....	22
3.3 Strategia wyszukiwania badań	23
3.4 Selekcja informacji.....	25
3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych.....	26
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	26
3.7 Analiza statystyczna.....	27
4 Wyniki przeglądu systematycznego	28
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych.....	28
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	29
4.2.1 Metodyka badań pierwotnych	31
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	34
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych .	35
4.2.4 Charakterystyka populacji.....	38
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych.....	41
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badań.....	41

4.3	Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych.....	44
5	Analiza kliniczna - ocena skuteczności	45
5.1	Terapia trójlekowa po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika - DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU.....	46
5.1.1	Zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA _{1c}).....	48
5.1.2	Odsetek chorych osiągających HbA _{1c} < 7,0%	49
5.1.3	Zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG).....	49
5.1.4	Zmiana masy ciała	50
5.1.5	Zmiana obwodu talii	50
5.1.6	Zmiana ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP)	51
6	Analiza kliniczna - ocena bezpieczeństwa	52
6.1	Terapia trójlekowa po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika - DAPA + MET + SU vs GLA + MET + SU	54
6.1.1	24 tygodnie leczenia dapagliflozyną	59
6.1.2	52 tygodnie leczenia dapagliflozyną	63
7	Analiza skuteczności praktycznej.....	66
7.1	Dodatkowe dowody w ramach skuteczności praktycznej - DAPA + OAD	66
7.1.1	Ocena twardych punktów końcowych.....	66
7.1.2	Ocena pozostałych punktów końcowych	72
8	Dodatkowe dowody naukowe.....	77
9	Ograniczenia.....	81
10	Dyskusja.....	83
11	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....	94
12	Wnioski	96
13	Aneks.....	99
13.1	Arkusz oceny badania wg Jadad.....	99
13.2	Arkusz oceny badania wg Cochrane.....	99
13.3	Metoda Buchera.....	101
13.4	Spis badań włączonych do przeglądu	101
13.5	Spis badań wykluczonych z przeglądu	104
13.6	Krytyczna ocena badań pierwotnych.....	109

13.7	Strategia i wyniki wyszukiwania badań - porównanie pośrednie.....	111
13.8	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	115
13.9	Opinia ██████████	117
Spis tabel.....		121
Spis rycin		123
Piśmiennictwo		124

Skróty i akronimy

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

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

1 Cel przeglądu

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (Forziga®, ██████████) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat: w trójlekowej terapii doustnej; w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z wyłączeniem insuliny, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% w okresie 6 miesięcy w porównaniu z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.⁷ Ograniczenie to ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści ze stosowania dapagliflozyny, w tym chorym z otyłością. Jednocześnie może służyć zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego.

Wybór komparatorów podyktowany był światowymi i polskimi wytycznymi klinicznymi, rekomendacjami refundacyjnymi, obecną praktyką kliniczną oraz aktualnym statusem finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w leczeniu cukrzycy typu 2 w Polsce. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.⁸

Dodatkowo wybór komparatora potwierdził ██████████, który wskazał, że we wnioskowanym wskazaniu terapią stosowaną w obecnej praktyce klinicznej, najtańszą i najskuteczniejszą jest terapia insulina bazalna+metformina+pochodna sulfonilomocznika (INS+MET+SU) - patrz 13.9 ██████████).

2 Analiza problemu decyzyjnego

2.1 Uzasadnienie zakresu analizy

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie.^B

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.^{9,10} Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce przedstawiono w rozdz. 4 *Analizy problemu decyzyjnego*.^B

2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO

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

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli chorzy w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2 poniewodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z wyłączeniem insuliny, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ w okresie 6 miesięcy
interwencja (I)	dapagliflozyna (Forxiga®, ██████████), jako: składnik trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika - po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika
komparator (C)	insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika - w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika
efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności, m.in.: <ul style="list-style-type: none">• zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c),• odsetek chorych osiągających HbA1c $< 7,0\%$,• zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG),• zmiana masy ciała,• zmiana obwodu talii,• zmiana ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP). ocena bezpieczeństwa, m.in.: <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane ogółem,• epizody hipoglikemii,• zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 2\%$ w którymkolwiek ramieniu badania.

2.3 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne

Cukrzyca to pierwsza niezakaźna choroba uznana przez ONZ za epidemię XXI wieku. Najnowsze dane Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej pokazują, że już 382 mln osób na świecie choruje na cukrzycę (8,3% populacji dorosłych). Szacuje się, że w 2035 roku liczba chorych sięgnie 592 milionów (10,1% populacji dorosłych).¹¹

Cukrzyca typu 2 stanowi 85% wszystkich przypadków choroby w populacji białej (kaukaska grupa etniczna) na świecie, a w innych grupach etnicznych dochodzi nawet do 95%. W większości krajów uprzemysłowionych obserwuje się alarmujący wzrost zachorowań na cukrzycę typu 2. Z raportu Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) oraz Międzynarodowej Federacji Cukrzycy (IDF) wynika, że obecnie na świecie na cukrzycę choruje ponad 194 mln ludzi, a według szacunków WHO w 2025 roku liczba chorych może przekroczyć 300 mln.¹²

Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) cukrzyca należy do chorób społecznych (chorobowość przekracza 1% i wciąż wzrasta). Chorobowość zwiększa się we wszystkich grupach wiekowych. Zjawisko to odzwierciedla tendencję do rozpoznawania choroby w coraz młodszym wieku. Cukrzyca znana stanowi tylko 50-60% przypadków, pozostałe 40-50% to cukrzyca nieznana (nierozpoznana).¹³

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

Powyższe szacunki nie pokrywają się z danymi NFZ, co może wynikać z historycznego niedoszacowania danych epidemiologicznych.

Najbardziej wiarygodne dane w odniesieniu do liczby chorych z cukrzycą typu 2 w latach 2015-2017, tj. dane Narodowego Funduszu Zdrowia, podano w analizach weryfikacyjnych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dla liraglutynu (Nr: OT.4350.12.2017) oraz dulaglutynu (Nr: OT.4350.11.2017). Według najbardziej aktualnych publicznie dostępnych danych NFZ z lat 2015-2017, w 2016 roku populacja pacjentów z cukrzycą typu 2 wynosiła 2,0 mln chorych (patrz poniższa tabela).

Tab. 2. Liczebność populacji w nioskowej w danych NFZ za lata 2015-2017.^{14,15}

Liczba pacjentów w wieku powyżej 18 r. z wg rozpoznania ICD-10;	Rok		
	2015	2016	2017 (pierwsza połowa)
E11 - Cukrzyca insulinoniezależna	1 899 994	1 956 594	1 648 867

2.4 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Obecnie w Polsce w wykazie leków refundowanych znajduje się sześć grup limitowych obejmujących leki stosowane w leczeniu cukrzycy:

Tab. 3. Refundowane substancje czynne w cukrzycy typu 2.¹⁶

Grupa limitowa	Substancje czynne w ramach grupy
14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	<ul style="list-style-type: none"> • Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum • Insulini injectio neutralis • Insulinum aspartum • Insulinum glulisinum • Insulinum humanum • Insulinum isophanum • Insulinum lisprum • Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis • Insulinum lisprum, injectio neutralis
14.3, Hormony trzustki - długo działające analogi insuliny	<ul style="list-style-type: none"> • Insulinum detemirum • Insulinum glargine
15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	<ul style="list-style-type: none"> • Metformini hydrochloridum • Metforminum
16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	<ul style="list-style-type: none"> • Gliclazidum • Glimepiridum • Glipizidum
17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza,	<ul style="list-style-type: none"> • Acarbosum
85.0, Hormony trzustki - glukagon	<ul style="list-style-type: none"> • Glucagonum

Dodatkowo, zarejestrowane w Polsce (ale nierefundowane) są leki z grupy agonistów receptora GLP-1 (liraglutyd, dulaglutyd, eksenatyd), inhibitory SGLT-2 (preparaty dapagliflozyny, kanagliflozyny lub empagliflozyny), inhibitory DPP-4 (preparaty sitagliptyny, wildagliptyny, saksagliptyny oraz linagliptyny), glinidów (pochodnych metyglinidu i fenyloalaniny) - repaglinid oraz pochodna sulfonilomocznika - glikwidon. W 2010 roku wycofano z rynku w Europie rozyglitazon - lek będący przedstawicielem glitazonów (pochodne tiazolidynidionu). Obecnie w Polsce dostępny jest (ale nierefundowany) jedyny przedstawiciel pochodnych tiazolidynidionu - pioglitazon.

Dapagliflozyna (Forxiga®) nie znajduje się w wykazie leków refundowanych i nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych.

3 Metody

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań, w których porównywano dapagliflozynę z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika - w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, w leczeniu dorosłych chorych w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2.

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

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja (P):

- dorośli chorzy w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2:
 - nieskutecznie leczeni metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Interwencja (I):

- dapagliflozyna w dawce 10 mg/d, zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego,⁷ jako:
 - składnik trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika - po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.

Komparatory (C):

- insulina bazowa (insulina NPH lub insulina długodziałająca) w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika - w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.

Punkty końcowe (O):

- zgodnie z Tab. 1 w rozdz. 2.2.

Rodzaj badań (S):

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

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

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

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

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

Do przeglądu badań efektywności praktycznej włączono badania, w których oceniano skuteczność dapagliflozyny w populacji chorych z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczonych metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

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

3.2 Źródła danych

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

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 24 października 2018 r.,
- EMBASE (*Biomedical Answers*) z datą odcięcia 24 października 2018 r.,
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 24 października 2018 r.,

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

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

W procesie wyszukiwania wykorzystano również z:

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

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

3.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 24 października 2018 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: tabele 7-10, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*), *The Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

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

Wykorzystano filtr nakierowany na wyszukiwanie badań RCT pochodzący z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011).¹⁷ W przypadku bazy MEDLINE (PubMed) dodatkowo zastosowano filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych, głównie przeglądów systematycznych i metaanaliz, dostępny na stronie internetowej *U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health*¹⁸, natomiast w przypadku bazy EMBASE zastosowano filtr pochodzący ze strony internetowej *Clinical Evidence (BMJ)*¹⁹. Wyszukiwanie w bazie *the Cochrane Library* przeprowadzono bez specyficznych filtrów.

Dodatkowo, w celu wyszukania badań umożliwiających porównanie pośrednie dapagliflozyny z insuliną, w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, w bazach danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*) i *The Cochrane Library* zastosowano strategie przedstawione w rozdziale 13.7.

Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 24.10.2018 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Diabetes Mellitus, Type 2 [mh]	117 510
#2	"type 2 diabetes mellitus"[tw] OR "diabetes mellitus, type 2"[tw]	130 379
#3	#1 OR #2	130 563
#4	"2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol" [nm]	429
#5	dapagliflozin [tw]	703
#6	forxiga [tw] OR farxiga [tw]	28
#7	#4 OR #5 OR #6	791
#8	metformin[mh]	11 415
#9	metformin[tw]	18 502
#10	#8 OR #9	18 502
#11	Sulfonylurea Compounds[mh]	18 552
#12	sulfonylurea[tw]	9 685
#13	#11 OR #12	21 336
#14	#3 AND #7 AND #10 AND #13	35

Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy EMBASE (Biomedical Answers); dane na dzień 24.10.2018 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp	224 154
#2	'diabetes mellitus, type 2' or 'type 2 diabetes mellitus'	60 016
#3	#1 OR #2	230 904
#4	'dapagliflozin'/exp	2 303
#5	'dapagliflozin'	2 436
#6	forxiga:ab,ti OR farxiga:ab,ti or xigduo:ab,ti	49
#7	#4 OR #5 OR #6	2 439
#8	'metformin'/exp	54 756
#9	metformin:ab,ti	29 226
#10	#8 OR #9	56 585
#11	'sulfonylurea'/exp	13 592
#12	sulfonylurea:ab,ti	7 410
#13	#11 OR #12	17 625
#14	#3 AND #7 AND #10 AND #13	321

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

3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych

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

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali Jadad i Cochrane – opis skal – aneks 13.1, 13.2.²⁰

Dodatkowo prace oceniano pod kątem:

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

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawia Tab. 9 w rozdziale 4.2.2.

W aneksie 13.6 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań pierwotnych.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania ([REDACTED]), a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza ([REDACTED]) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

3.7 Analiza statystyczna

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

Domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*). Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 2016. Metaanalizy oraz wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.2.5.²¹

W celu porównania pośredniego dapagliflozyny z insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika wykorzystano metodę Buchera (patrz aneks 13.3).²²

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE oraz *the Cochrane Library* z datą odcięcia 24 października 2018 r.

Do dnia 24 października 2018 r. zidentyfikowano 28 przeglądów systematycznych ze sprecyzowanym pytaniem klinicznym, wyszukiwaniem przeprowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego, tj. oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2.

Ostatecznie do analizy nie włączono żadnych opracowań wtórnych, ponieważ wszystkie nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu, tj. ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa dapagliflozyny w populacji chorych z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczonych metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika w porównaniu bezpośrednim lub pośrednim z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Głównym powodem odrzucenia był brak analizy danych dla specyficzniej zdefiniowanej populacji chorych. Należy jednak podkreślić, iż w zidentyfikowanych badaniach (28 publikacji, patrz aneks 13.5), w których zostały przedstawione wyniki dla dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu z placebo konsekwentnie wykazano skuteczność DAPA pod względem redukcji HbA_{1c}, masy ciała, skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP) i poziomu glukozy na czczo (FPG).

Wyniki metaanaliz przeprowadzonych w badaniach wtórnych wskazują, że stosowanie inhibitorów SGLT-2, w tym dapagliflozyny, zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej, zapewnia dobrą kontrolę glikemii, powodując znaczną redukcję HbA_{1c} i FPG względem wartości początkowych. Wyniki badań wskazują na korzystny wpływ tej grupy leków u chorych z otyłością oraz nadciśnieniem, zapewniając istotną redukcję masy ciała, SBP i DBP w porównaniu do wartości początkowych.

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

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W procesie wyszukiwania badań korzystano z programu EndNote. Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano 11 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM²³/PRISMA,²⁴ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono na Ryc. 1.

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

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

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań włączonych do porównania pośredniego przedstawiono w aneksie 13.7.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego zakwalifikowano 2 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny:

- 1) w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika - badanie Matthaei 2015: DAPA + MET + SU vs PLA + MET + SU (2 publikacje do badania Matthaei 2015),

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

Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny przedstawiono także w oparciu o 2 pełne raporty z badań klinicznych (wyniki badania podstawowego i przedłużonej obserwacji) dostarczone przez Wnioskodawcę oraz 8 odnalezionych abstraktów konferencyjnych.

Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 4.1.

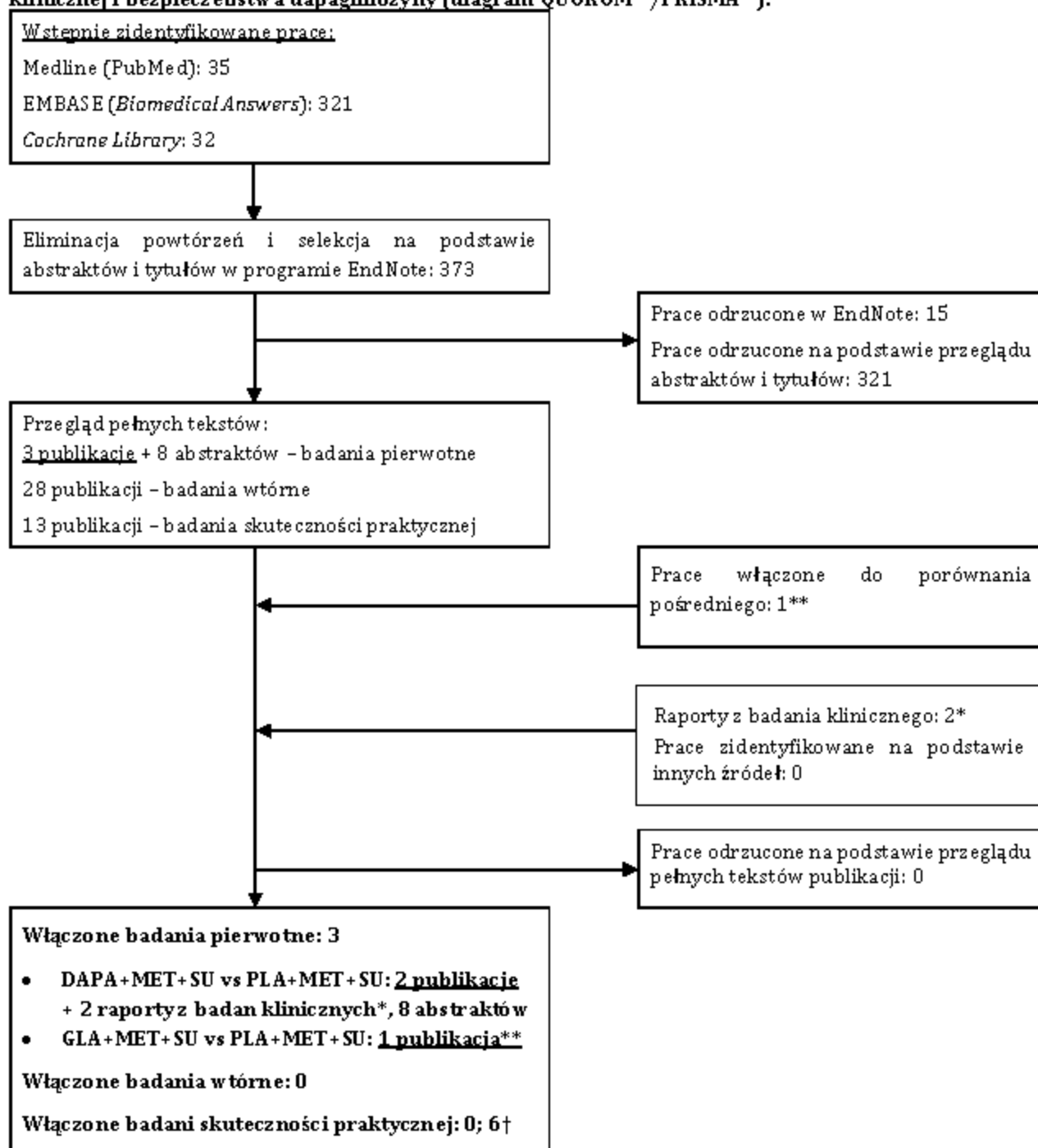
Wyniki wyszukiwania badań dotyczących efektywności praktycznej dapagliflozyny przedstawiono w rozdz. 7.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 13.4.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.5.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dapagliflozyny (diagram QUOROM²³/PRISMA²⁴).



* wykorzystano pełne raporty z badań klinicznych (wyniki badania podstawowego i przedłużonej obserwacji) dostarczone przez Wnioskodawcę † badania włączone w ramach dodatkowych dowodów naukowych skuteczności praktycznej.

** schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań włączonych do porównania pośredniego przedstawiono w aneksie 13.7.

4.2.1 Metodyka badań pierwotnych

Do przeglądu włączono 2 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny:

- 1) badanie Matthaiei 2015: DAPA + MET + SU vs PLA + MET + SU;
- 2) badanie LEAD-5: GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU).

Badanie Matthaiei 2015 (2 publikacje), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2, było badaniem randomizowanym i zostało przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Jedynie badanie LEAD-5, włączone do analizy pośredniej, zostało przeprowadzone bez zaślepienia w ramieniu insuliny glargine.

Wszystkie badania miały charakter wieloośrodkowy i międzynarodowy.

Populację we wszystkich badaniach stanowili chorzy z cukrzycą typu 2. W badaniach Matthaiei 2015 i LEAD-5 skuteczność i bezpieczeństwo terapii oceniano u chorych po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.

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

Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji mITT (ang. *modified intention-to-treat*). W badaniach Matthaiei 2015 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 badaniu LEAD-5 skuteczność i bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

W badaniach Matthaiei 2015 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).

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

Tab. 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – badania randomizowane.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (N)
Terapia skojarzona po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika							
Matthaei 2015 (2 publikacje)	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy IIIb z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	46 ośrodków w 6 krajach (w tym w Polsce)	219##	24/52 tygodnie*	chorzy z T2DM, nieskutecznie leczeni metforminą i pochodną sulfonilomocznika	<ul style="list-style-type: none"> • DAPA 10 mg/d + MET + SU, n=109 • PLA + MET + SU, n=109
LEAD-5 (1 publikacja)	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby**	równoległe	107 ośrodków w 17 krajach	581	26 tygodni#	chorzy z T2DM, nieskutecznie leczeni metforminą i pochodną sulfonilomocznika	<ul style="list-style-type: none"> • liraglutyd 1,8 mg/d + MET 1g/2xd + glimepiryd 4 mg/d, n=232 • 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

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 przeciw cukrzycowe (ang. *oral anti-diabetic drugs*);

* do 3 tygodni okresu kwalifikacji, 8 tygodni podawania placebo, 24 tygodnie leczenia, 28 tygodni obserwacji po zakończeniu leczenia (przełużona 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.

Tab. 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – c.d.

Badanie	Szczegóły protokołu	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
Matthaei 2015	tak	opisane	badanie sponsorowane przez AstraZeneca	mITT *	H: <i>superiority</i>	tak
LEAD-5	tak	opisane	badanie sponsorowane przez Novo Nordisk A/S.	mITT **	H: <i>brak opisu (superiority i non-inferiority)</i> #	tak

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

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

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

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

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.²⁰ oraz zgodnie ze skalą Cochrane. Oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badanie Matthaei 2015 charakteryzowało się wysoką jakością (5 pkt w skali Jadad; niskie ryzyko błędu systematycznego zgodnie ze skalą Cochrane).

Badanie LEAD-5 charakteryzowało się umiarkowanie wysoką jakością. Było to badanie przeprowadzone bez zaślepienia w ramieniu insuliny glargine oraz metodą podwójnie ślepej próby dla grup liraglutylu i placebo (3,5 pkt w skali Jadad; nieznane ryzyko błędu systematycznego zgodnie ze skalą Cochrane).

Zestawienie oceny jakości badań wg Jadad i Cochrane przedstawia poniższa tabela.

Tab. 9. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
Matthaei 2015	2**	2	1	5	IIA
LEAD-5	2†	0/2*	1	3/5*	IIA

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

** randomizacja przeprowadzona centralnie na podstawie generowanego komputerowo harmonogramu losowego.

† randomizacja blokowa stratyfikowana.

Tab. 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
Matthaei 2015	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie
LEAD-5	niskie	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	nieznane

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych

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

Tab. 11. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych – badania pierwotne.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Matthaei 2015	<ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 2 kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18 lat (górną granicą wieku na podstawie lokalnych ograniczeń stosowania metforminy) stała dawka leczenia skojarzonego metforminą ≥ 1500 mg/d i maksymalną tolerowaną dawką (co najmniej połowa dawki maksymalnej) pochodnej sulfonilomocznika przez co najmniej 8 tygodni przed włączeniem do badania HbA_{1c}: 7,7-11% (w czasie włączenia do badania), 7-10,5% (w czasie randomizacji) dla kobiet: kobiety nie będące w wieku rozrodczym lub kobiety w wieku rozrodczym stosujące właściwą metodę antykoncepcji i z negatywnym testem ciążyowym wykonanym w ciągu 72 godzin przed rozpoczęciem badania i przed każdą wizytą 	<ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 1 kwasica ketonowa w wywiadzie objawy nieodpowiednio kontrolowanej cukrzycy; wskaźnik masy ciała BMI ≥ 45 kg/m² choroby układu krążenia: ostry zespół wieńcowy, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub zawodu mięśnia sercowego, udar lub przemijający atak niedokrwienny, lub rewaskularyzacja wieńcowa w ciągu 2 miesięcy przed włączeniem do badania, zastoinowa niewydolność serca, SBP ≥ 170 mmHg i/lub DBP ≥ 110 mmHg stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl (133 mmol/l) u mężczyzn i $\geq 1,4$ mg/dl (124 mmol/l) u kobiet ciężka niewydolność wątroby lub klinicznie istotne zaburzenia czynności wątroby (poziom aminotransferazy asparaginianowej i/lub poziom aminotransferazy alaninowej > 3 razy powyżej górnej granicy normy) stężenie kinazy kreatynowej ≥ 3 razy powyżej górnej granicy normy ciąża lub karmienie piersią
LEAD-5	<ul style="list-style-type: none"> wiek: 18-80 lat cukrzyca typu 2 leczona OAD przez co najmniej 3 miesiące BMI ≤ 45 kg/m² 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</i> 	<ul style="list-style-type: none"> insulinoiterapia 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

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<i>glucose</i>): 7,5-12,8 mmol/l	<ul style="list-style-type: none">• nadciśnienie ($\geq 180/100$ mmHg)• choroba nowotworowa• nawracająca hipoglikemia lub nieświadomość hipoglikemii• obecność przeciwciał dla antygenów wirusa HBV lub HCV• ciąża

OADs - doustne leki przeciw cukrzycowe (ang. *oral antidiabetic drugs*); HbA_{1c} - hemoglobina glikowana (ang. *glycated hemoglobin*); SBP - ciśnienie tętnicze skurczowe (ang. *systolic blood pressure*); DBP - ciśnienie tętnicze rozkurczowe (ang. *diastolic blood pressure*); BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); HBV - wirus zapalenia wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus*); HCV - wirus zapalenia wątroby typu C (ang. *hepatitis C virus*).

4.2.4 Charakterystyka populacji

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

Do badań uwzględnionych w analizie włączono dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (Matthaei 2015, LEAD-5).

Średni wiek chorych w badaniu Matthaei 2015 to 61,1 lata. Wartość HbA_{1c} u chorych włączonych do badania wynosiła 8,6%. Wyjściowa charakterystyka chorych we wszystkich włączonych badaniach odpowiada zatem charakterystyce populacji wnioskowanej, tj. HbA_{1c} ≥ 8%.

Charakterystyki pacjentów włączonych do badań Matthaei 2015 i LEAD-5 (badania włączone do porównania pośredniego DAPA i GLA) były zbliżone.

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

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 12. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych, cz. 1.

Badanie	Liczebność populacji, N	Wiek, średnia [SD], lata	Mężczyźni, n (%)	Rasa biała, n (%)	Rasa czarna/Afroamerykanie, n (%)	Rasa azjatycka, n (%)	Inna rasa, n (%)	Masa ciała, kg, średnia [SD]	BMI, kg/m ² , średnia [SD]	Obwód talii, cm, średnia [SD]
Terapia trójlekowa po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika										
Matthaei 2015										
DAPA + MET + SU	108	61,1 (9,65)	46 (42,6)	104 (96,3)	0 (0,0)	3 (2,8)	1 (0,9)	88,6 (17,6)	31,9 (4,8)	106,6 (11,8)
PLA + MET + SU	108	60,9 (9,24)	60 (55,6)	102 (94,4)	1 (0,9)	4 (3,7)	1 (0,9)	90,1 (16,2)	32,0 (4,6)	108,8 (13,2)
LEAD-5										
GLA + MET + SU	232	57,5 (10,5)	139 (60)	bd	bd	bd	bd	85,0 (17,9)	30,3 (5,3)	bd
PLA + MET + SU	114	57,5 (9,6)	56 (49)	bd	bd	bd	bd	85,7 (16,7)	31,3 (5,0)	bd

BMI - w skądźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*).

Tab. 13. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych – cz. 2.

Badanie	Liczba populacji, N	Czas trwania cukrzycy, lata, średnia (SD)	HbA _{1c} %, średnia (SD)	HbA _{1c} < 7%, n (%)	HbA _{1c} < 8%, n (%)	HbA _{1c} ≥ 8% i < 9%, n (%)	HbA _{1c} ≥ 9%, n (%)	FPG, mg/dl, średnia (SD)	PPG, mmol/l, średnia (SD)
Terapia trójlekowa po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika									
Matthaei 2015									
DAPA+ MET + SU	108	9,3 (6,5)	8,1 (0,9)	bd	49 (45,4)	41 (38,0)	18 (16,7)	167,4 (43,3)	bd
PLA + MET + SU	108	9,6 (6,2)	8,2 (0,9)	bd	42 (38,9)	46 (42,6)	20 (18,5)	180,2 (43,1)	bd
LEAD-5									
GLA + MET + SU	232	9,7 (6,4)	8,2 (0,9)	bd	bd	bd	bd	9,1 (2,0)	bd
PLA + MET + SU	114	9,4 (6,2)	8,3 (0,9)	bd	bd	bd	bd	9,4 (2,0)	bd

HbA_{1c} - hemoglobina glikowana (ang. *glycated hemoglobin*); FPG - poziom glukozy na czczo (ang. *fasting plasma glucose*); PPG - poziom glukozy po posiłku (ang. *postprandial glucose*).

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

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

Tab. 14. Zestawienie punktów końcowych.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Matthaei 2015	<ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA_{1c} od wartości początkowej do uzyskanej w 24 tygodniu 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG) po 8 i 24 tygodniach zmiana masy ciała odsetek chorych osiągających HbA_{1c} <7,0% zmiana skurczowego ciśnienia krwi po 8 i 24 tygodniach zmiana HbA_{1c} u chorych z początkową wartością ≥8% lub ≥9% zmiana ciśnienia krwi zmiana stężenia lipidów, insuliny, proinsuliny i C-peptydu zmiana obwodu talii jakość życia bezpieczeństwo
LEAD-5	<ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA_{1c} od wartości początkowej do uzyskanej w 26 tygodniu. 	<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

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badań

Wszystkie badania włączone do analizy ukończyło ponad 50% chorych.

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

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

Przyczyny wykluczenia chorych z badań zestawiono w poniższej tabeli.

Tab. 15. Chorzy, którzy nie ukończyli badania, n (%).

Okr es, tyg.	Badanie, grupa	N	Nieprawidłowe włączenie do badania	Niespełnienie kryteriów badania	Wycofani ezgody	Utrata z obserwacji	Odstępstwa od protokołu	Brak skuteczności	Zdarzenia niepożądane	Powody związane z bezpieczeństwem	Powody administracyjne w UK	Inne przyczyny	Odsetek chorych, którzy ukończyli badanie
Matthaei 2015													
24	DAPA+MET+SU	109	3 (2,8)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	101 (92,7)
	PLA+MET+SU	109	2 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,8)	101 (92,7)
52	DAPA+MET+SU	109	3 (2,8)	2 (1,8)	2 (1,8)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,7)**	95 (87,2)
	PLA+MET+SU	109	3 (2,8)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (6,4)**	95 (87,2)
LEAD-5													
26	GLA+MET+SU	232*	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (2)	0 (0)	5 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (<1)	219 (94)
	PLA+MET+SU	114*	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	96 (84)

* populacja chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku;

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

** 1 pacjent w grupie DAPA+MET+SU i 2 pacjentów w grupie PLA+MET+SU nie kontynuowało badania po zakończeniu 24-tygodniowego okresu.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku chorych, którzy ukończyli badanie podczas stosowania dapagliflozyny przez 52 tyg. oraz insuliny glargine przez 26 tyg., natomiast w przypadku stosowania dapagliflozyny przez 24 tyg. wykazano trend w kierunku mniejszej częstości ukończenia badania w porównaniu do insuliny glargine, jednak wynik RD nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (RR=0,89 [95%CI: 0,80; 0,9996], $p < 0,05$, RD=-0,10 [95% CI: -0,22; 0,02], $p = ns$).

Tab. 16. DAPA vs GLA w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU – odsetek chorych, którzy ukończyli badanie.

Okres, tyg.	Interwencja	N	n (%)	DAPA/GLA vs PLA RR [95% CI] RD [95% CI]	DAPA vs GLA RR [95% CI] RD [95% CI]
24	DAPA	109	101 (92,7)	1,00 [0,93; 1,08]	0,89 [0,80; 0,9996]
	PLA	109	101 (92,7)	0,00 [-0,07; 0,07]	-0,10 [-0,20; 0,003]
52	DAPA	109	95 (87,2)	1,00 [0,90; 1,11]	0,89 [0,78; 1,02]
	PLA	109	95 (87,2)	0,00 [-0,09; 0,09]	-0,10 [-0,22; 0,02]
26	GLA	232	219 (94)	1,12 [1,03; 1,22]	X
	PLA	114	96 (84)	0,10 [0,03; 0,18]	

4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych

W wyniku przeszukiwania rejestrów clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu nie odnaleziono badań randomizowanych zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny w populacji chorych z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczonych metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika w porównaniu bezpośrednim z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

5 Analiza kliniczna – ocena skuteczności

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

Ze względu na ograniczone możliwości bezpośredniego porównania dapagliflozyny z insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (brak opublikowanych badań bezpośrednich porównujących obie terapie), w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego na podstawie badań Matthaiei 2015 (DAPA + MET + SU vs PLA + MET + SU) i LEAD-5 (GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU), zgodnie z poniższym schematem.

Ryc. 2. Schemat porównania pośredniego dapagliflozyny z insuliną glarginę w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET + SU.



W celu porównania pośredniego dapagliflozyny z insuliną wykorzystano metodę Buchera²² (patrz aneks 13.3).

W analizie skuteczności uwzględniono następujące punkty końcowe:

- zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c),
- odsetek chorych osiągających HbA1c < 7,0%,
- zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG),
- zmiana masy ciała,
- zmiana obwodu talii,
- zmiana ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP).

Analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji mITT (ang. *modified intention-to-treat*) - w badaniach Matthaiei 2015 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, natomiast w badaniu LEAD-5 skuteczność oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

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

- Matthaiei 2015 - 2 publikacje pełnotekstowe, 2 raporty z badań klinicznych dostarczone przez Wnioskodawcę oraz 8 abstraktów konferencyjnych;
- LEAD-5 - 1 publikacja pełnotekstowa.

W odniesieniu do wyników skuteczności w ramieniu dapagliflozyny w analizie wzięto pod uwagę dane liczbowe pochodzące z raportów z badań klinicznych dostarczonych przez Wnioskodawcę, ponieważ charakteryzowały się większą dokładnością numeryczną.

Przyjęte podejście powoduje, że prezentowane dane są spójne z wynikami prezentowanymi w raporcie dla dapagliflozyny, który został pozytywnie zweryfikowany przez analityków AOTMiT w 2014 r.

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

W praktyce klinicznej w Polsce po nieskuteczności leczenia metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika kolejny etap leczenia stanowi dołączenie insuliny. Ze względu na ograniczone możliwości bezpośredniego porównania dapagliflozyny z insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (brak opublikowanych badań bezpośrednich porównujących obie terapie), w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego na podstawie badań Matthaiei 2015 (DAPA + MET + SU vs PLA + MET + SU) i LEAD-5 (GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU) - patrz Ryc. 2.

W wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa oraz na podstawie danych dostarczonych przez Wnioskodawcę, zidentyfikowano 1 badanie RCT (2 publikacje pełnotekstowe) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2. Metodologię (rozdz. 4.2) oraz wyniki (patrz poniżej) badania Matthaiei 2015 przedstawiono także w oparciu o pełne raporty z badań klinicznych (wyniki badania podstawowego [24 tyg.] i przedłużonej obserwacji [52 tyg.]) dostarczone przez Wnioskodawcę oraz 8 abstraktów konferencyjnych.

W badaniu Matthaiei 2015 wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu z placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w zakresie lepszej kontroli glikemii (HbA1c, FPG), redukcji masy ciała i obwodu talii, jak również obniżenia ciśnienia krwi (SBP).

Stosowanie dapagliflozyny w porównaniu z placebo po nieskuteczności metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika powodowało istotnie statystycznie większą redukcję HbA1c (WMD_{24 tyg.} = -0,69% [95% CI: -0,89; -0,49], p < 0,0001; WMD_{52 tyg.} = -0,74% [95% CI: -1,01; -0,46], p < 0,0001), FPG (WMD_{24 tyg.} = -1,86 mmol/l [95% CI: -2,39; -1,32], p < 0,0001; WMD_{52 tyg.} = -2,18 mmol/l [95% CI: -2,83; -1,53], p < 0,0001), masy ciała (WMD_{24 tyg.} = -2,07 kg [95% CI: -2,79; -1,35], p < 0,0001; WMD_{52 tyg.} = -1,98 kg [95% CI: -3,07; -0,88], p = 0,0004), obwodu talii (WMD_{24 tyg.} = -1,59 cm [95% CI: -2,69; -0,49], p = 0,0047) i SBP

(WMD_{24 tyg.} = -3,76 mmHg [95% CI: -7,05; -0,48], p=0,0250) względem wartości początkowych. Stosowanie dapagliflozyny przez 52 tyg. powodowało większą redukcję obwodu talii chorych w porównaniu z placebo (WMD = -1,53 cm), jednak ze względu na brak danych dotyczących parametrów zmienności nie było możliwe określenie istotności statystycznej wyniku. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie redukcji SBP po 52 tygodniach obserwacji.

Tab. 17. Ocena skuteczności DAPA+MET+SU vs PLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET+SU.

Punkt końcowy	Okres, tyg.	Interwencja	N	Średnia (SD)	WMD [95% CI]
zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c, %) względem wartości początkowej	24	DAPA PLA	100 93	-0,86 (0,71) -0,17 (0,74)	-0,69 [-0,89; -0,49] p<0,0001
	52	DAPA PLA	84 48	-0,81 (0,79) -0,08 (0,78)	-0,74 [-1,01; -0,46] p<0,0001
zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG, mmol/l) względem wartości początkowej	24	DAPA PLA	108 107	-1,90 (1,96) -0,04 (1,95)	-1,86 [-2,39; -1,32] p<0,0001
	52	DAPA PLA	83 48	-1,53 (1,86) 0,64 (1,80)	-2,18 [-2,83; -1,53] p<0,0001
zmiana masy ciała (kg) względem wartości początkowej	24	DAPA PLA	108 108	-2,65 (2,70) -0,58 (2,70)	-2,07 [-2,79; -1,35] p<0,0001
	52	DAPA PLA	86 48	-2,93 (3,36) -0,96 (2,93)	-1,98 [-3,07; -0,88] p=0,0004
zmiana obwodu talii (cm) względem wartości początkowej	24	DAPA PLA	104 104	-1,99 (4,01) -0,40 (4,06)	-1,59 [-2,69; -0,49] p=0,0047
	52	DAPA PLA	bd bd	-2,71 (bd) -1,18 (bd)	-1,53 [bd]
zmiana ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP, mmHg) względem wartości początkowej	8	DAPA* PLA*	105 105	-4,04 (12,13) -0,27 (12,13)	-3,76 [-7,05; -0,48] p=0,0250
	52	DAPA PLA	85 45	-1,0 (12,23) 1,1 (11,64)	-2,2 [-6,4; 2,1] p=ns

Odsetek chorych osiągających HbA1c < 7,0% był istotnie statystycznie większy w grupie dapagliflozyny w porównaniu z placebo zarówno po 24 tyg. obserwacji (RR=3,27 [95% CI: 1,76; 6,09], p=0,0002, RD=0,23 [95% CI: 0,13; 0,34], p<0,0001, NNT_{24 tyg.}=5 [95% CI: 3; 8]), jak i po 52 tyg. obserwacji (RR=2,42 [95% CI: 1,30; 4,48], p=0,005, RD=0,16 [95% CI: 0,05; 0,26], p=0,003, NNT_{52 tyg.}=7 [95% CI: 4; 19]).

Tab. 18. Ocena skuteczności DAPA+MET+SU vs PLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET+SU – odsetek chorych o osiągających HbA_{1c} < 7,0%.

Okres, tyg.	Interwencja	N	n (%)	RR [95% CI] RD [95% CI]	NNT [95% CI]
24	DAPA	108	36 (31,8)	3,27 [1,76; 6,09], p=0,0002 0,23 [0,13; 0,34], p<0,0001	5 [3; 8]
	PLA	108	11 (11,1)		
52	DAPA	108	29 (27,3)	2,42 [1,30; 4,48], p=0,005 0,16 [0,05; 0,26], p=0,003	7 [4; 19]
	PLA	108	12 (11,3)		

Poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla punktów końcowych raportowanych zarówno w ramieniu DAPA + MET + SU, jak i GLA + MET + SU. Okres obserwacji w badaniu Matthaer 2015 (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.

W oparciu o rekomendację AOTMiT dla insuliny glargine stosowanej w cukrzycy typu 1 i 2, leczenie insuliną glargine związane jest z większą skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu ze stosowaniem insuliny NPH.²⁵ Stąd, przy ograniczeniach porównania pośredniego dapagliflozyny i insuliny NPH uznano, że takie porównanie nie podniesie wiarygodności analizy, a wyniki przedstawiono dla pośredniego porównania dapagliflozyny i insuliny glargine, jako leku co najmniej porównywalnego do insuliny NPH. Wyższość kliniczna dapagliflozyny nad insuliną glargine będzie wskazywać na dominację również względem insuliny NPH oraz dominację względem innych długo działających analogów insuliny.

5.1.1 Zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c})

Stosowanie insuliny przez 26 tyg. było związane z większą numeryczną redukcją poziomu HbA_{1c} względem wartości początkowej w porównaniu do stosowania dapagliflozyny przez 24 tyg. i 52 tyg, ale nie wykazano istotnych statystycznie różnic (odpowiednio: WMD=-0,16% [95% CI: -0,50; 0,18], p=ns i WMD=-0,11% [95% CI: -0,50; 0,28], p=ns).

Tab. 19. Ocena skuteczności DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU - zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}, %) względem wartości początkowej.

Okres, tyg.	Interwencja	N	Średnia (SD)	DAPA/GLA vs PLA WMD [95% CI]	DAPA vs GLA WMD [95% CI]
24	DAPA	100	-0,86 (0,71)	-0,69 [-0,89; -0,49]	-0,16 [-0,50; 0,18]
	PLA	93	-0,17 (0,74)		
52	DAPA	84	-0,81 (0,79)	-0,74 [-1,01; -0,46]	-0,11 [-0,50; 0,28]
	PLA	48	-0,08 (0,78)		

Okres, tyg.	Interwencja	N	Średnia (SD)	DAPA/GLA vs PLA WMD [95% CI]	DAPA vs GLA WMD [95% CI]
26	GLA	232*	-1,09 (1,371)	-0,85 [-1,13; -0,57]	X
	PLA	114*	-0,24 (1,174)		

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

5.1.2 Odsetek chorych osiągających HbA_{1c} < 7,0%

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku chorych osiągających HbA_{1c} < 7,0% podczas stosowania dapagliflozyny przez 24 tyg. oraz insuliny glargine przez 26 tyg. (RR=1,13 [95%CI: 0,53; 2,43], p=ns, RD=-0,07 [95% CI: -0,21; 0,07], p=ns), natomiast w przypadku stosowania dapagliflozyny przez 52 tyg. wykazano trend w kierunku większej częstości występowania HbA_{1c} < 7,0% w grupie insuliny glargine, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (RR=0,84 [95%CI: 0,39; 1,80], p=ns, RD=-0,14 [95% CI: -0,28; -0,002], p<0,05).

Tab. 20. Ocena skuteczności DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU – odsetek chorych o osiągających HbA_{1c} < 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	108	36 (31,8)	3,27 [1,76; 6,09]	1,13 [0,53; 2,43]
	PLA	108	11 (11,1)	0,23 [0,13; 0,34]	-0,07 [-0,21; 0,07]
52	DAPA	108	29 (27,3)	2,42 [1,30; 4,48]	0,84 [0,39; 1,80]
	PLA	108	12 (11,3)	0,16 [0,05; 0,26]	-0,14 [-0,28; -0,002]
26	GLA	232*	106 (45,8)†	2,89 [1,85; 4,52]	X
	PLA	114*	18 (15,5) †	0,30 [0,21; 0,39]	

* 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.

5.1.3 Zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG)

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w redukcji poziomu glukozy na czczo (FPG) względem wartości początkowej podczas stosowania dapagliflozyny przez 24 tyg. i 52 tyg. oraz insuliny glargine przez 26 tyg. (odpowiednio: WMD=-0,46 mmol/l [95% CI: -1,29; 0,37], p=ns oraz WMD=-0,14 mmol/l [95% CI: -1,05; 0,77], p=ns).

Tab. 21. Ocena skuteczności DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU – zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG, mmol/l) względem wartości początkowej.

Okres, tyg.	Interwencja	N	Średnia (SD)	DAPA/GLA vs PLA WMD [95% CI]	DAPA vs GLA WMD [95% CI]
24	DAPA	108	-1,90 (1,96)	-1,86 [-2,39; -1,32]	-0,46 [-1,29; 0,37]
	PLA	107	-0,04 (1,95)		
52	DAPA	83	-1,53 (1,86)	-2,18 [-2,83; -1,53]	-0,14 [-1,05; 0,77]
	PLA	48	0,64 (1,80)		
26	GLA	232*	-1,79 (3,199*)	-2,32 [-2,96; -1,68]	X
	PLA	114*	0,53 (2,669*)		

* brak informacji dotyczącej liczby chorych, u których oceniono punkt końcowy - przyjęto liczebność populacji ITT; * NICE STA²⁶.

5.1.4 Zmiana masy ciała

Stosowanie dapagliflozyny przez 24 tyg. i 52 tyg. powodowało redukcję masy ciała chorych, natomiast stosowanie insuliny glargine przez 26 tyg. - wzrost masy ciała chorych w porównaniu do wartości początkowej, co spowodowało istotne statystycznie różnice na korzyść dapagliflozyny (odpowiednio: WMD=4,09 kg [95% CI: 2,86; 5,32], $p < 0,05$ oraz WMD=4,00 kg [95% CI: 2,52; 5,48], $p < 0,05$).

Tab. 22. Ocena skuteczności DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU – zmiana masy ciała (kg) względem wartości początkowej.

Okres, tyg.	Interwencja	N	Średnia (SD)	DAPA/GLA vs PLA WMD [95% CI]	DAPA vs GLA WMD [95% CI]
24	DAPA	108	-2,65 (2,70)	-2,07 [-2,79; -1,35]	4,09 [2,86; 5,32]
	PLA	108	-0,58 (2,70)		
52	DAPA	86	-2,93 (3,36)	-1,98 [-3,07; -0,88]	4,00 [2,52; 5,48]
	PLA	48	-0,96 (2,93)		
26	GLA	232*	1,6 (5,026)	2,02 [1,02; 3,02]	X
	PLA	114*	-0,42 (4,164)		

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

5.1.5 Zmiana obwodu talii

Stosowanie dapagliflozyny przez 24 tyg. i 52 tyg. powodowało redukcję obwodu talii chorych, natomiast stosowanie insuliny glargine przez 26 tyg. - wzrost obwodu talii chorych w porównaniu do wartości początkowej, co spowodowało różnice na korzyść dapagliflozyny (odpowiednio: WMD=3,10 cm oraz WMD=3,04 cm), jednak ze względu na

brak danych dotyczących parametrów zmienności w badaniu LEAD-5 nie było możliwe określenie istotności statystycznej wyników.

Tab. 23. Ocena skuteczności DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU – zmiana obwodu talii (cm) względem wartości początkowej.

Okres, tyg.	Interwencja	N	Średnia (SD)	DAPA/GLA vs PLA WMD [95% CI]	DAPA vs GLA WMD [95% CI]
24	DAPA	104	-1,99 (4,01)	-1,59 [-2,69; -0,49]	3,10 [bd]
	PLA	104	-0,40 (4,06)		
52	DAPA	bd	-2,71 (bd)	-1,53 [bd]	3,04 [bd]
	PLA	bd	-1,18 (bd)		
26	GLA	232*	0,89 (bd)	1,51 [bd]	X
	PLA	114*	-0,62 (bd)		

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

5.1.6 Zmiana ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP)

Stosowanie dapagliflozyny przez 8 tyg. i 52 tyg. powodowało redukcję ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP), natomiast stosowanie insuliny glargine przez 26 tyg. – wzrost SBP w porównaniu do wartości początkowej, co wskazuje na istotnie statystycznie korzyści ze stosowania dapagliflozyny po 8 tyg. (WMD=5,70 mmHg [95% CI: 0,52; 10,88]), natomiast w przypadku stosowania dapagliflozyny przez 52 tyg. wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Tab. 24. Ocena skuteczności DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU – zmiana ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP, mmHg) względem wartości początkowej.

Okres, tyg.	Interwencja	N	Średnia (SD)	DAPA/GLA vs PLA WMD [95% CI]	DAPA vs GLA WMD [95% CI]
8	DAPA*	105	-4,04 (12,13)	-3,76 [-7,05; -0,48]	5,70 [0,52; 10,88]
	PLA*	105	-0,27 (12,13)		
52	DAPA	85	-1,0 (12,23)	-2,2 [-6,4; 2,1]	4,14 [-1,70; 9,98]
	PLA	45	1,1 (11,64)		
26	GLA	232**	0,54 (19,953*)	1,94 [-2,07; 5,95]	X
	PLA	114**	-1,40 (16,763*)		

* SBP mierzone w pozycji siedzącej po 8 tygodniach obserwacji; ** brak informacji dotyczącej liczby chorych, u których oceniono punkt końcowy - przyjęto liczebność populacji ITT; # NICE STA²⁶.

6 Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa

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

Ze względu na ograniczone możliwości bezpośredniego porównania dapagliflozyny z insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (brak opublikowanych badań bezpośrednich porównujących obie terapie), w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego na podstawie badań Matthaai 2015 (DAPA + MET + SU vs PLA + MET + SU) i LEAD-5 (GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU), zgodnie ze schematem przedstawionym na Ryc. 2 w rozdz. 5.

W celu porównania pośredniego dapagliflozyny z insuliną wykorzystano metodę Buchera²² (patrz aneks 13.3).

Zestawienie działań niepożądanych wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.^{7,B}

W raporcie ze spotkania Komitetu Doradczego FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) z dnia 19 lipca 2011 roku wymieniono następujące sygnały bezpieczeństwa stwierdzone w badaniach klinicznych związane ze stosowaniem dapagliflozyny: zwiększona częstość występowania raka pęcherza moczowego, raka piersi, potencjalnie poważny przypadek polekowego uszkodzenia wątroby, nieznane długoterminowe skutki zwiększonej częstości występowania infekcji układu moczowego i infekcji narządów płciowych na czynność nerek i rozmnażanie, jak również krótkoterminowego wpływu hipowolemii i odwodnienia na czynność nerek u osób starszych oraz przyjmujących diuretyki i leki hipotensyjne.²⁷ Raport stanowił pierwszą ocenę dapagliflozyny przez FDA, przeprowadzoną w oparciu o dane z 14 badań klinicznych, w wyniku której wniosek o dopuszczenie do obrotu został odrzucony, głównie ze względu na niepewność co do bezpieczeństwa leku.

W uzupełnieniu dostarczonym przez Wnioskodawcę w październiku 2011 r. oraz w ponownym wniosku złożonym 11 lipca 2013 r. ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie odpowiednio 19 i 21 badań klinicznych, w których okres obserwacji obejmował 30 miesięcy.²⁸ 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.**²⁹

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

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z stosowaniem dapagliflozyny w trakcie badań klinicznych obejmowało występowanie zakażeń grzybiczych układu

płciowego oraz działania niepożądane związane z zmniejszenie wolemii, w tym niewydolność nerek. W populacji badanej, powyższe zdarzenia najczęściej nie były istotne klinicznie, a odpowiednim postępowaniem zmniejszającym ich częstość jest zamieszczenie stosownych informacji na ulotce dla chorego i monitorowanie.

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

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

- badanie oceniające ryzyko promocji ortotopowych guzów pęcherza moczowego w modelu zwierzęcym (badanie na gryzoniach);
- ocena i analiza spontanicznie zgłaszanych (zagranicznych i krajowych) ciężkich zdarzeń wątrobowych i zdarzeń dotyczących kobiet w ciąży; program zwiększonego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii powinien trwać 5 lat;
- podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne oceniające ryzyko występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. *major adverse cardiovascular events* - MACE) podczas stosowania dapagliflozyny u chorych z cukrzycą typu drugiego - badanie DECLARE.
- długofalowa obserwacja chorych po zakończeniu fazy właściwej badania DECLARE w celu ocena ryzyka zachorowania na raka pęcherza moczowego związanego ze stosowaniem dapagliflozyny; ^{2B}

Również Europejska Agencja ds. Leków w raporcie Komitetu ds. Produktów Leczniczych (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) stwierdziła, że często obserwowanymi działaniami niepożądanymi były te związane ze sposobem działania leku, takie jak zwiększone częstości zakażeń narządów płciowych oraz w mniejszym stopniu, zakażenia dróg moczowych. Jednak oba zostały uznane przez CHMP za łatwe do opanowania. Obserwowano małą, ale większą niż w przypadku stosowania placebo, liczbę przypadków raka pęcherza moczowego, piersi i prostaty. Jednakże, nie wykazano różnic w ogólnej częstości nowotworów oraz w badaniach przedklinicznych nie

zidentyfikowano takiego ryzyka. Komitet ds. Produktów Leczniczych EMA zarekomendował prowadzenie dalszych badań adresujących powyższe zależności, ale jednocześnie uznał, że **korzyści związane ze stosowaniem dapagliflozyny przewyższają ryzyko, i 12 listopada 2012 roku dopuścił dapagliflozynę do obrotu na terenie Unii Europejskiej.**³⁰

Nie zidentyfikowano specjalnych oświadczeń Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) związanych z bezpieczeństwem analizowanej terapii.³¹

Nie zidentyfikowano raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu dapagliflozyny nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa.³²

W analizie uwzględniono m.in. następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- epizody hipoglikemii,
- zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 20\%$ w którymkolwiek ramieniu badania.

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

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

- Matthaei 2015 - 2 publikacje pełnotekstowe, 2 raporty z badań klinicznych dostarczone przez Wnioskodawcę oraz 8 abstraktów konferencyjnych;
- LEAD-5 - 1 publikacja pełnotekstowa.

W odniesieniu do wyników bezpieczeństwa w ramieniu dapagliflozyny w analizie wzięto pod uwagę dane pochodzące z raportów z badań klinicznych dostarczonych przez Wnioskodawcę, ponieważ charakteryzowały się większą dokładnością numeryczną.

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

W praktyce klinicznej w Polsce po nieskuteczności leczenia metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika kolejny etap leczenia stanowi dołączenie insuliny. Ze względu na ograniczone możliwości bezpośredniego porównania dapagliflozyny z insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (brak opublikowanych badań bezpośrednich porównujących obie

terapię), w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego na podstawie badań Matthaai 2015 (DAPA + MET + SU vs PLA + MET + SU) i LEAD-5 (GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU) - patrz Ryc. 2.

W wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa oraz na podstawie danych dostarczonych przez Wnioskodawcę zidentyfikowano 1 badanie RCT (2 publikacje pełnotekstowe) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2. Metodologię (rozdz. 4.2) oraz wyniki (patrz poniżej) badania Matthaai 2015 przedstawiono także w oparciu o pełne raporty z badań klinicznych (wyniki badania podstawowego [24 tyg.] i przedłużonej obserwacji [52 tyg.]) dostarczone przez Wnioskodawcę oraz 8 abstraktów konferencyjnych.

W badaniu Matthaai 2015 wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dapagliflozyny i placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych, jedynie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem oraz hipoglikemię łagodną raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo po 24 tygodniach obserwacji.

Po 24 tyg. obserwacji stosowanie dapagliflozyny w porównaniu z placebo po nieskuteczności metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika powodowało istotnie statystycznie większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (RR=2,25 [95% CI: 1,02; 4,95], p=0,04, RD=0,09 [95% CI: 0,01; 0,18], p=0,03, NNH_{24 tyg.}=10 [95% CI: 5; 152]) oraz hipoglikemii łagodnej (RR=3,50 [95% CI: 1,19; 10,30], p=0,02, RD=0,09 [95% CI: 0,02; 0,16], p=0,01, NNH_{24 tyg.}=10 [95% CI: 6; 50]). Po 52 tyg. obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych (zdarzenia niepożądane związane z leczeniem częściej występowały w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej).

Tab. 25. Ocena bezpieczeństwa DAPA+MET+SU vs PLA+MET+SU w terapii trójkowej po nieskuteczności MET+SU – zdarzenia niepożądane po 24 tyg. obserwacji.

Punkt końcowy	DAPA, N=109, n (%)	PLA, N=109 n (%)	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
Zdarzenia niepożądane ogółem							
≥ 1 ZN	53 (48,6)	56 (51,4)	0,95 [0,73; 1,23]	ns	-0,03 [-0,16; 0,11]	ns	na
≥ 1 ZN związ. z leczeniem	18 (16,5)	8 (7,3)	2,25 [1,02; 4,95]	0,04	0,09 [0,01; 0,18]	0,03	10 [5; 152]
ZN pow. przerw. leczenia	2 (1,8)	3 (2,8)	0,67 [0,11; 3,91]	ns	-0,01 [-0,05; 0,03]	ns	na
≥ 1 ciężkie ZN	1 (0,9)	6 (5,5)	0,17 [0,02; 1,36]	ns	-0,05 [-0,09; 0,001]	ns	na
ciężkie ZN pow. przerw. leczenia	1 (0,9)	1 (0,9)	1,00 [0,06; 15,79]	ns	0,00 [-0,03; 0,03]	ns	na
Hipoglikemia							
≥ 1 hipoglikemia (łagodna)	14 (12,8)	4 (3,7)	3,50 [1,19; 10,30]	0,02	0,09 [0,02; 0,16]	0,01	10 [6; 50]
Zdarzenia niepożądane występujące z częstością ≥ 2% w którymkolwiek ramieniu badania							
zapalenie nosogardzieli	2 (1,8)	3 (2,8)	0,67 [0,11; 3,91]	ns	-0,01 [-0,05; 0,03]	ns	na
zapalenie gardła	3 (2,8)	2 (1,8)	1,50 [0,26; 8,80]	ns	0,01 [-0,03; 0,05]	ns	na
zapalenie oskrzeli	5 (4,6)	1 (0,9)	5,00 [0,59; 42,10]	ns	0,04 [-0,01; 0,08]	ns	na
infekcje dróg moczowych	5 (4,6)	7 (6,4)	0,71 [0,23; 2,18]	ns	-0,02 [-0,08; 0,04]	ns	na
nadciśnienie tętnicze	1 (0,9)	4 (3,7)	0,25 [0,03; 2,20]	ns	-0,03 [-0,07; 0,01]	ns	na
ból głowy	0 (0,0)	3 (2,8)	0,14 [0,01; 2,73]	ns	-0,03 [-0,06; 0,01]	ns	na
rwa kulszowa	0 (0,0)	3 (2,8)	0,14 [0,01; 2,73]	ns	-0,03 [-0,06; 0,01]	ns	na

Tab. 26. Ocena bezpieczeństwa DAPA+MET+SU vs PLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nie skuteczności MET+SU – zdarzenia niepożądane po 52 tyg. obserwacji.

Punkt końcowy	DAPA, N=109, n (%)	PLA, N=109 n (%)	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
Zdarzenia niepożądane ogółem							
≥ 1 zdarzenie niepożądane	76 (69,7)	80 (73,4)	0,95 [0,80; 1,12]	ns	-0,04 [-0,16; 0,08]	ns	na
≥ 1 ZN związ. z leczeniem	25 (22,9)	14 (12,8)	1,79 [0,98; 3,25]	ns	0,10 [0,001; 0,20]	0,05	9 [4; 21224]
ZN pow. przerw. leczenia	2 (1,8)	4 (3,7)	0,50 [0,09; 2,67]	ns	-0,02 [-0,06; 0,03]	ns	na
≥ 1 ciężkie zdarzenie niepożądane	7 (6,4)	8 (7,3)	0,88 [0,33; 2,33]	ns	-0,01 [-0,08; 0,06]	ns	na
ciężkie ZN pow. przerw. leczenia	1 (0,9)	2 (1,8)	0,50 [0,05; 5,43]	ns	-0,01 [-0,04; 0,02]	ns	na
Hipoglikemia							
≥ 1 hipoglikemia (łagodna)	17 (15,6)	9 (8,3)	1,89 [0,88; 4,05]	ns	0,07 [-0,01; 0,16]	ns	na
Zdarzenia niepożądane występujące z częstością ≥ 2% w którymkolwiek ramieniu badania							
zapalenie nosogardzieli	11 (10,1)	7 (6,4)	1,57 [0,63; 3,90]	ns	0,04 [-0,04; 0,11]	ns	na
zapalenie gardła	4 (3,7)	3 (2,8)	1,33 [0,31; 5,82]	ns	0,01 [-0,04; 0,06]	ns	na
zapalenie oskrzeli	9 (8,3)	3 (2,8)	3,00 [0,83; 10,78]	ns	0,06 [-0,01; 0,12]	ns	na
kaszel	0 (0,0)	3 (2,8)	0,14 [0,01; 2,73]	ns	-0,03 [-0,06; 0,01]	ns	na
infekcje dróg moczowych	8 (7,3)	10 (9,2)	0,80 [0,33; 1,95]	ns	-0,02 [-0,09; 0,05]	ns	na
bakteriuria bezobjawowa	4 (3,7)	5 (4,6)	0,80 [0,22; 2,90]	ns	-0,01 [-0,06; 0,04]	ns	na
częstomocz	3 (2,8)	1 (0,9)	3,00 [0,32; 28,39]	ns	0,02 [-0,02; 0,05]	ns	na
zakażenia grzybicze sromu i pochwy	3 (2,8)	1 (0,9)	3,00 [0,32; 28,39]	ns	0,02 [-0,02; 0,05]	ns	na
zakażenia układu oddechowego	0 (0,0)	3 (2,8)	0,14 [0,01; 2,73]	ns	-0,03 [-0,06; 0,01]	ns	na

Punkt końcowy	DAPA, N=109, n (%)	PLA, N=109 n (%)	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
infekcje górnych dróg oddechowych	2 (1,8)	3 (2,8)	0,67 [0,11; 3,91]	ns	-0,01 [-0,05; 0,03]	ns	na
nadciśnienie tętnicze	5 (4,6)	7 (6,4)	0,71 [0,23; 2,18]	ns	-0,02 [-0,08; 0,04]	ns	na
zawroty głowy	3 (2,8)	4 (3,7)	0,75 [0,17; 3,27]	ns	-0,01 [-0,06; 0,04]	ns	na
ból głowy	1 (0,9)	4 (3,7)	0,25 [0,03; 2,20]	ns	-0,03 [-0,07; 0,01]	ns	na
drżenie	2 (1,8)	3 (2,8)	0,67 [0,11; 3,91]	ns	-0,01 [-0,05; 0,03]	ns	na
depresja	1 (0,9)	4 (3,7)	0,25 [0,03; 2,20]	ns	-0,03 [-0,07; 0,01]	ns	na
ból pleców	5 (4,6)	1 (0,9)	5,00 [0,59; 42,10]	ns	0,04 [-0,01; 0,08]	ns	na
ból stawów	2 (1,8)	3 (2,8)	0,67 [0,11; 3,91]	ns	-0,01 [-0,05; 0,03]	ns	na
ból mięśni	3 (2,8)	1 (0,9)	3,00 [0,32; 28,39]	ns	0,02 [-0,02; 0,05]	ns	na
rwa kulszowa	1 (0,9)	3 (2,8)	0,33 [0,04; 3,15]	ns	-0,02 [-0,05; 0,02]	ns	na
nie dobor witaminy D	3 (2,8)	0 (0,0)	7,00 [0,37; 133,93]	ns	0,03 [-0,01; 0,06]	ns	na
hiperglikemia	0 (0,0)	3 (2,8)	0,14 [0,01; 2,73]	ns	-0,03 [-0,06; 0,01]	ns	na

Poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla punktów końcowych raportowanych zarówno w ramieniu DAPA + MET + SU, jak i GLA + MET + SU. Okres obserwacji w badaniu Matthaer 2015 (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.

W oparciu o rekomendację AOTMiT dla insuliny glargine stosowanej w cukrzycy typu 1 i 2, leczenie insuliną glargine związane jest z większą skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu ze stosowaniem insuliny NPH.³³ Stąd, przy ograniczeniach porównania pośredniego dapagliflozyny i insuliny NPH uznano, że takie porównanie nie podniesie wiarygodności analizy, a wyniki przedstawiono dla pośredniego porównania dapagliflozyny i insuliny glargine, jako leku co najmniej porównywalnego do insuliny NPH. Wyższość kliniczna dapagliflozyny nad insuliną glargine będzie wskazywać na dominację również względem insuliny NPH oraz dominację względem innych długo działających analogów insuliny.

6.1.1 24 tygodnie leczenia dapagliflozyną

6.1.1.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania badania oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie dapagliflozyny oraz insuliny glargine. W żadnym z analizowanych ramion nie raportowano zgonów.

Tab. 27. 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	109	53 (48,6)	0,95 [0,73; 1,23]	0,97 [0,70; 1,35] -0,02 [-0,20; 0,16]
	PLA	109	56 (51,4)	-0,03 [-0,16; 0,11]	
	GLA	232	127 (54,7)	0,98 [0,80; 1,19]	
	PLA	114	64 (56,1)	-0,01 [-0,13; 0,10]	
zdarzenia niepożądane pow. przerw. leczenia	DAPA	109	2 (1,8)	0,67 [0,11; 3,91]	0,27 [0,02; 4,41] -0,02 [-0,07; 0,03]
	PLA	109	3 (2,8)	-0,01 [-0,05; 0,03]	
	GLA	232	5 (2)	2,46 [0,29; 20,78]	
	PLA	114	1 (<1)	0,01 [-0,01; 0,04]	
≥ 1 ciężkie zdarzenie niepożądane	DAPA	109	1 (0,9)	0,17 [0,02; 1,36]	0,17 [0,02; 1,67] -0,05 [-0,12; 0,03]
	PLA	109	6 (5,5)	-0,05 [-0,09; 0,001]	
	GLA	232	16 (7)	0,98 [0,43; 2,23]	
	PLA	114	8 (7)	-0,001 [-0,06; 0,06]	

6.1.1.2 Hipoglikemia

W żadnym z analizowanych ramion nie raportowano hipoglikemii ciężkiej lub hipoglikemii prowadzącej do przerwania leczenia.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania hipoglikemii łagodnej w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy insuliny glargine.

Tab. 28. 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]
≥ 1 hipoglikemia łagodna	DAPA	109	14 (12,8)	3,50 [1,19; 10,30]	2,02 [0,63; 6,53] -0,03 [-0,14; 0,08]
	PLA	109	4 (3,7)	0,09 [0,02; 0,16]	
	GLA	232	67 (28,9)	1,73 [1,10; 2,74]	
	PLA	114	19 (16,7)	0,12 [0,03; 0,21]	

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

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych występujących z częstością $\geq 2\%$ w którejkolwiek z grup pomiędzy grupą dapagliflozyny oraz insuliny glargine.

Tab. 29. Ocena bezpieczeństwa DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU - zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 2\%$ w którymkolwiek ramieniu badania po 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]
zapalenie nosogardzieli	DAPA	109	2 (1,8)	0,67 [0,11; 3,91]	0,52 [0,08; 3,55]
	PLA	109	3 (2,8)	-0,01 [-0,05; 0,03]	
	GLA	232	26 (11,2)	1,28 [0,64; 2,56]	-0,03 [-0,11; 0,05]
	PLA	114	10 (8,8)	0,02 [-0,04; 0,09]	
zapalenie gardła	DAPA	109	3 (2,8)	1,50 [0,26; 8,80]	7,50 [0,69; 81,44]
	PLA	109	2 (1,8)	0,01 [-0,03; 0,05]	
	GLA	232	2 (0,9)	0,20 [0,04; 0,998]	0,05 [-0,004; 0,10]
	PLA	114	5 (4,4)	-0,04 [-0,07; 0,004]	
zapalenie oskrzeli	DAPA	109	5 (4,6)	5,00 [0,59; 42,10]	3,40 [0,15; 74,82]
	PLA	109	1 (0,9)	0,04 [-0,01; 0,08]	
	GLA	232	3 (1,3)	1,47 [0,16; 14,01]	0,04 [-0,02; 0,09]
	PLA	114	1 (0,9)	0,004 [-0,02; 0,03]	
kaszel	DAPA	109	0 (0,0)	0,20 [0,01; 4,12]	0,06 [0,001; 2,26]
	PLA	109	2 (1,8)	-0,02 [-0,05; 0,01]	
	GLA	232	7 (3,0)	3,44 [0,43; 27,62]	-0,04 [-0,08; 0,002]
	PLA	114	1 (0,9)	0,02 [-0,01; 0,05]	
gorączka	DAPA	109	0 (0,0)	0,20 [0,01; 4,12]	0,08 [0,002; 3,26]
	PLA	109	2 (1,8)	-0,02 [-0,05; 0,01]	
	GLA	232	5 (2,2)	2,46 [0,29; 20,78]	-0,03 [-0,07; 0,01]
	PLA	114	1 (0,9)	0,01 [-0,01; 0,04]	
infekcje dróg moczowych	DAPA	109	5 (4,6)	0,71 [0,23; 2,18]	0,96 [0,12; 7,98]
	PLA	109	7 (6,4)	-0,02 [-0,08; 0,04]	
	GLA	232	3 (1,3)	0,74 [0,12; 4,35]	-0,02 [-0,08; 0,05]
	PLA	114	2 (1,8)	-0,005 [-0,03; 0,02]	
nadciśnienie tętnicze	DAPA	109	1 (0,9)	0,25 [0,03; 2,20]	0,30 [0,02; 3,98]
	PLA	109	4 (3,7)	-0,03 [-0,07; 0,01]	-0,03 [-0,08; 0,03]

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	232 114	5 (2,2) 3 (2,6)	0,82 [0,20; 3,37] -0,005 [-0,04; 0,03]	
ból głowy	DAPA PLA	109 109	0 (0,0) 3 (2,8)	0,14 [0,01; 2,73] -0,03 [-0,06; 0,01]	0,20 [0,01; 3,67] -0,01 [-0,08; 0,06]
	GLA PLA	232 114	13 (5,6) 9 (7,9)	0,71 [0,31; 1,61] -0,02 [-0,08; 0,03]	
depresja	DAPA PLA	109 109	1 (0,9) 1 (0,9)	1,00 [0,06; 15,79] 0,00 [-0,03; 0,03]	14,29 [0,25; 803,3] 0,03 [-0,02; 0,08]
	GLA PLA	232 114	0 (0,0) 3 (2,6)	0,07 [0,004; 1,35] -0,03 [-0,06; 0,01]	
ból pleców	DAPA PLA	109 109	1 (0,9) 0 (0,0)	3,00 [0,12; 72,84] 0,01 [-0,02; 0,03]	2,29 [0,07; 73,11] 0,00 [-0,05; 0,05]
	GLA PLA	232 114	8 (3,4) 3 (2,6)	1,31 [0,35; 4,85] 0,01 [-0,03; 0,05]	
ból stawów	DAPA PLA	109 109	1 (0,9) 2 (1,8)	0,50 [0,05; 5,43] -0,01 [-0,04; 0,02]	0,51 [0,03; 7,70] -0,01 [-0,06; 0,04]
	GLA PLA	232 114	6 (2,6) 3 (2,6)	0,98 [0,25; 3,86] -0,0005 [-0,04; 0,04]	
skurcze mięśni	DAPA PLA	109 109	0 (0,0) 1 (0,9)	0,33 [0,01; 8,09] -0,01 [-0,03; 0,02]	0,67 [0,02; 27,40] 0,00 [-0,04; 0,04]
	GLA PLA	232 114	3 (1,3) 3 (2,6)	0,49 [0,10; 2,40] -0,01 [-0,05; 0,02]	
nudności	DAPA PLA	109 109	1 (0,9) 0 (0,0)	3,00 [0,12; 72,84] 0,01 [-0,02; 0,03]	8,11 [0,24; 279,38] 0,03 [-0,01; 0,07]
	GLA PLA	232 114	3 (1,3) 4 (3,5)	0,37 [0,08; 1,62] -0,02 [-0,06; 0,01]	
biegunka	DAPA PLA	109 109	0 (0,0) 2 (1,8)	0,20 [0,01; 4,12] -0,02 [-0,05; 0,01]	0,80 [0,03; 22,00] 0,02 [-0,03; 0,07]
	GLA PLA	232 114	3 (1,3) 6 (5,3)	0,25 [0,06; 0,96] -0,04 [-0,08; 0,004]	

6.1.2 52 tygodnie leczenia dapagliflozyną

6.1.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania badania oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie dapagliflozyny oraz insuliny glargine. W żadnym z analizowanych ramion nie raportowano zgonów.

Tab. 30. 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	109	76 (69,7)	0,95 [0,80; 1,12]	0,97 [0,75; 1,26] -0,03 [-0,20; 0,14]
	PLA	109	80 (73,4)	-0,04 [-0,16; 0,08]	
	GLA	232	127 (54,7)	0,98 [0,80; 1,19]	
	PLA	114	64 (56,1)	-0,01 [-0,13; 0,10]	
zdarzenia niepożądane pow. przerw. leczenia	DAPA	109	2 (1,8)	0,50 [0,09; 2,67]	0,20 [0,01; 3,11] -0,03 [-0,08; 0,02]
	PLA	109	4 (3,7)	-0,02 [-0,06; 0,03]	
	GLA	232	5 (2)	2,46 [0,29; 20,78]	
	PLA	114	1 (<1)	0,01 [-0,01; 0,04]	
≥ 1 ciężkie zdarzenie niepożądane	DAPA	109	7 (6,4)	0,88 [0,33; 2,33]	0,90 [0,25; 3,22] -0,01 [-0,10; 0,08]
	PLA	109	8 (7,3)	-0,01 [-0,08; 0,06]	
	GLA	232	16 (7)	0,98 [0,43; 2,23]	
	PLA	114	8 (7)	-0,001 [-0,06; 0,06]	

6.1.2.2 Hipoglikemia

W żadnym z analizowanych ramion nie raportowano hipoglikemii ciężkiej. U 1 pacjenta w grupie dapagliflozyny wystąpiła hipoglikemia ciężka prowadząca do przerwania leczenia.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania hipoglikemii łagodnej w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy insuliny glargine.

Tab. 31. 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	109	17 (15,6)	1,89 [0,88; 4,05]	1,09 [0,45; 2,66]
	PLA	109	9 (8,3)	0,07 [-0,01; 0,16]	
	GLA	232	67 (28,9)	1,73 [1,10; 2,74]	-0,05 [-0,17; 0,07]
	PLA	114	19 (16,7)	0,12 [0,03; 0,21]	

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

Wykazano trend w kierunku większej częstości występowania kaszlu w grupie przyjmującej insulinę glargine w porównaniu do dapagliflozyny, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej.

W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych występujących z częstością ≥ 2% w którejkolwiek z grup nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą dapagliflozyny oraz insuliny glargine.

Tab. 32. 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	109	11 (10,1)	1,57 [0,63; 3,90]	1,23 [0,39; 3,85]
	PLA	109	7 (6,4)	0,04 [-0,04; 0,11]	
	GLA	232	26 (11,2)	1,28 [0,64; 2,56]	0,02 [-0,08; 0,12]
	PLA	114	10 (8,8)	0,02 [-0,04; 0,09]	
zapalenie gardła	DAPA	109	4 (3,7)	1,33 [0,31; 5,82]	6,65 [0,75; 58,62]
	PLA	109	3 (2,8)	0,01 [-0,04; 0,06]	
	GLA	232	2 (0,9)	0,20 [0,04; 0,998]	0,05 [-0,01; 0,11]
	PLA	114	5 (4,4)	-0,04 [-0,07; 0,004]	
zapalenie oskrzeli	DAPA	109	9 (8,3)	3,00 [0,83; 10,78]	2,04 [0,16; 26,87]
	PLA	109	3 (2,8)	0,06 [-0,01; 0,12]	
	GLA	232	3 (1,3)	1,47 [0,16; 14,01]	0,06 [-0,01; 0,13]
	PLA	114	1 (0,9)	0,004 [-0,02; 0,03]	
kaszel	DAPA	109	0 (0,0)	0,14 [0,01; 2,73]	0,04 [0,001; 1,34]
	PLA	109	3 (2,8)	-0,03 [-0,06; 0,01]	-0,05 [-0,10; -0,004]

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	232 114	7 (3,0) 1 (0,9)	3,44 [0,43; 27,62] 0,02 [-0,01; 0,05]		
infekcje dróg moczowych	DAPA PLA	109 109	8 (7,3) 10 (9,2)	0,80 [0,33; 1,95] -0,02 [-0,09; 0,05]	1,08 [0,15; 8,01] -0,02 [-0,09; 0,06]	
	GLA PLA	232 114	3 (1,3) 2 (1,8)	0,74 [0,12; 4,35] -0,005 [-0,03; 0,02]		
	nadciśnienie tętnicze	DAPA PLA	109 109	5 (4,6) 7 (6,4)	0,71 [0,23; 2,18] -0,02 [-0,08; 0,04]	0,87 [0,14; 5,27] -0,02 [-0,08; 0,05]
		GLA PLA	232 114	5 (2,2) 3 (2,6)	0,82 [0,20; 3,37] -0,005 [-0,04; 0,03]	
zawroty głowy	DAPA PLA	109 109	3 (2,8) 4 (3,7)	0,75 [0,17; 3,27] -0,01 [-0,06; 0,04]	3,00 [0,17; 52,41] 0,00 [-0,06; 0,06]	
	GLA PLA	232 114	1 (0,4) 2 (1,8)	0,25 [0,02; 2,68] -0,01 [-0,04; 0,01]		
	ból głowy	DAPA PLA	109 109	1 (0,9) 4 (3,7)	0,25 [0,03; 2,20] -0,03 [-0,07; 0,01]	0,35 [0,04; 3,51] -0,01 [-0,08; 0,06]
		GLA PLA	232 114	13 (5,6) 9 (7,9)	0,71 [0,31; 1,61] -0,02 [-0,08; 0,03]	
depresja	DAPA PLA	109 109	1 (0,9) 4 (3,7)	0,25 [0,03; 2,20] -0,03 [-0,07; 0,01]	3,57 [0,10; 132,98] 0,00 [-0,05; 0,05]	
	GLA PLA	232 114	0 (0,0) 3 (2,6)	0,07 [0,004; 1,35] -0,03 [-0,06; 0,01]		
	ból pleców	DAPA PLA	109 109	5 (4,6) 1 (0,9)	5,00 [0,59; 42,10] 0,04 [-0,01; 0,08]	3,82 [0,31; 46,79] 0,03 [-0,03; 0,09]
		GLA PLA	232 114	8 (3,4) 3 (2,6)	1,31 [0,35; 4,85] 0,01 [-0,03; 0,05]	
ból stawów	DAPA PLA	109 109	2 (1,8) 3 (2,8)	0,67 [0,11; 3,91] -0,01 [-0,05; 0,03]	0,68 [0,07; 6,48] -0,01 [-0,07; 0,05]	
	GLA PLA	232 114	6 (2,6) 3 (2,6)	0,98 [0,25; 3,86] -0,0005 [-0,04; 0,04]		
	ból mięśni	DAPA PLA	109 109	3 (2,8) 1 (0,9)	3,00 [0,32; 28,39] 0,02 [-0,02; 0,05]	2,04 [0,09; 48,44] 0,02 [-0,03; 0,06]
		GLA PLA	232 114	3 (1,3) 1 (0,9)	1,47 [0,16; 14,01] 0,004 [-0,02; 0,03]	

7 Analiza skuteczności praktycznej

W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie dapagliflozyny u chorych z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczonych metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika.

Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE i The Cochrane Library z datą odcięcia 24 października 2018 r. (patrz rozdz. 3.3).

Ostatecznie do analizy nie włączono żadnych specyficznych badań skuteczności praktycznej dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 13.4.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.5.

7.1 Dodatkowe dowody w ramach skuteczności praktycznej – DAPA + OAD

W związku z tym, iż w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań skuteczności praktycznej dla dapagliflozyny w terapii trójlekowej z metforminą i pochodną sulfonylomocznika, do analizy włączono badania w ramach dodatkowych dowodów, w których oceniano stosowanie dapagliflozyny w połączeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (m.in. DAPA + MET, DAPA + SUL, DAPA + DPP-4, inne) w leczeniu cukrzycy typu 2.

W ramach dodatkowych dowodów skuteczności praktycznej (DAPA + OAD) do analizy włączono 6 badań w których oceniano:

- twarde punkty końcowe: Nystrom 2017, Persson 2018;
- pozostałe punkty końcowe: Brown 2017, Kostev 2017, , Scheerer 2016, Wilding 2017).

7.1.1 Ocena twardych punktów końcowych

Nystrom 2017

Celem badania Nystrom 2017 było porównanie nowych leków przeciwcukrzycowych (dapagliflozyny oraz inhibitorów DPP-4) z insuliną w kontekście wpływu na twarde punkty końcowe: zgony niezależnie od przyczyny, występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz ciężkiej hipoglikemii. W ramach analizy porównano również indywidualnie poszczególne grupy nowych leków przeciwcukrzycowych z insuliną, tj. dapagliflozyny vs insulina ora inhibitor DPP-4 vs insulina).

Dane pacjentów z cukrzycą typu 2 zostały zidentyfikowane retrospektywnie w szwedzkich rejestrach w okresie między 2013 a 2014, bez ograniczeń co do wcześniej stosowanych leków przeciw cukrzycowych.

W celu zasymulowania warunków badania randomizowanego zastosowano analizę *propensity score matching* (założono rozkład chorych do ramion 1:1; nowe leki przeciw cukrzycowych vs insulina). Charakterystykę wejściową populacji zestawiono w Tab. 33.

Po skorygowaniu populacji do analizy włączono 10 879 pacjentów przyjmujących dapagliflozynę lub DDP-4 oraz 10 879 pacjentów przyjmujących insulinę. Obie grupy były podobne pod względem charakterystyki wyjściowej.

Średni wiek pacjentów wynosił 65 lat. 82% badanych przyjmowało metforminę i ponad 31% sulfonilomocznik.

Do dedykowanego porównania dapagliflozyny vs insulina wykorzystano dane 6139 chorych. Median obserwacji dla tego porównania w grupie dapagliflozyny wyniosła 1,51 lat przy łącznej liczbie 6182 pacjentolat, a w grupie insuliny 1,4 lat przy łącznej liczbie 2866 pacjentolat.

Ocenianymi punktami końcowymi badania były m.in.:

- zgon niezależnie od przyczyny;
- zdarzenie sercowo-naczyniowe zdefiniowane jako zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny, niestabilna choroba wieńcowa, niewydolność serca, zgon z przyczyn sercowych;
- ciężka hipoglikemia.

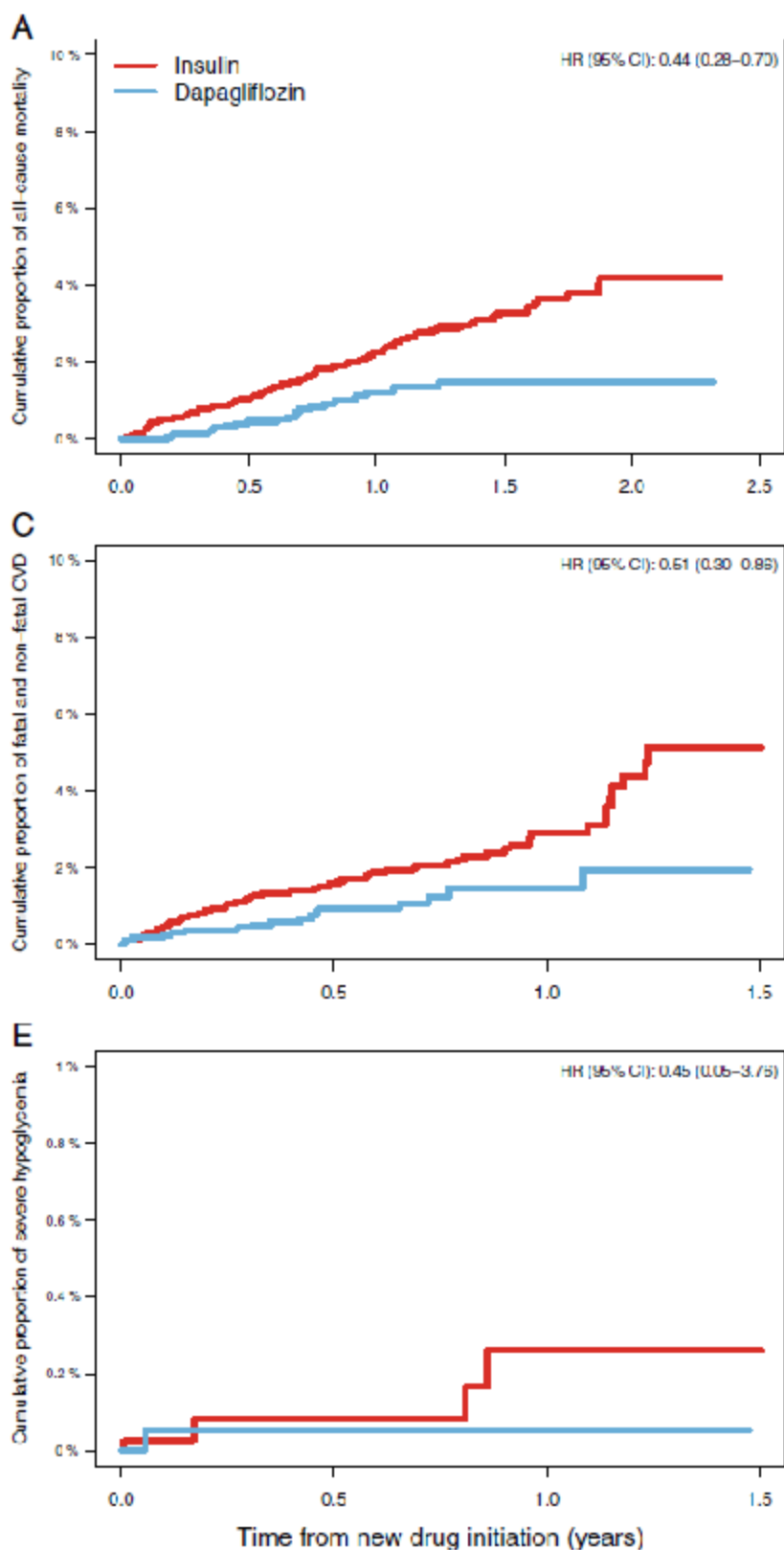
Na podstawie danych z rejestru szwedzkiego wykazano, że stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do insuliny jest związane z:

- mniejszą częstością zgonów niezależnie od przyczyny 0,98 vs 2,19 na 100 pacjentolat;
- mniejszą częstością zdarzeń sercowo-naczyniowych 1,68 vs 3,27 na 100 pacjentolat;
- mniejszą częstością epizodów ciężkiej hipoglikemii 0,09 vs 0,20 na 100 pacjentolat.

Co przekłada się na:

- niższe ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny (HR=0,44; 95%CI: 0,28-0,70; $p<0,001$),
- niższe ryzyko zdarzenia sercowo-naczyniowego (HR=0,51; 95%CI: 0,30-0,86; $p<0,001$),
- numerycznie niższe ryzyko wystąpienia epizodów ciężkiej hipoglikemii (HR=0,45; 95%CI: 0,05-3,76; $p=ns$), ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej.

Ryc. 3. Wyniki badania Nystrom 2017 dla analizow anych punktów w końcu wch (zgon niez ależnie o d przyczyny, zdarzenia sercowo-naczyniowego, epizod ciężkiej hipoglikemii).



W badaniu Nystrom 2017 dapagliflozyna wiązała się z mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelności niezależnie od przyczyny w porównaniu z insuliną w rzeczywistych warunkach klinicznych i szerokiej populacji chorych z cukrzycą typu 2. Przy czym badanie miało charakter retrospektywny a uzyskane wyniki wymagają potwierdzenie w badaniach klinicznych. W kontekście analizy dla dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem wyniki stanowią uzupełnienie dowodów naukowych, wspierając wnioskowanie o uznaniu dapagliflozyny jako leku o korzyściach wykazanych na twardych punktach końcowych. Należy podkreślić, że badanie Nystrom 2017 jest badaniem najbardziej zbliżonym do kryteriów włączenia do części właściwej przeglądu systematycznego, ale ze względu na brak podanego odsetek chorych leczonych terapią potrójną jest rozpatrywane konserwatywnie w kategorii dodatkowych dowodów naukowych.

Persson 2018 (badania CVD-REAL)

Celem badania Persson 2018 było porównanie dapagliflozyny z inhibitorami DPP-4 w związku występowaniem ciężkich sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych. Dane pacjentów z cukrzycą typu 2 zostały zidentyfikowane retrospektywnie w ogólnokrajowych rejestrach w Danii, Norwegii i Szwecji w okresie między 2012 a 2015, bez ograniczeń co do wcześniej stosowanych leków przeciwcukrzycowych.

W celu zasymulowania warunków badania randomizowanego zastosowano analizę *propensity score matching* (założono rozkład chorych do ramion 1:3). Charakterystykę wejściową populacji zestawiono w tabeli Tab. 33.

Do analizy włączono 10 227 pacjentów przyjmujących dapagliflozynę oraz 30 681 pacjentów przyjmujących inhibitor DPP-4. Obie grupy były podobne pod względem charakterystyki wyjściowej. Średni wiek pacjentów wynosił 61 lat a 23% badanych miało choroby sercowo-naczyniowe. Ponad 83% badanych przyjmowało metforminę i ponad 26% sulfonilomocznik.

Median obserwacji w badaniu wyniosła 0,95 lat przy łącznej liczbie 38 760 pacjentolat.

Tab. 33. Charakterystyka wejściowa populacji w badaniu CVD-REAL.

	DAPA (N = 10 227)	DPP-4 (N = 30 681)
Wiek, lata (SD)	61 (11,1)	60,8 (12,4)
Rozpoznana choroba sercowo naczyniowe, n (%)	2356 (23,0)	6970 (22,7)
Stosowane leki przeciwcukrzycowe		
Insulina, n (%)	3105 (30,4)	8920 (29,1)

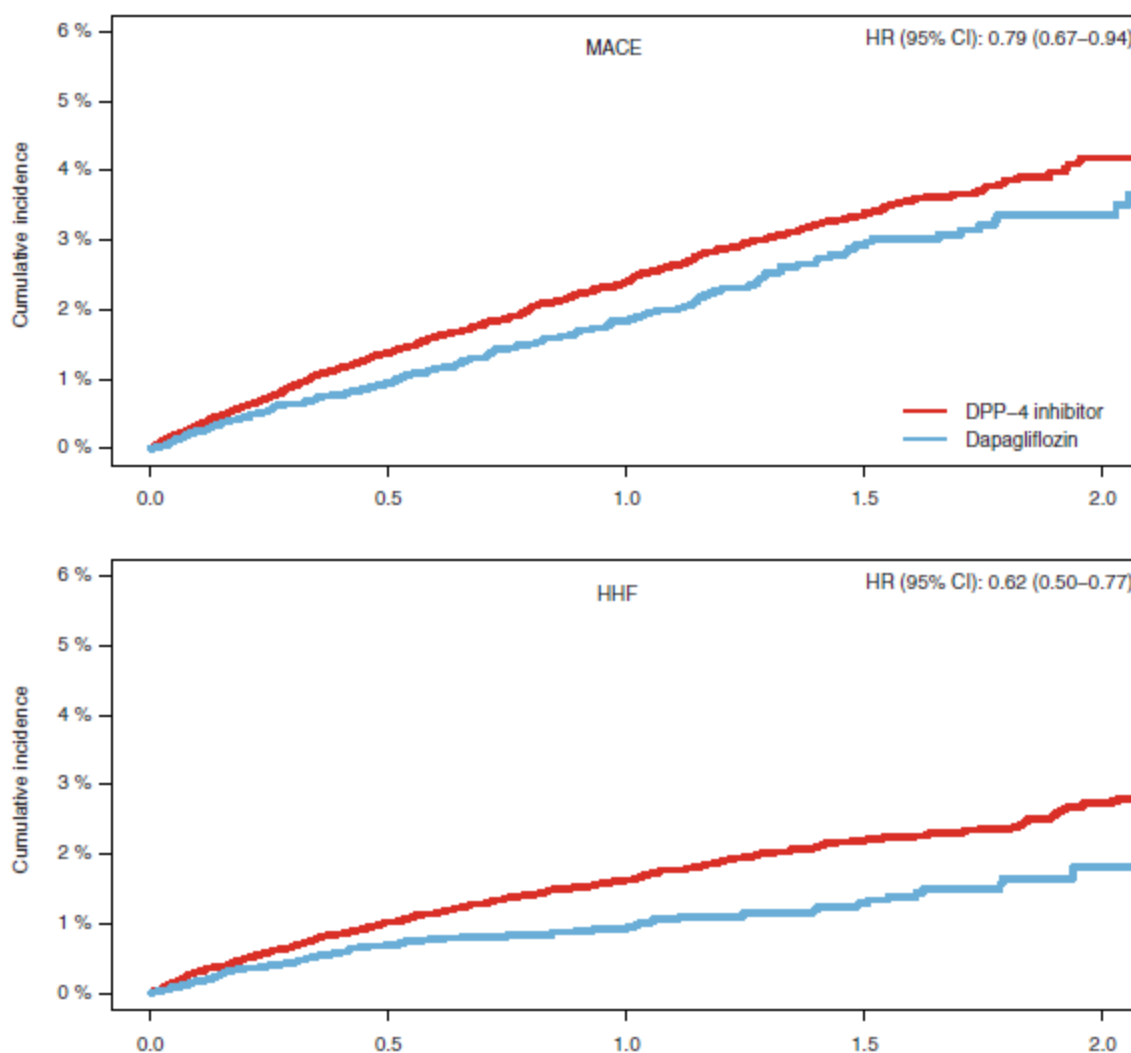
Metformina, n (%)	8522 (83,3)	25 705 (83,8)
Sulfonylomocznik, n (%)	2668 (26,1)	7920 (25,8)
GLP-1, n (%)	798 (7,8)	2309 (7,5)
Tiazolidynydiony, n (%)	148 (1,4)	416 (1,4)

Ocenianymi punktami końcowym badania były m.in.:

- złożony punkt końcowy mierzony częstością występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, ang. *major adverse cardiac events*). MACE definiowano jako zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny;
- zgon niezależnie od przyczyny.
- hospitalizacje z powodu niewydolność serca.

Badanie wykazało, iż dapagliflozyna w porównaniu z inhibitorem DPP-4 jest związana z mniejszym ryzykiem występowania ciężkiego niepożądanego incydentu sercowo-naczyniowego (MACE) definiowanego jako zawał mięśnia sercowo-naczyniowego bez uszczerbku na zdrowiu, udar niedokrwienny lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych a także była związana z mniejszym ryzykiem hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HHF). Uzyskano następujące wyniki: ciężki niepożądany incydent sercowo-naczyniowy (MACE): HR= 0.79 [95% CI: 0.67-0.94], hospitalizacja z powodu sercowo-naczyniowego (HHF): HR= 0.62 [95% CI: 0.50-0.77] (Ryc.). Numerycznie niższe ryzyko zawału mięśnia sercowego, udar mózgu i śmiertelność z powodu CV nie osiągnęło istotności statystycznej.

Ryc. 2. Wyniki MACE i HHF z badania Persson 2018 (HR).



W badaniu CVD-REAL dapagliflozyna wiązała się z mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelności niezależnie od przyczyny w porównaniu z inhibitorami DPP-4 w rzeczywistych warunkach klinicznych i szerokiej populacji chorych z cukrzycą typu 2. Podobnie jak badanie Nystrom 2017 badanie CVD-REAL miało charakter retrospektywny a uzyskane wyniki wymagają potwierdzenie w badaniach klinicznych. W kontekście analizy dla dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem wyniki stanowią uzupełnienie dowodów naukowych, wspierając wnioskowanie o uznaniu dapagliflozyny jako leku o korzyściach wykazanych na twardych punktach końcowych.

7.1.2 Ocena pozostałych punktów końcowych

Brown 2017

Celem badania Brown 2017 było zebranie danych dotyczących skuteczności praktycznej leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy przyjmowali dapagliflozynę.

W ramach retrospektywnego badania analizowano dane 1 520 pacjentów od 2015 roku pochodzące ze specjalistycznego rejestru dotyczącego cukrzycy w Kanadzie. W Tab. 34 przedstawiono wyjściową charakterystykę badanej populacji. Średni wiek pacjentów wyniósł 57,6 - 9,8 lat, w przybliżeniu połowa badanych była płci męskiej. 45% pacjentów przyjmowało dapagliflozynę w dawce 5 mg a pozostali w dawce 10 mg. 7% pacjentów stosowało metforminę w monoterapii, 12% przyjmowało insulinę w połączeniu z metforminą, 14% metforminę w połączeniu z DPP-4 a 6% sulfonilomocznik w skojarzeniu z metforminą.

W okresie od 3 do 6 miesięcy leczenia pacjentów przyjmujących dapagliflozynę uzyskano następujące wyniki:

- poziom HbA1c zmniejszył się o średnio 0,9% - 1,3% (9,8 - 14,2 mmol / mol) (p <0,01),
- masa ciała zmniejszyła się o 2,2 - 3,1 kg (p <0,01),
- skurczowe ciśnienie krwi zmniejszyło się o 3,7 - 14,3 mmHg (p <0,01).

Szczegółowe wyniki z badania przedstawiono w Tab. 35.

Wyniki otrzymane w badaniu Brown 2017 są porównywalne z wynikami zaobserwowanymi w randomizowanych badaniach klinicznych.

Tab. 34. Charakterystyka populacji w badaniu Brown 2017.

Charakterystyka	Wartości wyjściowe
Wiek (lata)	57,6 ± 9,8
Czas trwania cukrzycy (lata)	11,6 ± 7,6
Mężczyźni, n (%)	866 (57)
Dapagliflozyna 5 mg	680 (45)
Dapagliflozyna 10 mg	840 (55)
HbA1c (%)	8,6 ± 1,4
HbA1c (mmol/mol)	70,0 ± 15,3
Masa ciała (kg)	91,0 ± 21,3
BMI (kg/m ²)	32,1 ± 6,0

Charakterystyka	Wartości wyjściowe
SBP (mmHg)	127,3 ± 13,3
Odsetek pacjentów przyjmujących:	
Metforminę w monoterapii, n (%)	109 (7)
Insulinę ± metforminę	183 (12)
DPP-4 ± metforminę	208 (14)
SU ± metforminę	89 (6)
Inne	923 (61)

Tab. 35. Wybrane wyniki badania Brown 2017.

Parametr	N	Wartość początkowa	Obserwacja	Zmiana w stosunku do wartości początkowej	p
HbA1c (%)	1520	8,6 ± 1,4	7,7 ± 1,1	0,9 ± 1,3	<0,01
HbA1c (mmol/mol)	1520	70,0 ± 15,3	61,0 ± 12,0	9,8 ± 14,2	<0,01
Masa ciała (kg)	1408	91,0 ± 21,3	88,8 ± 21,0	2,2 ± 3,	<0,01
SBP (mmHg)	1415	127,3 ± 13,3	123,6 ± 13,2	3,7 ± 14,4	<0,01
DBP (mmHg)	1415	73,2 ± 8,7	71,8 ± 8,2	1,3 ± 9,2	<0,01
BMI (kg/m ²)	1382	32,2 ± 6,0	31,4 ± 6,0	0,8 ± 1,4	<0,01
FPG (mmol/L)	964	9,6 ± 3,1	7,8 ± 2,2	1,8 ± 3,3	<0,01
LDL-C (mmol/L)	831	2,05 ± 0,88	1,91 ± 0,77	0,13 ± 0,80	<0,01
HDL-C (mmol/L)	930	1,14 ± 0,32	1,17 ± 0,32	0,03 ± 0,20	<0,01

Kostev 2017

Celem badania Kostev 2017 było porównanie zmian HbA1c i masy ciała po rozpoczęciu podawania dapagliflozyny lub insuliny podstawowej - wspomaganą terapią doustną (BOT) u pacjentów z cukrzycą typu 2 (po terapii MET i/lub SUL lub DPP-4) w podstawowej opiece zdrowotnej.

W trakcie badania retrospektywnego przeanalizowano dane pochodzące od 983 lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w okresie między grudniem 2012 a lipcem 2015 (data indeksowa, ID). Zmiany HbA1c i masy ciała oceniano w ciągu 90-270 dni po ID. W celu skorygowania różnic w wartości wyjściowej zastosowano metodę *propensity score*.

Do badania włączono 766 pacjentów przyjmujących dapagliflozynę (średni wiek: 63 ± 10 lat; HbA1c: $8,9 \pm 1,2\%$) oraz 766 pacjentów przyjmujących insulinę - wspomagana terapia doustna (BOT) (średni wiek: 63 ± 10 lat; HbA1c: $8,7 \pm 1,1\%$). Ponad 80% pacjentów otrzymywało dapagliflozynę w połączeniu z metforminą, 18% w połączeniu z sulfonilomocznikiem i blisko 50% w połączeniu z inhibitorami DPP-4.

W grupie pacjentów przyjmujących dapagliflozynę poziom HbA1c zmniejszył się średnio o $1\% \pm 1,3$ (redukcja HbA1c, dapagliflozyna vs BOT: $-0,01\%$, $p=0,79$). Ponadto u 440 pacjentów przyjmujących dapagliflozynę masa ciała zmniejszyła się o $3,1 \pm 5,8$ kg po 90-270 dniach, podczas gdy brak znaczącej zmiany obserwowano u 440 dopasowanych pacjentów z BOT ($97,5 \pm 19,9$ kg) (zmniejszenie masy ciała, dapagliflozyna vs BOT: $-3,0$ kg, $p < 0,05$).

Wyniki uzyskane w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej są porównywalne z wynikami randomizowanych badań klinicznych.

Scheerer 2016

Celem badania Scheerer 2016 była ocena zmiany HbA1c, masy ciała i skurczowego u pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy przyjmowali dapagliflozynę w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Dane pacjentów pozyskano od 985 lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej i 32 lekarzy diabetologów w okresie od 2012 do 2014 (3-6 okres obserwacji). Badaniem objęto 1 169 pacjentów (średni wiek 62,5 lat), którzy rozpoczęli terapię dapagliflozyną. Ponad 37% pacjentów przyjmowało dapagliflozynę w połączeniu z metforminą, ponad 33% dapagliflozynę z insuliną ± metforminą oraz blisko 10% otrzymywało dapagliflozynę w połączeniu z DPP-4 ± metforminą.

Po 3 miesiącach obserwacji, dapagliflozyna znacząco obniżyła poziom HbA1c ($-0,8\% \pm 1,4\%$) w porównaniu do wartości wyjściowej ($8,5\% \pm 1,5\%$) ($p < 0,001$). Zmiany utrzymywały się po 6 miesiącach ($-0,8\% \pm 1,5\%$) ($p < 0,001$). Pacjenci z wysokim poziomem wyjściowym wartości HbA1c ($> 9\%$) wykazały większe obniżenie HbA1c niż w całej próbie (3 miesiące: $-1,8\%$, 6 miesięcy: $-1,8\%$; oba $p < 0,05$). Także w przypadku masy ciała i skurczowego ciśnienia krwi zaobserwowano istotną statystycznie redukcję. Odpowiednio w ciągu 3 i 6 miesięcy uzyskano następujące wyniki: $-2,2$ kg, $p < 0,001$; $-2,2$ mmHg, $p = 0,003$ i $-2,5$ kg, $p < 0,001$; $-2,3$ mmHg, $p = 0,011$). Podobne wyniki zaobserwowano zarówno w praktyce ogólnej, jak i diabetologicznej. Szczegółowe wyniki zaprezentowano w Tab. 36 i Tab. 37.

Tab. 36. Trzymiesiące (po ID) – zmiany HbA1c, masy ciała, skurczowego ciśnienia krwi u pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy przyjmowali dapagliflozynę w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w Niemczech.

Punkty końcowe	N	Początkowo ≤ 6 miesięcy przed ID	3 miesiące po ID	Różnice (przed-po ID)	p
Wszyscy pacjenci					
HbA1c (%)	826	8,5 (1,5)	7,8 (1,2)	- 0,8 (1,4)	<0,001
Masa ciała (kg)	268	102,7 (22,1)	100,4 (21,6)	- 2,3 (4,8)	<0,001
SBP (mmHg)	471	137,0 (14,5)	134,8 (17,3)	- 2,2 (17,6)	0,003
Pacjenci leczeni u lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej					
HbA1c (%)	682	8,6 (1,5)	7,8 (1,2)	- 0,8 (1,4)	<0,001
Masa ciała (kg)	180	99,7 (22,2)	97,4 (21,4)	- 2,3 (4,9)	<0,001
SBP (mmHg)	326	136,9 (17,4)	135,1 (17,2)	- 1,8 (17,2)	0,046
Pacjenci leczeni u diabetologów					
HbA1c (%)	144	8,4 (1,3)	7,8 (1,2)	- 0,6 (1,3)	<0,001
Masa ciała (kg)	88	108,9 (20,9)	106,4 (20,9)	- 2,5 (4,8)	<0,001
SBP (mmHg)	145	137,2 (17,7)	134,2 (17,6)	- 3,0 (18,6)	0,016

Tab. 37. Sześć miesięcy (po ID) – zmiany HbA1c, masy ciała, skurczowego ciśnienia krwi u pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy przyjmowali dapagliflozynę w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w Niemczech.

Punkty końcowe	N	Początkowo ≤ 6 miesięcy przed ID	6 miesiące po ID	Różnice (przed-po ID)	p
Wszyscy pacjenci					
HbA1c (%)	645	8,5 (1,6)	7,8 (1,2)	- 0,8 (1,5)	<0,001
Masa ciała (kg)	239	102,3 (22,5)	99,8 (22,1)	- 2,5 (7,1)	<0,001
SBP (mmHg)	388	137,7 (16,7)	135,4 (16,2)	- 2,3 (16,7)	0,011
Pacjenci leczeni u lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej					
HbA1c (%)	530	8,5 (1,6)	7,8 (1,2)	- 0,7 (1,5)	<0,001

Punkty końcowe	N	Początkowo ≤ 6 miesięcy przed ID	6 miesiące po ID	Różnice (przed-po ID)	p
Masa ciała (kg)	167	98,9 (21,7)	96,4 (21,3)	- 2,5 (5,4)	<0,001
SBP (mmHg)	265	137,6 (16,9)	135,7 (16,5)	- 2,0 (15,9)	0,064
Pacjenci leczeni u diabetologów					
HbA1c (%)	115	8,6 (1,5)	7,7 (1,2)	- 0,9 (1,3)	<0,001
Masa ciała (kg)	72	110,1 (22,6)	107,7 (22,2)	- 2,5 (9,9)	0,031
SBP (mmHg)	123	137,8 (16,4)	134,8 (15,5)	- 2,9 (18,3)	0,073

Wilding 2017

Celem badania Wilding 2017 ocena skuteczności dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w Wielkiej Brytanii.

U 5 828 pacjentów zakwalifikowanych do analizy zaobserwowano redukcję HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej w okresie od 12 do 24 miesięcy. Odnotowano także redukcję masy ciała oraz zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi.

Wyniki zaprezentowano w Tab. 38. Zmiany w zakresie tych punktów końcowych były zgodne z wynikami, które uzyskano w randomizowanych badaniach klinicznych.

Tab. 38. Wyniki w zakresie HbA1c, masy ciała i skurczowe go ciśnienia krwi w badaniu Wilding.

Punkt końcowy	Średnia wartość wyjściowa	Zmiana w stosunku do wartości początkowej
HbA1c (%)	80,0 mmol/mol (SD 17,6)	-12,8 [95% CI -13,8; -11,8] mmol/mol
Masa ciała (kg)	101,7 kg	-5,0 [95%CI: -5,4, -4,5] kg
SBP (mmHg)	134,1 mmHg	-3,1 [95%CI: -4,0, -2,2] mmHg

8 Dodatkowe dowody naukowe

W ramach dodatkowych dowodów naukowych włączono badania randomizowane w których oceniano twarde punkt końcowe dla dapagliflozyny niezależnie do komparatora. Mając na uwadze bardzo szczegółowe (zawężające) kryteria wskazania refundacyjnego, włączono badania, w których oceniano twarde punkty końcowe niezależnie w jakim skojarzeniu była podawana dapagliflozyna.

Do analizy włączono randomizowane badanie klinicznie DECLARE-TIMI 58³⁴ (N = 8 582 chorych leczonych dapagliflozyną).

Badanie DECLARE-TIMI 58 jest badaniem klinicznym z randomizacją przeprowadzonym w dużej populacji chorych z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową.

Celem badania była ocena wpływ dapagliflozyny na układ sercowo-naczyniowy i funkcjonowanie nerek w porównaniu z placebo.

Do badania włączono 17 160, których randomizowano do grupy dapagliflozyny (N= 8582) oraz placebo (N=8578).

Mediana obserwacji w badaniu wyniosła 4,2 lata przy łącznej liczbie 69 547 pacjentolat.

Do badania włączono chorych w wieku co najmniej 40 lat z cukrzycą typu 2, i HbA1c na poziomie co najmniej 6,5%, ale mniej niż 12,0%, przy klirensie kreatyniny ≥ 60 ml/min. Pacjenci mieli czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (wiek ≥ 55 lat u mężczyzn i ≥ 60 u kobiet, zaburzenia lipidowe, nadciśnienie, paleni tytoniu) lub rozpoznaną chorobę sercowo-naczyniową. Charakterystykę wejściową populacji zestawiono w Tab. 39.

Tab. 39. Charakterystyka wejściowa populacji w badaniu DECLARE-TIMI 58.

	DAPA (N = 8582)	PLACEBO (N = 8578)
Wiek, lata (SD)	63,9 \pm 6,8	64,0 \pm 6,8
BMI, kg/m ² (SD)	32,1 \pm 6,0	32,0 \pm 6,1
Czas trwania cukrzycy, IQR)	11,0 (6,0-16,0)	10,0 (6,0-16,0)
HbA1c, %	8,3 \pm 1,2	8,3 \pm 1,2
Rozpoznana choroba sercowo naczyniowe, n (%)	3474 (40,5)	3500 (40,8)
Stosowane leki przeciw cukrzycowe		
Insulina, n (%)	3567 (41,6)	3446 (40,2)
Metformina, n (%)	7020 (81,8)	7048 (82,2)

Sulfonylomocznik, n (%)	3615 (42,1)	3707 (43,2)
DPP-4, n (%)	1418 (16,5)	1470 (17,1)
GLP-1, n (%)	397 (4,6)	353 (4,1)

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi badania były:

- złożony punkt końcowy mierzony częstością występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, ang. *major adverse cardiac events*). MACE definiowano jako zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny;
- złożony punkt końcowy (zgon sercowo-naczyniowej lub hospitalizacji z powodu niewydolność serca).

Drugorzędowe punktem końcowe obejmowały:

- złożony „nerkowy” punkt końcowy ($\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyny sercowo-naczyniowych);
- zgon niezależnie od przyczyny.

Pozostałe punkty końcowe obejmowały m.in.:

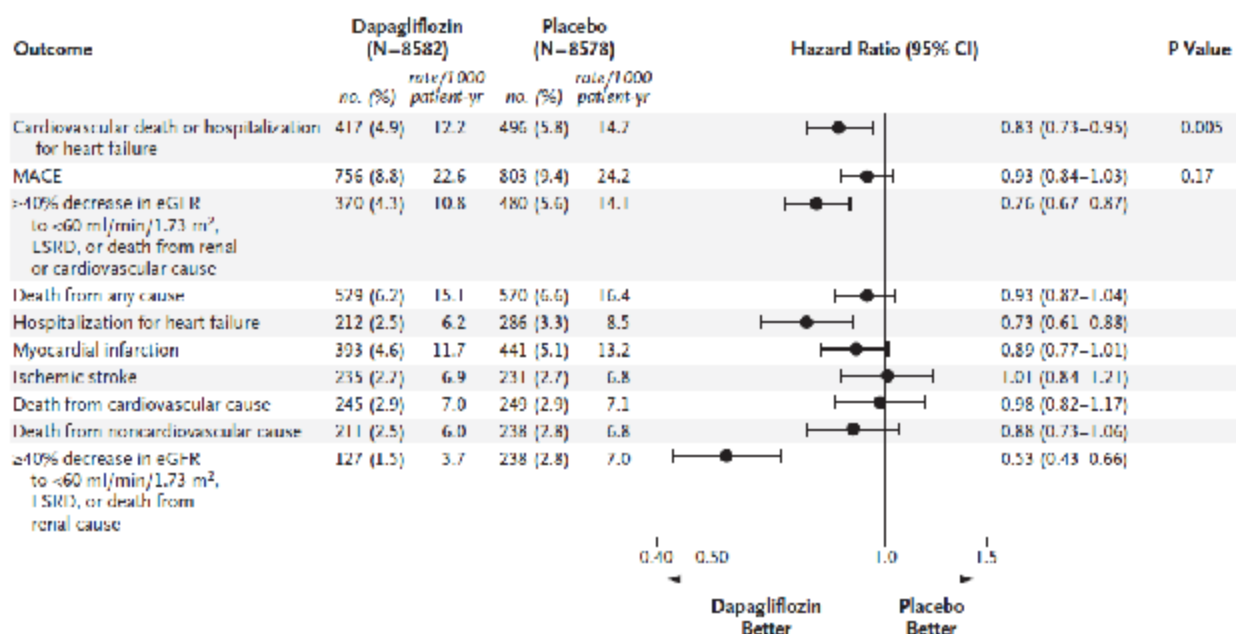
- składowe złożonych punktów końcowych;
- hospitalizacje z powodu niewydolność serca.

W badaniu DECLARE-TIMI 58 wykazano:

- **17% mniejsze ryzyko zgony z przyczyn sercowo-naczyniowej lub hospitalizacji w grupie dapagliflozyny w porównaniu z placebo: HR=0,83 (95%CI: 0,73-0,95; p=0,005);**
- **24% mniejsze ryzyko wystąpienia złożonego „nerkowego” punktu końcowego w grupie dapagliflozyny w porównaniu z placebo, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej: HR=0,76 (95%CI: 0,67-0,87; p=brak danych);**
- **27% mniejsze ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolność serca w grupie dapagliflozyny w porównaniu z placebo: HR=0,76 (95%CI: 0,67-0,87; p=brak danych);**
- 7% mniejsze ryzyko wystąpienia MACE w grupie dapagliflozyny w porównaniu z placebo, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej: HR=0,93 (95%CI: 0,84-1,03; p=ns);
- 7% mniejsze ryzyko zgony niezależnie od przyczyny w grupie dapagliflozyny w porównaniu z placebo, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej: HR=0,93 (95%CI: 0,82-1,04; p=ns);

W badaniu DECLARE potwierdzony został znany profil bezpieczeństwa dapagliflozyny: osiągnięty został pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa – dapagliflozyna nie powodowała zwiększenia częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych wchodzących w skład złożonego punktu MACE (zawał serca niezakończony zgonem, niedokrwienny udar mózgu niezakończony zgonem, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych). Dodatkowo, w badaniu nie zaobserwowano nierównowagi pomiędzy grupami (dapagliflozyna vs placebo) w zakresie występowania amputacji (1,4% vs 1,3%), złamań kości (5,3% vs 5,1%), raka pęcherza moczowego (0,3% vs 0,5%) oraz zgorzeli Fourniera (1 przypadek vs 5 przypadków). W grupie stosującej dapagliflozynę częściej występowały przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (0,3% vs 0,1%) oraz zakażeń narządów płciowych (0,9% vs 0,1%), jednakże zdarzenia te występowały rzadko.

Ryc. 4. Podsumowanie wyników z badania DECLARE-TIMI 58 zgodnie z publikacją Wiviott 2018.



Podsumowanie

Populacja badania DECLARE-TIMI 58 obejmuje chorych leczonych dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą, ale jest szersza niż w analizowanym wskazaniu, co wynika z założenia badania klinicznego opartego na twardych punktach końcowych i konieczności rekrutacji dużej populacji chorych.

W kontekście twardych punktów końcowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową, leczenie dapagliflozyną nie powodowało różnic w częstości MACE w porównaniu z placebo. Wykazano *noninferiority*, a wynik na korzyść dapagliflozyny nie osiągnął istotności statystycznej do wnioskowania o przewadze nad placebo. Wykazano natomiast mniejszą częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca w grupie dapagliflozyny, a wyniki były spójny w obrębie chorych z wcześniejszą chorobą sercowo-naczyniową oraz bez choroby w wywiadzie.

Dodatkowo wykazano protekcyjny wpływ na nerki w postaci mniejszej częstości spadków eGFR, występowania schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu w powodu niewydolności nerek.

Uzyskane dane wskazują na przewagę dapagliflozyny w kontekście zmniejszenia liczby zgonów sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz zmniejszenia liczby powikłań nerkowych cukrzycy. Daje to podstawy do umocnienia pozycji leku, jako technologii o korzyściach wykazanych na twardych punktach końcowych.

9 Ograniczenia

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 Matthaiei 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 były spójne, co wskazuje na występowanie wśród analizowanych prac niewielkiej heterogeniczności pod względem badanych populacji. Nie mniej metoda Buchera ignoruje potencjalne różnice występujące w charakterystykach grup kontrolnych

Dodatkowo, różne definicje hipoglikemii łagodnej w badaniach (w badaniu Matthaiei 2015: 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; 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 Matthaiei 2015 oceniono na 5 pkt, natomiast jakość badania LEAD-5 - na 3/5 pkt (badanie przeprowadzone bez zaślepienia w ramieniu insuliny glargine oraz metodą podwójnie ślepej próby 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 AOTMiT 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.

Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji mITT (ang. *modified intention-to-treat*). W badaniu Matthaiei 2015 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 badaniu LEAD-5 skuteczność i bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

W badaniu Matthaiei 2015 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.

Ograniczeniem analizy jest także brak badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie dapagliflozyny w populacji chorych z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczonych metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika. Nie mniej należy podkreślić, że tak zdefiniowana populacja wynika ze specyfiki refundacyjnej, a dane typu RWE najczęściej mają charakter przekrojowy i uogólniają efekt terapeutyczny w populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym (stosowanie dapagliflozyny w monoterapii, terapii skojarzonej z OAD i terapii skojarzonej z insuliną). Tym samym uzyskanie specyficznych danych RWE, które będą dedykowane do wnioskowanego wskazania jest mało prawdopodobne.

10 Dyskusja

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

Do dnia 24 października 2018 r. zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu, na podstawie których było możliwe przeprowadzenie ilościowego porównania dapagliflozyny z insuliną:

- 1) badanie Matthaiei 2015: w którym dapagliflozyna była stosowana w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika - DAPA + MET + SU vs PLA + MET + SU;
- 2) badanie LEAD-5 badanie umożliwiające porównanie pośrednie dapagliflozyny z insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU).

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

Prezentowane wyniki są tożsame z wynikami raportu złożonego do AOTMiT w 2014 roku i pozytywnie zweryfikowanego przez analityków agencji. Ponadto wykorzystane dane są opublikowane, co stanowi spełnienie oczekiwań co do wiarygodności danych, a niniejszy raport został dodatkowo rozszerzony o badania dotyczące skuteczności praktycznej.

Siła dowodów płynących z przeglądu randomizowanych badań pierwotnych, dotyczących oceny stosowania dapagliflozyny w analizowanych populacjach chorych jest wysoka i umiarkowanie wysoka. Badanie Matthaiei 2015 charakteryzowało się wysoką jakością (5 pkt w skali Jadad; niskie ryzyko błędu systematycznego zgodnie ze skalą Cochrane). Badanie LEAD-5 charakteryzowało się umiarkowanie wysoką jakością. Było to badanie przeprowadzone bez zaślepienia w ramieniu insuliny glargine oraz metodą podwójnie ślepej próby dla grup liraglutytu i placebo (3,5 pkt w skali Jadad; nieznanne ryzyko błędu systematycznego zgodnie ze skalą Cochrane).

We włączonym do porównania pośredniego badaniu Matthaiei 2015 skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny oceniano w populacji 218 chorych (po 109 chorych randomizowanych do grupy dapagliflozyny i placebo). Skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w dawce 10 mg/d w badaniach bezpośrednich oceniano łącznie w populacji 440 chorych (po 220 chorych randomizowanych do grup dapagliflozyny i placebo).

W wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących dapagliflozynę z insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika. W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki porównania pośredniego metodą Buchera, które wykazało zbliżoną skuteczność porównywanych interwencji pod względem redukcji poziomu HbA_{1c} (numeryczna przewaga w ramieniu insuliny, jednak wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej) i FPG oraz odsetka chorych osiągających HbA_{1c} < 7,0%. Z drugiej strony, stosowanie dapagliflozyny powodowało znaczną redukcję masy ciała i obwodu talii, podczas gdy stosowanie insuliny glargine - wzrost, co wskazuje na przewagę dapagliflozyny w kontekście tych parametrów (brak możliwości określenia istotności statystycznej dla obwodu talii).

Dodatkowo, wykazano korzystny wpływ stosowania dapagliflozyny u chorych z nadciśnieniem tętniczym (redukcja SBP w grupie dapagliflozyny vs wzrost SBP w grupie insuliny glargine). W badaniach epidemiologicznych wykazano ścisłą liniową zależność pomiędzy wysokością skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego a ryzykiem udaru mózgu i zawału serca. W metaanalizie MacMahon 1990³⁵ wykazano, że ciśnienie rozkurczowe wyższe o 5 mmHg wiąże się z 34% zwiększeniem ryzyka udaru mózgu i 21% zwiększeniem ryzyka zawału serca. Natomiast w metaanalizie Collins 1990³⁶ wykazano, że zmniejszenie ciśnienia rozkurczowego o 5–6 mmHg za pomocą leków hipotensyjnych zmniejsza ryzyko udaru o 38%, a ryzyko choroby wieńcowej - o 14%.

Dapagliflozyna i insulina glargine charakteryzowały się zbliżonym profilem bezpieczeństwa - nie wykazano istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania badania oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych. Podobnie, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania hipoglikemii oraz innych zdarzeń niepożądanych. W żadnym z analizowanych ramion nie raportowano zgonów. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących analizowane interwencje pełna ocena bezpieczeństwa jest ograniczona, np. brak danych na temat częstości zakażeń układu moczowo-płciowego w ramieniu insuliny glargine powoduje brak oceny punktów końcowych będących przedmiotem szczególnego zainteresowania w przypadku inhibitorów SGLT-2.

W oparciu o rekomendację AOTMiT dla insuliny glargine stosowanej w cukrzycy typu 1 i 2, leczenie insuliną glargine związane jest z większą skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu ze stosowaniem insuliny NPH.²⁵ Stąd, przy ograniczeniach porównania pośredniego dapagliflozyny i insuliny NPH uznano, że takie porównanie nie podniesie wiarygodności analizy, a wyniki przedstawiono dla pośredniego porównania dapagliflozyny i insuliny glargine, jako leku co najmniej porównywalnego do insuliny NPH. Przyjęto, że wyższość kliniczna dapagliflozyny nad insuliną glargine wskazuje na dominację również względem insuliny NPH oraz dominację względem innych długo działających analogów insuliny.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, dapagliflozyna jako trzeci lek dodany do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika w leczeniu cukrzycy typu 2 może być uznana za terapię o porównywalnej skuteczności w zakresie redukcji HbA1c i FPG w stosunku do insulin bazowych (insuliny NPH, insuliny glargine) oraz udowodnionej większej skuteczności w kontekście redukcji masy ciała, przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko stosowania. Biorąc pod uwagę fakt, że jedyną możliwą formą porównania dapagliflozyny z insuliną po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika jest porównanie pośrednie, jakość dowodów oraz zbliżona charakterystyka populacji wskazują, że pomimo ograniczeń wnioskowanie może być wiarygodne.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań skuteczności praktycznej dla dapagliflozyny w terapii trójlekowej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Do analizy włączono 5 badań w ramach dodatkowych dowodów, w których oceniano stosowanie dapagliflozyny w połączeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (m.in. DAPA + MET, DAPA + SUL, DAPA + DPP-4, inne) w leczeniu cukrzycy typu 2. Wyniki otrzymane w tych badaniach m.in. w zakresie HbA1c, masy ciała i SBP są porównywalne z wynikami zaobserwowanymi w randomizowanych badaniach klinicznych (patrz rozdział 7.1).

Otrzymane wyniki są także spójne z wynikami opracowań wtórnych (patrz rozdział 4.1), zgodnie z którymi stosowanie inhibitorów SGLT-2, w tym dapagliflozyny, zapewnia dobrą kontrolę glikemii, powodując znaczną redukcję HbA1c i FPG względem wartości początkowych oraz wywiera korzystny wpływ u chorych z otyłością i nadciśnieniem, zapewniając istotną redukcję masy ciała, SBP i DBP w porównaniu do wartości początkowych. Dodatkowo, w opracowaniach wtórnych wykazano, że dapagliflozyna jest bezpieczną opcją terapeutyczną u chorych z cukrzycą typu 2. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych była o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, a częstości występowania hipoglikemii w grupie dapagliflozyny były zbliżone do obserwowanych w grupie placebo. W większości badań wykazano zwiększone ryzyko występowania infekcji dróg płciowych oraz moczowych, a dodatkową ostrożność należało zachować w przypadku chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia odwodnienia.

Dodatkowo metaanaliza sieciowa Lozano-Ortega 2016³⁷ wskazuje, że inhibitory SGLT-2 są co najmniej tak samo skuteczne, jak inne grupy leków przeciwcukrzycowych (inhibitory DPP-4, analogi GLP-1, insulina bazowa) w zakresie kontroli poziomów HbA1c, zapewniając jednocześnie dodatkowe korzyści związane z utratą masy ciała i redukcją SBP a ryzyko hipoglikemii jest podobne lub zmniejszone za pomocą inhibitorów SGLT2.

W badaniu Lozano-Ortega 2016 w celu odnalezienia badań randomizowanych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatów z grupy SGLT-2 w połączeniu z MET + SUL u pacjentów z cukrzycą typu 2, przeszukiwano bazy Medline, Embase i Cochrane. Spośród 2236 abstraktów zidentyfikowanych w trakcie przeglądu systematycznego włączono do analizy 30 randomizowanych badań klinicznych

opublikowanych między 2003 a 2013. Do metaanalizy włączono randomizowane badania kliniczne obejmujące terapie przeciwcukrzycowe dodane do metforminy i sulfonilomocznika.

Średnia % zmiana poziomu HbA1c w porównaniu z placebo wyniosła:

- -0,86 % [95%CI: -1,23; -0,50] dla inhibitorów SGLT-2,
- -0,68 % [95%CI: 0,93; -0,43] dla inhibitorów DPP-4,
- -1,07 % [95%CI: 1,43; -0,70] dla analogów GLP-1,
- -1,08 % [95%CI: 1,47; -0,71] dla insuliny bazowej.

Zmiana masy ciała wyniosła:

- -1,71 kg [95%CI: -2,84; -0,57] dla inhibitorów SGLT-2,
- 0,70 kg [95%CI: -0,05; 1,47] dla inhibitorów DPP-4,
- -1,14 kg [95%CI: -2,24; -0,06] dla analogów GLP-1,
- 2,63 kg [95%CI: 1,43; 3,83] dla insuliny bazowej.

Zmiana skurczowego ciśnienia krwi wyniosła:

- -3,73 mmHg [95%CI: -6,61; -0,57] dla inhibitorów SGLT-2,
- 0,87mmHg [95%CI: -1,94; 3,89] dla inhibitorów DPP-4,
- -2,90 mmHg [95%CI: -7,65; 1,61] dla analogów GLP-1,
- 3,19 mmHg [95%CI: -2,37; 8,42] dla insuliny bazowej.

Wyłącznie w przypadku inhibitorów SGLT-2 oraz preparatów z grupy GLP-1 zaobserwowano utratę masy ciała oraz zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi, podczas gdy wszystkie inne terapie wykazały albo zwiększenie lub brak zmian masy ciała lub skurczowego ciśnienia krwi (SBP).

Należy w tym miejscu zaznaczyć, iż powikłania cukrzycy dotyczące układu krążenia stanowią jeden z podstawowych oraz nadal nierozwiązanych problemów w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2. Zgodnie z publikacją Stelmaszyk 2017 ryzyko sercowo-naczyniowe u tych chorych jest nawet 2-4-krotnie wyższe w porównaniu z osobami bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej, dlatego też jego zmniejszenie jest jednym z najistotniejszych celów terapeutycznych. Wybór leku stosowanego w celu normalizacji zaburzeń gospodarki węglowodanowej u chorego na cukrzycę typu 2 powinien uwzględniać wpływ tego leku na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego oraz na chorobowość i śmiertelność związaną ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego.³⁸

Wstępne doniesienia dotyczące bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny w aspekcie wpływu na układ sercowo-naczyniowy zawarto w raporcie Europejskiej Agencji Leków z 2012 roku.³⁹ „Metaanalizie poddano 14 badań klinicznych fazy 2b oraz fazy 3, zakończonych przed 15 lipca 2011 roku. Mimo, że włączono do analizy badania nie miały wprowadzić na cel oceny wpływu dapagliflozyny na układ sercowo-naczyniowy, to

odnotowywano w nich przypadki wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów serca bądź udaru, czyli znaczących zdarzeń sercowych (MACE, ang. major adverse cardiovascular events), a także przypadki hospitalizacji z powodu niestabilnej choroby niedokrwiennej serca (ChNS). W metaanalizie badań trwających 12-208 tygodni stwierdzono wprawdzie 145 przypadków MACE bądź hospitalizacji z powodu niestabilnej ChNS, jednak hazard względny (HR, ang. hazard ratio) wystąpienia tych powikłań wynosił 0,819 [95%CI: 0,583-1,152] dla grupy leczonej dapagliflozyną względem grup otrzymujących placebo zamiast tego leku. Zatem dapagliflozyna okazała się lekiem skutecznie redukującym ryzyko sercowo-naczyniowe w porównaniu z placebo.”⁴⁰

Korzystny wpływ dapagliflozyny w zakresie zmniejszania ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych udowodniono również w metaanalizie przeprowadzonej przez Sonesson i wsp.⁴¹ „Analizie poddano częstość występowania MACE oraz niestabilnej ChNS w grupie pacjentów stosujących dapagliflozynę względem grupy kontrolnej, która była dopasowana pod względem wieku, wskaźnika masy ciała, czasu trwania cukrzycy, palenia tytoniu, szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej, stężenia frakcji cholesterolu LDL i ciśnienia tętniczego. Wykazano, że stosowanie dapagliflozyny zmniejsza ryzyko wystąpienia MACE i/lub niestabilnej dławicy piersiowej we wszystkich grupach pacjentów, nawet ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi i nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie, w około 4-letnim okresie leczenia dapagliflozyną.”⁴²

W odniesieniu do negatywnej Rekomendacji nr 2/2015 Prezesa AOTMiT z dnia 12 stycznia 2015 r. w sprawie objęcia refundacją leku Forxiga, której jedną z przesłanek był brak skuteczności dapagliflozyny, należy przytoczyć wyniki badania DECLARE-TIMI 58 opublikowanego 10 listopada 2018 roku. W badaniu DECLARE-TIMI 58, największym do tej pory badaniu z sercowo-naczyniowymi punktami końcowymi w grupie inhibitorów SGLT-2, w którym uczestniczyło ponad 17 000 pacjentów z 33 krajów wykazano, że dapagliflozyna zredukowała ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego hospitalizacje z powodu niewydolności serca i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 17% (HR=0,83 [95% CI 0,73-0,95], p=0,005. Punkt ten był jednym z dwóch równoważnych punktów końcowych dotyczących skuteczności. Redukcja ryzyka wystąpienia tego punktu wynikała z redukcji hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 27% (HR=0,73 [95% CI 0,61-0,88]). Obserwowane korzyści dotyczyły ogółu pacjentów włączonych do badania, niezależnie od tego, czy pacjenci mieli rozpoznaną chorobę sercowo-naczyniową czy tylko sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka oraz niezależnie od występowania u pacjentów niewydolności serca.

W grupie pacjentów stosujących dapagliflozynę zaobserwowano również mniejsze o 7% ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych wchodzących w skład złożonego punktu MACE (zwał serca niezakończony zgonem, niedokrwieny udar mózgu

niezakończony zgonem, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych), ale obserwacja ta nie osiągnęła istotności statystycznej (HR=0,93 [95% CI 0,84-1,03], p=0,17).

W badaniu DECLARE potwierdzony został znany profil bezpieczeństwa dapagliflozyny: osiągnięty został pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa – dapagliflozyna nie powodowała zwiększenia częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych wchodzących w skład złożonego punktu MACE (zawał serca niezakończony zgonem, niedokrwienny udar mózgu niezakończony zgonem, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych).

Dodatkowo, w badaniu nie zaobserwowano nierównowagi pomiędzy grupami (dapagliflozyna vs placebo) w zakresie występowania amputacji (1,4% vs 1,3%), złamań kości (5,3% vs 5,1%), raka pęcherza moczowego (0,3% vs 0,5%) oraz zgorzeli Fourniera (1 przypadek vs 5 przypadków). W grupie stosującej dapagliflozynę częściej występowały przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (0,3% vs 0,1%) oraz zakażeń narządów płciowych (0,9% vs 0,1%), jednakże zdarzenia te występowały rzadko.

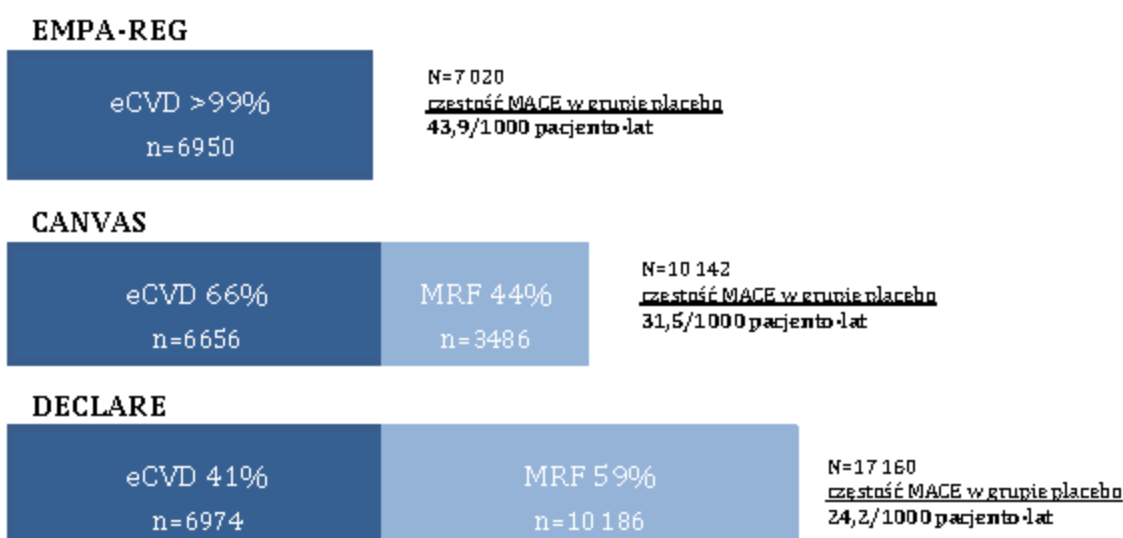
W zakresie drugorzędowych punktów końcowych w grupie stosującej dapagliflozynę zaobserwowano redukcję ryzyka wystąpienia złożonego nerkowego punktu końcowego (przetrwiała redukcja eGFR o co najmniej 40% do wartości poniżej 60 ml/min/1,73 m², rozwój krańcowego stadium przewlekłej choroby nerek, zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych) o 24% (HR 0,76 [95% CI 0,67-0,87]), oraz mniejsze o 7% ryzyko wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny (HR 0,93 [95% CI 0,82-1,04], numeryczna przewaga nie osiągnęła istotności statystycznej).

Badanie DELCARE, zgodnie z kryteriami włączenia pokrywa analizowaną populację chorych (tj. w terapii potrójnej), pomimo, że nie było do niej dedykowane. Stąd uzyskane wyniki dla twardych punktów końcowych pozwalają pozytywnie odpowiedzieć na uwagi analityków AOTMiT zgłaszanych we wcześniej oceniamy raporcie o danych braku dla twardych punktów końcowych.

Wyniki badania DELCARE, należy interpretować przez pryzmat populacji włączonej do badania, która była inna niż we wcześniej opublikowanych badaniach EMPA-REG i CANVAS⁴³. W badaniu DELCARE większość chorych nie miała zdiagnozowanej choroby sercowo-naczyniowej (patrz Ryc. 5), w przeciwieństwie do badania EMPA-REG gdzie kryterium włączenia była choroba sercowo-naczyniowa. Stąd wykazana częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych w tak różnie zdefiniowanych populacjach jest inna i wprost przekłada się na możliwość osiągnięcia statycznie istotnych wyników. Między innymi w badaniu EMPA-REG częstość MACE w grupie placebo wyniosła 43,9 na 1000 pacjentolat, natomiast w badaniu DELCARE 24,2 zdarzeń na 1000 pacjentolat. Dla zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie placebo uzyskano odpowiednio 20 (badanie EMPA-REG) i 7 (badanie DELCARE) zdarzeń na 1000 pacjentolat. Wskazuje to na populację znacznie mniej obciążoną schorzeniami sercowo-naczyniowych chorych z badania DECLARE w porównaniu do EMPA-REG i CANVAS i brak możliwości bezpośredniego odnoszenia wyników między poszczególnymi badaniami ze względu na dużą heterogeniczność populacji wynikającą z przyjętych kryteriów włączenia i wykluczenia. Jednakże populacja

chorych z badania DECLARE właściwie odzwierciedla populację z praktyki klinicznej, która jest bardziej zróżnicowana, niż wyselekcjonowani chorzy z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Ryc. 5. Różnice w populacjach między badaniami DECLARE, EMPA-REG i CANVAS – odsetek chorych z potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową.



eCVD - rozpoznana choroba układu krążenia (ang. *established cardiovascular disease*);
MRF - wiele czynników ryzyka (ang. *multiple risk factor*).

W kontekście długoterminowego bezpieczeństwa dapagliflozyny niezbędną jest również ocena wpływu leku na częstość występowania nowotworów. Wyniki badań wskazują, że stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do komparatora (w tym placebo) może być związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworu pęcherza moczowego (0,16% vs 0,03%), prostaty (0,34% vs 0,16%) i piersi (0,40% vs 0,22%) oraz zmniejszonym ryzykiem wystąpienia innych nowotworów np. układu krwionośnego i limfatycznego, jajnika czy nerek, co skutkuje brakiem zwiększenia ryzyka wystąpienia nowotworu ogółem (1,47% vs 1,35%). Niemniej jednak, podejrzenia o zwiększonym ryzyku występowania nowotworu pęcherza moczowego, prostaty i piersi podczas leczenia dapagliflozyną mogą mieć charakter przypadkowy i wymagają dalszych obserwacji.^{44,45} Należy zauważyć, że ryzyko związane z tymi zdarzeniami nie było przedmiotem pogłębionych analiz bezpieczeństwa oraz tematem komunikatów bezpieczeństwa wydawanych przez urzędy oceniające i nadzorujące technologie medyczne, w tym EMA i FDA.^{31,46}

W raporcie ze spotkania Komitetu Doradczego FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) z dnia 19 lipca 2011 roku wymieniono następujące sygnały bezpieczeństwa stwierdzone w badaniach klinicznych związane ze stosowaniem dapagliflozyny: zwiększona częstość

występowania raka pęcherza moczowego, raka piersi, potencjalnie poważny przypadek polekowego uszkodzenia wątroby, nieznane długoterminowe skutki zwiększonej częstości występowania infekcji układu moczowego i infekcji narządów płciowych na czynność nerek i rozmnażanie, jak również krótkoterminowego wpływu hipowolemii i odwodnienia na czynność nerek u osób starszych oraz przyjmujących diuretyki i leki hipotensyjne.²⁷ Raport stanowił pierwszą ocenę dapagliflozyny przez FDA, przeprowadzoną w oparciu o dane z 14 badań klinicznych, w wyniku której wniosek o dopuszczenie do obrotu został odrzucony, głównie ze względu na niepewność co do bezpieczeństwa leku.

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

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

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

Uznano za mało prawdopodobny wpływ dapagliflozyny na częstość występowania raka pęcherza moczowego, jednocześnie zalecając dalsze monitorowanie nowych przypadków w badaniach IV fazy w celu wykluczenia związku pomiędzy stosowaniem dapagliflozyny a częstością występowania raka pęcherza moczowego. Analiza wyników rutynowego monitorowania aktywności enzymów wątrobowych oraz analiza przyczyn w przypadkach znacznego uszkodzenia wątroby i zaburzeń czynności wątroby potwierdziła, że dapagliflozyna nie ma działania hepatotoksycznego (potencjalnie poważny przypadek polekowego uszkodzenia wątroby ostatecznie uznano za autoimmunologiczne zapalenie wątroby).²⁹

Warto zauważyć, że infekcje układu moczowo-płciowego, będące przedmiotem szczególnego zainteresowania ze względu na mechanizm działania inhibitorów SGLT-2, zazwyczaj występowały podczas pierwszych 24 tygodni badań, były o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, reagowały na standardowe leczenie i nie prowadziły do przerwania terapii dapagliflozyną.⁴⁴ Dodatkowo należy podkreślić, że kluczowym celem

leczenia cukrzycy jest skuteczna kontrola glikemii, którą można uzyskać m.in. dzięki zastosowaniu leku o odmiennym mechanizmie działania.

Zidentyfikowane w ramach niniejszego przeglądu systematycznego zdarzenia niepożądane związane z leczeniem za pomocą dapagliflozyny są spójne z Charakterystyką Produktu Leczniczego, co potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku uwzględniony w ChPL.⁷

Dapagliflozyna w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 zalecana jest przez większość agencji oceny technologii medycznych, które wydały rekomendacje. W terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika dapagliflozyna zalecana jest przez *Scottish Medicines Consortium* (SMC),⁴⁷ natomiast wg *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)⁴⁸ tego typu terapia powinna być podawana chorym wyłącznie w ramach badań klinicznych. Z kolei dapagliflozyna w terapii podwójnej w skojarzeniu z insuliną rekomendowana jest przez NICE⁴⁸ i SMC⁴⁷ oraz niezalecana - przez *Haute Autorité de Santé* (HAS)⁴⁹ i *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC),⁵⁰ w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i insuliną zalecana jest przez HAS,⁴⁹ natomiast w skojarzeniu z insuliną i innymi lekami przeciw cukrzycowymi - przez NICE.⁴⁸

Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, rekomendowanej przez autorów wytycznych klinicznych (w tym Polskie Towarzystwo Diabetologiczne) i agencje oceny technologii medycznych oraz refundowanej w większości krajów Unii Europejskiej.

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

Dostęp do terapii dapagliflozyną będzie stanowić istotną i oczekiwaną przez chorych alternatywę dla aktualnie dostępnego leczenia oraz umożliwi lekarzom indywidualizację i intensyfikację leczenia w zależności od cech pacjenta i celów terapeutycznych, co jest zgodne z najnowszymi polskimi zaleceniami leczenia cukrzycy (PTD 2018).

Ocena dapagliflozyny przez AOTMiT w leczeniu cukrzycy typu 2 była już dokonywana wcześniej, ^{51,52} w tym zlecenie 240/2014 dotyczyło stosowania dapagliflozyny w cukrzycy *typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat*

- 3) w trójkowej 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 - tj. we wskazani zbliżonym do rozpatrywanego w niniejszej analizie (w badaniach klinicznych włączonych do niniejszej

Analizy klinicznej średnie BMI wyniosło $> 30 \text{ kg/m}^2$) i dotyczy porównania DAPA+MET+SU z INS+MET+SU.

- 4) w skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ - które nie jest przedmiotem tego wniosku refundacyjnego i nie jest rozpatrywane w niniejszej analizie

Negatywna rekomendacja nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. AOTMiT na podstawie zlecenia 240/2014 podyktowana została:

- brakiem wystarczającego uzasadnienia prognozowanego wpływu na budżet płatnika publicznego, z którym wiązałaby się refundacja dapagliflozyny
- wówczas dostępnymi dowodami naukowymi - wyniki badania Matthaei 2014 nie były wtedy jeszcze dostępne w formie zweryfikowanej publikacji pełnotekstowej, przez co zdaniem Agencji wnioskowanie o efektywności klinicznej terapii na jego podstawie miało ograniczoną wiarygodność
- brakiem oceny skuteczności dapagliflozyny w odniesieniu do występowania powikłań sercowo naczyniowych

Nowy wniosek refundacyjny dla dapagliflozyny adresuje wszystkie powyższe przesłanki negatywnej decyzji:

- **dotyczy tylko wskazania, które nie będzie generować dodatkowych wydatków płatnika publicznego, gdyż dapagliflozyna ma tu zastępować podanie insuliny w momencie intensyfikacji leczenia po niepowodzeniu terapii metformina+po pochodne sulfonilomocznia,**
- **od ostatniej rekomendacji AOTMiT dla dapagliflozyny minęły cztery lata, co pozwoliło na lepsze poznanie leku pod względem skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w praktyce klinicznej. Dodatkowo badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika zostało opublikowane w postaci pełnotekstowej, co adresuje uwagi AOTMiT dotyczące klinicznej oceny wartości leku,**
- **w listopadzie 2018 zostało opublikowane badanie randomizowane w którym analizowano skuteczność dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 w odniesieniu do twardych punktów końcowych - badanie DECLARE-TIMI 58 (N=17 160). W badaniu DECLARE-TIMI 58 ze względu na mniej obciążaną kardiologicznie populację chorych nie wykazano redukcji ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego MACE, natomiast wykazano redukcji ryzyka wystąpienia złożonego punktu obejmującego hospitalizacje z powodu niewydolności serca i zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych o 17% (HR=0,83; p<0,05). Redukcja ryzyka wystąpienia tego punktu wynikała z redukcji hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 27%. Dodatkowo wykazano efekt nefroprotektoryjny w postaci redukcję ryzyka wystąpienia złożonego nerkowego punktu końcowego. Tym samym wyniki badania adresują uwagę co do braku oceny leku w ramach**

twardych punktów końcowych, podkreślać korzyści ze stosowanie leku przy dobrze rozpoznany profilu bezpieczeństwa; 53, 54, 55, 56

- w kontekście podobnych wniosków z badań dla innych leków z grupy inhibitorów SGLT2 może to świadczyć o potencjalnym efekcie klasy. W metaanalizie opublikowanej w Lancet w listopadzie 2018 r. na podstawie 3 randomizowanych badań dla leków z grupy inhibitorów SGLT2 oceniających twarde punkt końcowe (w tym na podstawie badania DECLARE-TIMI 58) wykazano szczególną korzyść w redukcji liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz efekt renoprotekcyjny, przy umiadowych korzyściach związanych z redukcją poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

11 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 24 października 2018 r. zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu, na podstawie których było możliwe przeprowadzenie ilościowego porównania dapagliflozyny z insuliną:

- 1) badanie Matthaiei 2015: w którym dapagliflozyna była stosowana w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika - DAPA + MET + SU vs PLA + MET + SU;
- 2) badanie LEAD-5 badanie umożliwiające porównanie pośrednie dapagliflozyny z insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU).

Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny przedstawiono także w oparciu o 2 pełne raporty z badań klinicznych (wyniki badania podstawowego i przedłużonej obserwacji) dostarczone przez Wnioskodawcę oraz 8 odnalezionych abstraktów konferencyjnych.

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących dapagliflozynę z insuliną, stąd wykorzystano porównanie pośrednie leków metodą Buchera. Porównanie pośrednie było możliwe poprzez badania Matthaiei 2015 oceniające stosowanie dapagliflozyny vs placebo oraz badanie LEAD-5 oceniające stosowanie insuliny glargine vs placebo. Charakterystyki chorych włączonych do badań w zakresie parametrów podanych w publikacjach są zbliżone. Okres obserwacji w badaniu Matthaiei wynosił 24 i 52 tyg., natomiast w badaniu LEAD-5 - 26 tyg.

Pośrednia ocena skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w porównaniu z insuliną glargine w terapii trójlekowej po nieskuteczności pochodnej sulfonilomocznika i metforminy na podstawie badań Matthaiei 2015 i LEAD-5 wykazała:

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

- stosowanie insuliny przez 26 tyg. było związane z większą numeryczną redukcją poziomu HbA_{1c} względem wartości początkowej w porównaniu do stosowania dapagliflozyny przez 24 tyg. i 52 tyg., ale nie wykazano istotnych statystycznie różnic (odpowiednio: WMD=-0,16% [95% CI: -0,50; 0,18], p=ns i WMD=-0,11% [95% CI: -0,50; 0,28], p=ns);
- nie wykazano istotnych statystycznie różnic w redukcji poziomu glukozy na czczo (FPG) względem wartości początkowej podczas stosowania dapagliflozyny przez 24 tyg. i 52 tyg. oraz insuliny glargine przez 26 tyg. (odpowiednio: WMD=-0,46 mmol/l [95% CI: -1,29; 0,37], p=ns oraz WMD=-0,14 mmol/l [95% CI: -1,05; 0,77], p=ns);
- stosowanie dapagliflozyny przez 24 tyg. i 52 tyg. spowodowało redukcję masy ciała chorych, natomiast stosowanie insuliny glargine przez 26 tyg. - wzrost masy ciała chorych w porównaniu do wartości początkowej, co spowodowało istotne

statystycznie różnice na korzyść dapagliflozyny (odpowiednio: WMD=4,09 kg [95% CI: 2,86; 5,32], $p<0,05$ oraz WMD=4,00 kg [95% CI: 2,52; 5,48], $p<0,05$);

- stosowanie dapagliflozyny przez 24 tyg. i 52 tyg. powodowało redukcję obwodu talii chorych, natomiast stosowanie insuliny glargine przez 26 tyg. - wzrost obwodu talii chorych w porównaniu do wartości początkowej, co spowodowało różnice na korzyść dapagliflozyny (odpowiednio: WMD=3,10 cm oraz WMD=3,04 cm), jednak ze względu na brak danych dotyczących parametrów zmienności w badaniu LEAD-5 nie było możliwe określenie istotności statystycznej wyników;
- stosowanie dapagliflozyny przez 8 tyg. i 52 tyg. powodowało redukcję ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP), natomiast stosowanie insuliny glargine przez 26 tyg. - wzrost SBP w porównaniu do wartości początkowej, co wskazuje na istotne statystycznie korzyści ze stosowania dapagliflozyny po 8 tyg. (WMD=5,70 mmHg [95% CI: 0,52; 10,88]), natomiast w przypadku stosowania dapagliflozyny przez 52 tyg. wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

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

- nie wykazano istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania badania oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie dapagliflozyny oraz insuliny glargine; w żadnym z analizowanych ramion nie raportowano zgonów;
- w żadnym z analizowanych ramion nie raportowano hipoglikemii ciężkiej; u 1 pacjenta w 52 tyg. okresie obserwacji w grupie dapagliflozyny występowały hipoglikemie nawracające prowadzące do przerwania leczenia; nie wykazano istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania hipoglikemii łagodnej w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy insuliny glargine;
- po 52 tyg. obserwacji wykazano trend w kierunku większej częstości występowania kaszlu w grupie przyjmującej insulinę glargine w porównaniu do dapagliflozyny, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej;
- w przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych występujących z częstością $\geq 2\%$ w którejkolwiek z grup nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą dapagliflozyny oraz insuliny glargine.

12 Wnioski

W praktyce klinicznej w Polsce po nieskuteczności leczenia metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika kolejny etap leczenia stanowi dołączenie insuliny. Ze względu na ograniczone możliwości bezpośredniego porównania dapagliflozyny z insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (brak opublikowanych badań bezpośrednich porównujących obie terapie), w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego na podstawie badań Matthaiei 2015 (DAPA + MET + SU vs PLA + MET + SU) i LEAD-5 (GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU).

W badaniu Matthaiei 2015 wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu z placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w zakresie lepszej kontroli glikemii (HbA_{1c}, FPG), redukcji masy ciała i obwodu talii, jak również obniżenia ciśnienia krwi (SBP).

Wyniki porównania pośredniego dapagliflozyny z insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika wskazują na zbliżoną skuteczność (tj. brak istotnych statystycznie różnic) porównywanych interwencji pod względem redukcji poziomu HbA_{1c} i FPG oraz odsetka chorych osiągających HbA_{1c} < 7,0%. Dodatkowo, stosowanie dapagliflozyny powodowało istotną statystycznie redukcję masy ciała i obwodu talii (po 24 tyg.: -2,07 kg, -1,59 cm), podczas gdy stosowanie insuliny glargine - wzrost (po 26 tyg.: +2,02 kg, +1,51 cm), co wskazuje na przewagę dapagliflozyny w kontekście tych parametrów (brak możliwości określenia istotności statystycznej dla obwodu talii). Dodatkowo, wykazano korzystny wpływ stosowania dapagliflozyny u chorych z nadciśnieniem tętniczym (redukcja SBP w grupie dapagliflozyny vs wzrost SBP w grupie insuliny glargine).

Dapagliflozyna i insulina glargine charakteryzowały się zbliżonym profilem bezpieczeństwa - nie wykazano istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania badania oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych. Podobnie, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania hipoglikemii oraz innych zdarzeń niepożądanych. W żadnym z analizowanych ramion nie raportowano zgonów. Ze względu na brak danych w ramieniu insuliny glargine porównanie częstości zakażeń układu moczowo-płciowego w ramach tej populacji jest ograniczone.

W oparciu o rekomendację AOTMiT dla insuliny glargine stosowanej w cukrzycy typu 1 i 2, leczenie insuliną glargine związane jest z większą skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu ze stosowaniem insuliny NPH - przyjęto, że wyższość kliniczna dapagliflozyny nad insuliną glargine wskazuje na przewagę również względem insuliny NPH oraz przewagę względem innych długo działających analogów insuliny.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, dapagliflozyna jako trzeci lek dodany do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika w leczeniu cukrzycy typu 2 może być uznana za terapię o porównywalnej skuteczności w zakresie redukcji HbA_{1c} i FPG w stosunku do insulin bazowych (insuliny NPH, insuliny glargine) oraz udowodnionej większej skuteczności w kontekście redukcji masy ciała, przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko stosowania. Biorąc pod uwagę fakt, że jedyną możliwą formą porównania dapagliflozyny z insuliną po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika jest porównanie pośrednie, jakość dowodów oraz zbliżona charakterystyka populacji wskazują, że pomimo ograniczeń wnioskowanie może być wiarygodne.

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

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

Stosowanie dapagliflozyny w trójlekowej terapii doustnej w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych chorych z określonym poziomem HbA_{1c} \geq 8% przyniesie choremu korzyści w postaci prawidłowej kontroli glikemii, zmniejszenia ryzyka powikłań związanych z cukrzycą, co może wpłynąć na zmniejszenie długości i częstości hospitalizacji oraz poprawę jakości życia poprzez odroczenie insulinoterapii lub odsunięcie w czasie jej intensyfikacji, a także zmniejszenie częstości występowania zdarzeń makro- i mikronaczyniowych. Co więcej, należy podkreślić wygodną i niebudzącą obaw drogę podania leku, tj. drogę doustną (dapagliflozyna ma postać tabletek powlekanych). W przypadku perspektywy płatnika należy zaznaczyć, że zmniejszenie ryzyka powikłań wpłynie na zmniejszenie kosztów leczenia (takich jak koszty opieki nad chorym w postaci kosztów hospitalizacji i wizyt specjalistycznych oraz koszty monitorowania poziomu glukozy we krwi), w tym kosztów odległych i pośrednich (m.in. związanych ze zwolnieniami lekarskimi, rentami, przedwczesnymi emeryturami, opieką sprawowaną nad chorymi przez bliskich oraz utratą produktywności z powodu przedwczesnego zgonu lub niezdolności do pracy).

Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, rekomendowanej przez autorów wytycznych klinicznych (w tym Polskie Towarzystwo Diabetologiczne) i agencje oceny technologii medycznych oraz refundowanej w większości krajów Unii Europejskiej.

Dostęp do terapii dapagliflozyną będzie stanowić istotną i oczekiwaną przez chorych alternatywę dla aktualnie dostępnego leczenia oraz umożliwi lekarzom indywidualizację i intensyfikację leczenia w zależności od cech pacjenta i celów terapeutycznych, co jest zgodne z najnowszymi polskimi zaleceniami leczenia cukrzycy (PTD 2018).

13 Aneks

13.1 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 40. Arkusz oceny badania wg Jadad.

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

Opracowano na podstawie:

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

13.2 Arkusz oceny badania wg Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8 (Higgins 2011):

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego;

- brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Inne czynniki
 - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

13.3 Metoda Buchera

W celu analizy pośredniej skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w porównaniu z insuliną wykorzystano z metody Buchera,²² wykonując po kolei następujące kroki analizy (przykład dla parametru RR):

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

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

$$\sqrt{((1/n_{INT2} - 1/N_{INT2}) + (1/n_{KOMP} - 1/N_{KOMP}))}$$
;
6. oszacowanie błędu standardowego różnicy logarytmów ryzyka względnego jako pierwiastka sumy kwadratów indywidualnych błędów standardowych;
7. 95% przedziały ufności oszacowano przez dodawanie i odejmowanie wartości $1,96 * SE^1$ od różnicy logarytmów ryzyka względnego, a następnie przekształcenie przy użyciu funkcji EXP.

13.4 Spis badań włączonych do przeglądu

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania randomizowane (11)		
1	Matthaei 2015 (8)	<p>1) Publikacja pełnotekstow a: Matthaei S, Bowering K, Rohwedder K, Grohl A, Parikh S; Study 05 Group. Dapagliflozin improves glycemic control and reduces body weight as add-on therapy to metformin plus sulfonylurea: a 24-week randomized, double-blind clinical trial. <i>Diabetes Care</i>. 2015 Mar;38(3):365-72. doi: 10.2337/dc14-0666. Epub 2015 Jan 15.</p> <p>2) Publikacja pełnotekstow a: Matthaei S, Bowering K, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S, Johnsson E; Study 05 Group. Durability and tolerability of dapagliflozin over 52 weeks as add-on to metformin and sulphonylurea in type 2 diabetes. <i>Diabetes Obes Metab</i>. 2015 Nov;17(11):1075-84. doi: 10.1111/dom.12543. Epub 2015 Sep 4.</p> <p>3) Abstrakt: Grandy S, Sternhufvud C, Ryden A, Sugg J1, Rohwedder K. Patient-reported outcomes among patients with type 2 diabetes mellitus treated with dapagliflozin in a triple-therapy regimen for 52 weeks.</p>

¹ SE - błąd standardowy (ang. *standard error*).

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Diabetes Obes Metab. 2016 Mar;18(3):306-9. doi: 10.1111/dom.12604. Epub 2016 Jan 5.
		4) Abstrakt: K Bowering, C Sternhufvud, J Mukherjee, JE Sugg, E Sorstadius, D Sjostrom, E Johnsson. Dapagliflozin added to metformin plus a sulphonylurea is more effective than placebo in achieving combined improvements in HbA1c, weight blood pressure, and frequency of hypoglycemic events. Diabetes., 2015, 64, A320-A321 added to CENTRAL: 2015 Issue 12.
		5) Abstrakt: Matthaai, S., K. Bowering. Improvement in Glycaemic Control and Reduction in Body Weight over 52 Weeks with Dapagliflozin as Add-on Therapy to Metformin Plus Sulphonylurea. Diabetologia 57(1): S347.
		6) Abstrakt: Matthaai, S., K. Bowering. Improvement in Glycemic Control and Reduction in Body Weight over 52 Weeks with Dapagliflozin as Add-on Therapy to Metformin Plus Sulphonylurea. Diabetes 63((Matthaai S.; Bowering K.; Rohwedder K.; Grohl A.; Johnsson E.) Quakenbrück, Germany, Edmonton, AB, Canada, Wedel, Germany, Köln, Germany, Mölndal, Sweden): A70-A71.
		7) Abstrakt: Matthaai, S., K. Bowering. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients with T2dm Inadequately Controlled on Metformin Plus Sulphonylurea According to Background Sulphonylurea. Diabetes 64((Matthaai S.; Bowering K.; Rohwedder K.; Grohl A.; Johnsson E.) Quakenbrück, Germany, Edmonton, AB, Canada, Wedel, Germany, Cologne, Germany, Mölndal, Sweden): A332.
		8) Abstrakt: Sternhufvud, C., K. Rohwedder. Change in Quality of Life (Eq-5d) among Type 2 Diabetes Mellitus Patients Inadequately Controlled with Metformin Plus Sulphonylurea and Treated with Dapagliflozin as Triple Therapy Regimen for 24 Weeks. Value in Health 17(3): A257.
1	Matthaai 2014 (3)	<p>1) Raportz badania klinicznego: A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, International Phase III Study with a 28-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10 mg once daily in Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic Control on a background combination of Metformin and Sulphonylurea. Report for the 24-week short-term treatment period and 28-week extension period. Clinical Study Report. D1693C00005. 12 March 2014. Clin.Trials.govId. NCT01392677.</p> <p>2) Abstrakt: Matthaai S, Rohwedder K, Grohl A, Johnsson E. Dapagliflozin improves glycaemic control and reduces body weight as add-on therapy to metformin plus sulphonylurea. 49th EASD Annual Meeting, 23 - 27 September 2013, Barcelona, Spain.</p> <p>3) Abstrakt: Matthaai 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. 74th scientific sessions, June 13-17 2014, San Fransisco, USA.</p>
2	LEAD-5 (1)	1) Publikacja pełnotekstowa: 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

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. <i>Diabetologia</i> . 2009 Oct;52(10):2046-55.
Badania skuteczności praktycznej - dodatkowe dowody (5)		
1	Nystrom 2017	Nyström T, Bodegard J, Nathanson D, Thuresson M, Norhammar A, Eriksson JW. Novel oral glucose-lowering drugs are associated with lower risk of all-cause mortality, cardiovascular events and severe hypoglycaemia compared with insulin in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2017 Jun;19(6):831-841.
2	Brown 2017	Brown RE, Gupta N, Aronson R. Effect of Dapagliflozin on Glycemic Control, Weight, and Blood Pressure in Patients with Type 2 Diabetes Attending a Specialist Endocrinology Practice in Canada: A Retrospective Cohort Analysis. <i>Diabetes Technol Ther</i> . 2017 Nov;19(11):685-691. doi: 10.1089/dia.2017.0134. Epub 2017 Aug 22.
3	Kostev 2017	Kostev K, Pschierer S, Rist R, Busch S, Scheerer MF. Changes in Glycemic Control and Body Weight After Initiation of Dapagliflozin or Basal Insulin Supported Oral Therapy in Type 2 Diabetes: A Primary Care Database Study. <i>J Diabetes Sci Technol</i> . 2017 May;11(3):590-596. doi: 10.1177/1932296816688011. Epub 2017 Jan 4.
4	Persson 2018	Persson F, Nyström T, Jørgensen ME, Carstensen B, Gulseth HL, Thuresson M, Fenici P, Nathanson D, Eriksson JW, Norhammar A, Bodegard J, Birkeland KI. Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy: A multinational observational study. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2018 Feb;20(2):344-351. doi: 10.1111/dom.13077. Epub 2017 Sep 8.
5	Scheerer 2016	Scheerer MF, Rist R, Proske O, Meng A, Kostev K. Changes in HbA1c, body weight, and systolic blood pressure in type 2 diabetes patients initiating dapagliflozin therapy: a primary care database study. <i>Diabetes Metab Syndr Obes</i> . 2016 Oct 31;9:337-345. eCollection 2016.
6	Wilding 2017	Wilding J, Bailey C, Rigney U, Blak B, Kok M, Emmas C. Dapagliflozin therapy for type 2 diabetes in primary care: Changes in HbA1c, weight and blood pressure over 2 years follow-up. <i>Prim Care Diabetes</i> . 2017 Oct;11(5):437-444. doi: 10.1016/j.pcd.2017.04.004. Epub 2017 Jun 2.

13.5 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Badania RCT wykluczone z przeglądu (porównanie bezpośrednie) - brak		
Badania RCT wykluczone z przeglądu (porównanie pośrednie) - brak		
Badania wtórne (28)		
1	Andersen SE, Christensen M. Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 2016 Nov;82(5):1291-1302. doi: 10.1111/bcp.13059. Epub 2016 Aug 3.	Brak badań bezpośrednio i pośrednio porównujących DAPA + MET + SUL vs INS + MET + SUL (przyczyna odrzucenia dotyczy wszystkich badań wtórnych)
2	Avranas K, Imprialos K, Stavropoulos K, Lales G, Manafis A, Skalkou A, Kihm L. Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors: Glucose Lowering Against other Hypoglycemic Agents. <i>Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.</i> 2018;18(2):94-103. doi: 10.2174/1871529X18666180206160838.	
3	de Wit HM, Te Groen M, Rovers MM, Tack CJ. The placebo response of injectable GLP-1 receptor agonists vs. oral DPP-4 inhibitors and SGLT-2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 2016 Jul;82(1):301-14. doi: 10.1111/bcp.12925. Epub 2016 Apr 22.	
4	Li J, Shao YH, Wang XG, Gong Y, Li C, Lu Y. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors as add-on to metformin and sulphonylurea treatment for the management of type 2 diabetes: a meta-analysis. <i>Endocr J.</i> 2018 Mar 28;65(3):335-344. doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0372. Epub 2018 Jan 27.	
5	Mearns ES, Saulsberry WJ, White CM, Kohn CG, Lemieux S, Sihabout A, Salamucha I, Coleman CI. Efficacy and safety of antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in Type 2 diabetes: a network meta-analysis. <i>Diabet Med.</i> 2015 Dec;32(12):1530-40. doi: 10.1111/dme.12837. Epub 2015 Jul 17.	
6	Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Acta Diabetol.</i> 2017 Jan;54(1):19-36. doi: 10.1007/s00592-016-0892-7. Epub 2016 Aug 4.	
7	Monami M, Liistro F, Scatena A, Nreu B, Mannucci E. Short and medium-term efficacy of sodium glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors: A meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2018 May;20(5):1213-1222. doi: 10.1111/dom.13221. Epub 2018 Feb 11.	
8	Palanisamy S, Yien ELH, Shi LW, Si LY, Qi SH, Ling LSC, Lun TW, Chen YN. Systematic Review of Efficacy and Safety of Newer Antidiabetic Drugs	

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	Approved from 2013 to 2017 in Controlling HbA1c in Diabetes Patients. Pharmacy (Basel). 2018 Jun 27;6(3). pii: E57. doi: 10.3390/pharmacy6030057.	
9	Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, Maggo J, Gray V, De Berardis G, Ruospo M, Natale P, Saglimbene V, Badve SV, Cho Y, Nadeau-Fredette AC, Burke M, Faruque L, Lloyd A, Ahmad N, Liu Y, Tiv S, Wiebe N, Strippoli GF. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. JAMA. 2016 Jul 19;316(3):313-24. doi: 10.1001/jama.2016.9400.	
10	Lana Catani Pinto, Dimitris Varvaki Rados, Luciana Reck Remonti, Caroline Kaercher Kramer, Cristiane Bauermann Leitao, and Jorge Luiz Gross. Efficacy of SGLT2 inhibitors in glycemic control, weight loss and blood pressure reduction: a systematic review and meta-analysis. Diabetol Metab Syndr. 2015; 7(Suppl 1): A58. Published online 2015 Nov 11. doi: [10.1186/1758-5996-7-S1-A58].	
11	Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, Grøndahl MF, Christensen MB, Knop FK, Vilsbøll T. Benefits and Harms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016 Nov 11;11(11):e0166125. doi: 10.1371/journal.pone.0166125. eCollection 2016.	
12	Tang H, Li G, Zhao Y, Wang F, Gower EW, Shi L, Wang T. Comparisons of diabetic retinopathy events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2018 May;20(5):1262-1279. doi: 10.1111/dom.13232. Epub 2018 Feb 23.	
13	Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2016 Aug;18(8):783-94. doi: 10.1111/dom.12670. Epub 2016 May 13.	
14	Zhong X, Zhang T, Liu Y, Wei X, Zhang X, Qin Y, Jin Z, Chen Q, Ma X, Wang R, He J. Effects of three injectable antidiabetic agents on glycaemic control, weight change and drop-out in type 2 diabetes suboptimally controlled with metformin and/or a sulfonylurea: A network meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2015 Sep;109(3):451-60. doi: 10.1016/j.diabres.2015.05.048. Epub 2015 Jun 5.	
15	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.	

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
16	Baker W L, Smyth LR, Riche DM, Bourret EM, Chamberlin KW, White WB. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. <i>J Am Soc Hypertens</i> . 2014 Apr;8(4):262-75.e9.	
17	Berhan A, Barker A. Sodium glucose co-transport 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. <i>BMC Endocr Disord</i> . 2013 Dec 17;13(1):58.	
18	Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. <i>BMJ Open</i> . 2012 Oct 18;2(5). pii: e001007.	
19	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.	
20	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.	
21	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	
22	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.	
23	Anderson SL, Marrs JC. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. <i>Ann Pharmacother</i> . 2012 Apr;46(4):590-8.	
24	Brooks AM, Thacker SM. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. <i>Ann Pharmacother</i> . 2009 Jul;43(7):1286-93.	
25	Cangoz S, Chang YY, Chempakaseril SJ, Guduru RC, Huynh LM, John JS, John ST, Joseph ME, Judge R, Kimmey R, Kudratov K, Lee PJ, Madhani IC, Shim PJ, Singh S, Singh S, Ruchalski C, Raffa RB. The kidney as a new target for antidiabetic drugs: SGLT2 inhibitors. <i>J Clin Pharm Ther</i> . 2013 Oct;38(5):350-9.	
26	Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. <i>J Diabetes Complications</i> . 2013 Sep-Oct;27(5):479-84.	

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin. J Diabetes Complications. 2013 Sep-Oct;27(5):473-8.	
27	Riser Taylor S, Harris KB. The clinical efficacy and safety of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in adults with type 2 diabetes mellitus. Pharmacotherapy. 2013 Sep;33(9):984-99.	
28	IQWiG. Dapagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Dapagliflozin - Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V (dossier assessment)] Cologne: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte 155. 2013 IQWiG. Addendum to commission A12-18 (dapagliflozin) Cologne: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte 164. 2013	
Badania skuteczności praktycznej - dodatkowe dowody (7)		
1	Gadzhanova S, Pratt N, Roughead E. Use of SGLT2 inhibitors for diabetes and risk of infection: Analysis using general practice records from the NPS MedicineWise MedicineInsight program. Diabetes Res Clin Pract. 2017 Aug;130:180-185. doi: 10.1016/j.diabres.2017.06.018. Epub 2017 Jun 15.	Brak osobnych wyników dla DAPA
2	Jermendy G, Kiss Z, Rokszin G, Abonyi-Tóth Z, Wittmann I2, Kempler P. Persistence to Treatment with Novel Antidiabetic Drugs (Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors, Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors, and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists) in People with Type 2 Diabetes: A Nationwide Cohort Study. Diabetes Ther. 2018 Oct;9(5):2133-2141. doi: 10.1007/s13300-018-0483-4. Epub 2018 Aug 17.	Brak osobnych wyników dla DAPA
3	Wilding J, Godec T, Khunti K, Pocock S, Fox R, Smeeth L, Clauson P, Fenici P, Hammar N, Medina J. Changes in HbA1c and weight, and treatment persistence, over the 18 months following initiation of second-line therapy in patients with type 2 diabetes: results from the United Kingdom Clinical Practice Research Datalink. BMC Med. 2018 Jul 16;16(1):116. doi: 10.1186/s12916-018-1085-8.	Brak osobnych wyników dla DAPA
4	M Yadagiri, P Sen Gupta, ML Cull, R Peter, P De, A Robinson, KA Adamson, REJ Ryder. HbA1c, weight, body mass index (BMI) and systolic blood pressure changes in the ABCD nationwide dapagliflozin audit. http://www.diabetologists-abcd.org.uk/SGLT2/DapaOutput/ABCD_2015_Abstract1.pdf	Abstrakt
5	Real-Life Initial Experience of Using Dapagliflozin in a University Teaching Hospital. Diabetic Medicine 32((Htike Z.Z.; Davies M.J.;	Abstrakt

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	Lawrence I.G.) Leicester Diabetes Centre, University Hospitals of Leicester, Leicester, United Kingdom): 173.	
6	Johannes C, Beachler D, Ziemięcki R, Yin R, McGrath L, Jemison J, Lanes S, Gilsenan A. Characteristics of new users of dapagliflozin and other antidiabetic drugs: United States and United Kingdom. Poster presented at the 33rd International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management (ICPE); August 28, 2017. Montreal, Canada. [abstract] Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2017 Aug; 26(Suppl 2):129.	Poster konferencyjny
7	Yadagiri, P Sen Gupta, A.Kennedy, T Pang, L Balamuri, T Robinson, S Bain, IW Gallen, K Adamson, REJ Ryder, the ABCD nationwide dapagliflozin audit contributors. The effect of dapagliflozin on HbA1c and weight after its addition to commonly prescribed dual combination diabetes medication regimes in people with type 2 diabetes in a real-world UK setting: the ABCD nationwide dapagliflozin audit. http://www.diabetologists-abcd.org.uk/SGLT2/DapaOutput/DUK_ABCD_DapaPost_2017.pdf	Poster konferencyjny

13.6 Krytyczna ocena badań pierwotnych

Tab. 41. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.

Matthae i 2015					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy IIIb z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	46 ośrodków w 6 krajach (w tym w Polsce), AstraZeneca	chorzy z T2DM, nieskutecznie leczeni metforminą i pochodną sulfonilomocznika, N=218 <u>horyzont czasowy:</u> 24/52 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> DAPA 10 mg/d + MET + SU, n=109 PLA + MET + SU, n=109 	<ul style="list-style-type: none"> <u>zmiana HbA1c od wartości początkowej do uzyskanej w 24 tygodniu</u> zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG) po 8 i 24 tygodniach zmiana masy ciała odsetek chorych osiągających HbA1c <7,0% zmiana skurczowego ciśnienia krwi po 8 i 24 tygodniach zmiana HbA1c u chorych z początkową wartością ≥8% lub ≥9% zmiana ciśnienia krwi zmiana stężenia lipidów, insuliny, proinsuliny i C-peptydu zmiana obwodu talii jakość życia bezpieczeństwo 	AOTM: IIA JADAD: 4
kryteria włączenia			kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 2 kobiety i mężczyźni w wieku ≥18 lat (górną granicę wieku na podstawie lokalnych ograniczeń stosowania metforminy) stała dawka leczenia skojarzonego metforminą ≥1500 mg/d i maksymalną tolerowaną dawką (co najmniej połowa dawki maksymalnej) pochodnej sulfonilomocznika przez co najmniej 8 tygodni przed włączeniem do badania HbA1c: 7,7-11% (w czasie włączenia do badania), 7-10,5% (w czasie randomizacji) dla kobiet: kobiety nie będące w wieku rozrodczym lub kobiety w wieku rozrodczym stosujące skuteczną metodę antykoncepcji i z negatywnym testem ciąży wykonanym w ciągu 72 godzin przed rozpoczęciem badania i przed każdą wizytą 			<ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 1 kwasicca ketonowa w wywiadzie objawy nieodpowiednio kontrolowanej cukrzycy wskaźnik masy ciała BMI ≥45 kg/m² choroby układu krążenia: ostry zespół wieńcowy, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub zawału mięśnia sercowego, udar lub przemijający atak niedokrwienności, lub rewaskularyzacja wieńcowa w ciągu 2 miesięcy przed włączeniem do badania, zastoinowa niewydolność serca, SBP ≥170 mmHg i/lub DBP ≥110 mmHg stężenie kreatyniny w surowicy ≥1,5 mg/dl (133 mmol/l) u mężczyzn i ≥1,4 mg/dl (124 mmol/l) u kobiet ciężka niewydolność wątroby lub klinicznie istotne zaburzenia czynności wątroby (poziom aminotransferazy asparaginianowej i/lub poziom aminotransferazy alaninowej >3 razy powyżej górnej granicy normy) stężenie kinazy kreatynowej ≥3 razy powyżej górnej granicy normy ciąża lub karmienie piersią 		
komentarz: brak					

LEAD - 5					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wielośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby*	107 ośrodków w 17 krajach, Novo Nordisk A/S.	chorzy z T2DM, nieskutecznie leczeni metforminą i pochodną sulfonilomocznika (N=581) <u>horyzont czasowy:</u> 26 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> • liraglutyd 1,8 mg/d + MET 1g/2xd + glimepiryd 4 mg/d, n=232 • 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 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: zmiana HbA_{1c} od wartości początkowej do uzyskanej w 26 tygodniu; • <u>drugorzędowe punkty końcowe</u>: 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. 	AOTM: IIA JADAD: 3*/5
kryteria włączenia			kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • wiek: 18-80 lat • cukrzyca typu 2 leczona OAD przez co najmniej 3 miesiące; • BMI ≤ 45 kg/m² • 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 			<ul style="list-style-type: none"> • insulino terapia w okresie 3 miesięcy poprzedzających badanie (za wyjątkiem krótkotrwałej terapii z powodu współistniejącej choroby) • stosowanie leków w 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 (≥ 180/100 mmHg) • choroba nowotworowa • nawracająca hipoglikemia lub nieświadomość hipoglikemii • obecność przeciwciał dla antygenów wirusa HBV lub HCV • ciąża 		
komentarz					
* badanie przeprowadzone bez zaślepienia w ramieniu insuliny glargine.					

13.7 Strategia i wyniki wyszukiwania badań - porównanie pośrednie

W celu wyszukania badań umożliwiających porównanie pośrednie dapagliflozyny z insuliną, w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, w bazach danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*) i *The Cochrane Library* zastosowano strategie przedstawione poniżej. Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 24 października 2018 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████) procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: tabele 53-55, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*) i *The Cochrane Library*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

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

Wykorzystano filtr nakierowany na wyszukiwanie badań RCT pochodzący z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011).¹⁷ Wyszukiwanie w bazie *the Cochrane Library* przeprowadzono bez specyficznych filtrów.

Tab. 42. Strategia wyszukiwania publikacji do porównania pośredniego w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 24.10.2018 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Diabetes Mellitus, Type 2 [mh]	117 510
#2	"type 2 diabetes mellitus"[tw] OR "diabetes mellitus, type 2"[tw]	130 379
#3	#1 OR #2	130 563
#4	insulin[mh]	177 334
#5	insulin[tw]	387 047
#6	#4 OR #5	387 047
#7	metformin[mh]	11 415
#8	metformin[tw]	18 502
#9	#8 OR #9	18 502
#10	sulfonylurea compounds[mh]	18 552
#11	sulfonylurea[tw]	9 685
#12	#11 OR #12	21 336

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#13	#3 AND #6 AND #9 AND #12	1 184
#14	randomized controlled trial[PT] OR controlled clinical trial[PT] OR randomized[TIAB] OR placebo[TIAB] OR clinical trials as topic[mesh: noexp] OR randomly[TIAB] OR trial[TI]	1 186 092
#15	#13 AND #14	504

Tab. 43. Strategia wyszukiwania publikacji do porównania pośredniego w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answers*); dane na dzień 24.10.2018 r.

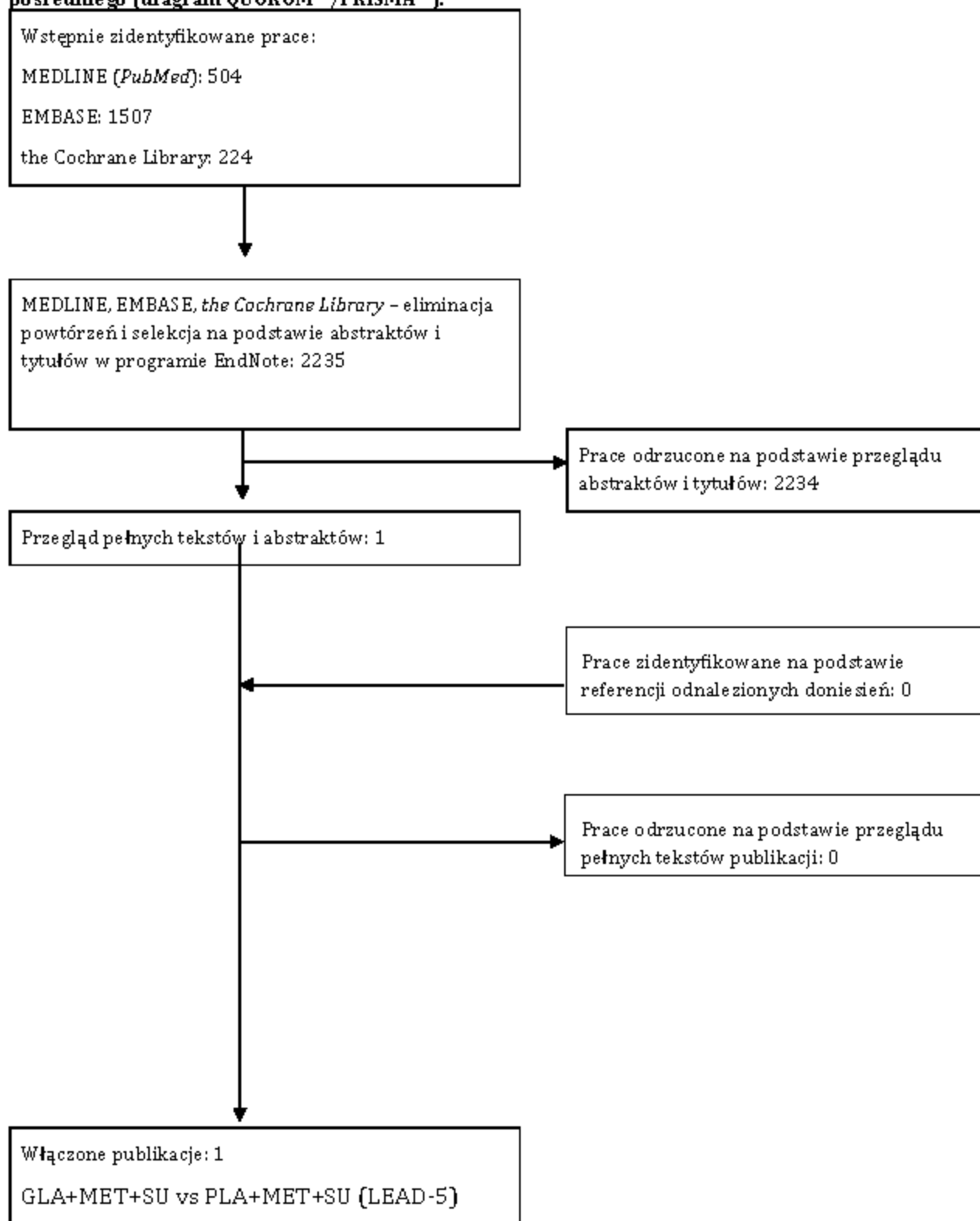
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp	224 154
#2	'diabetes mellitus, type 2' or 'type 2 diabetes mellitus'	60 016
#3	#1 OR #2	230 904
#4	'insulin'/exp	323 133
#5	insulin:ab,ti	443 504
#6	#4 OR #5	527 475
#7	'metformin'/exp	54 756
#8	metformin:ab,ti	29 226
#9	#8 OR #9	56 585
#10	'sulfonylurea'/exp	13 592
#11	sulfonylurea:ab,ti	7 410
#12	#10 OR #11	17 625
#13	#3 AND #6 AND #9 AND #12	5 402
#14	'randomized controlled trial' OR 'controlled clinical trial' OR 'ran domized':ab,ti OR placebo:ab,ti OR 'clinical trial (topic)'/exp OR randomly:ab,ti OR trial:ti	1 446 221
#15	#13 AND #14	1 507

Tab. 44. Strategia wyszukiwania publikacji do porównania pośredniego w systemie bazy *The Cochrane Library* do dnia 24.10.2018 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'diabetes mellitus type 2' or 'type 2 diabetes mellitus' (Word variations have been searched)	37 261
#2	'non insulin dependent diabetes mellitus' or 'non-insulin dependent diabetes mellitus' (Word variations have been searched)	12 627
#3	'type 2 diabetes mellitus' or 'dm2' (Word variations have been searched)	37 287
#4	'diabetes mellitus' and 'type 2' (Word variations have been searched)	37 261

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	38 067
#6	MeSH descriptor: [Insulins] explode all trees	12 592
#7	(insulin):ti,ab	32 884
#8	#6 OR #7	34 362
#9	MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees	3 289
#10	(metformin):ti,ab	6 250
#11	#9 OR #10	6 498
#12	MeSH descriptor: [Sulfonylurea Compounds] explode all trees	1 582
#13	(sulfonylurea):ti,ab	993
#14	#12 OR #13	2 185
#15	#5 AND #8 AND #11 AND #14	506
#16	#15 with Cochrane Library publication date from Jan 2014 to present	224
	#16 in Cochrane Reviews	3
	#16 in Other Reviews	0
	#16 in Technology Assessments	0
	#16 in Economic Evaluations	0
	#16 in Methods Studies	0
	#16 in Cochrane Groups	0
	#16 in Trials	221

Ryc. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań włączonych do porównania pośredniego (diagram QUOROM²³/PRISMA²⁴).



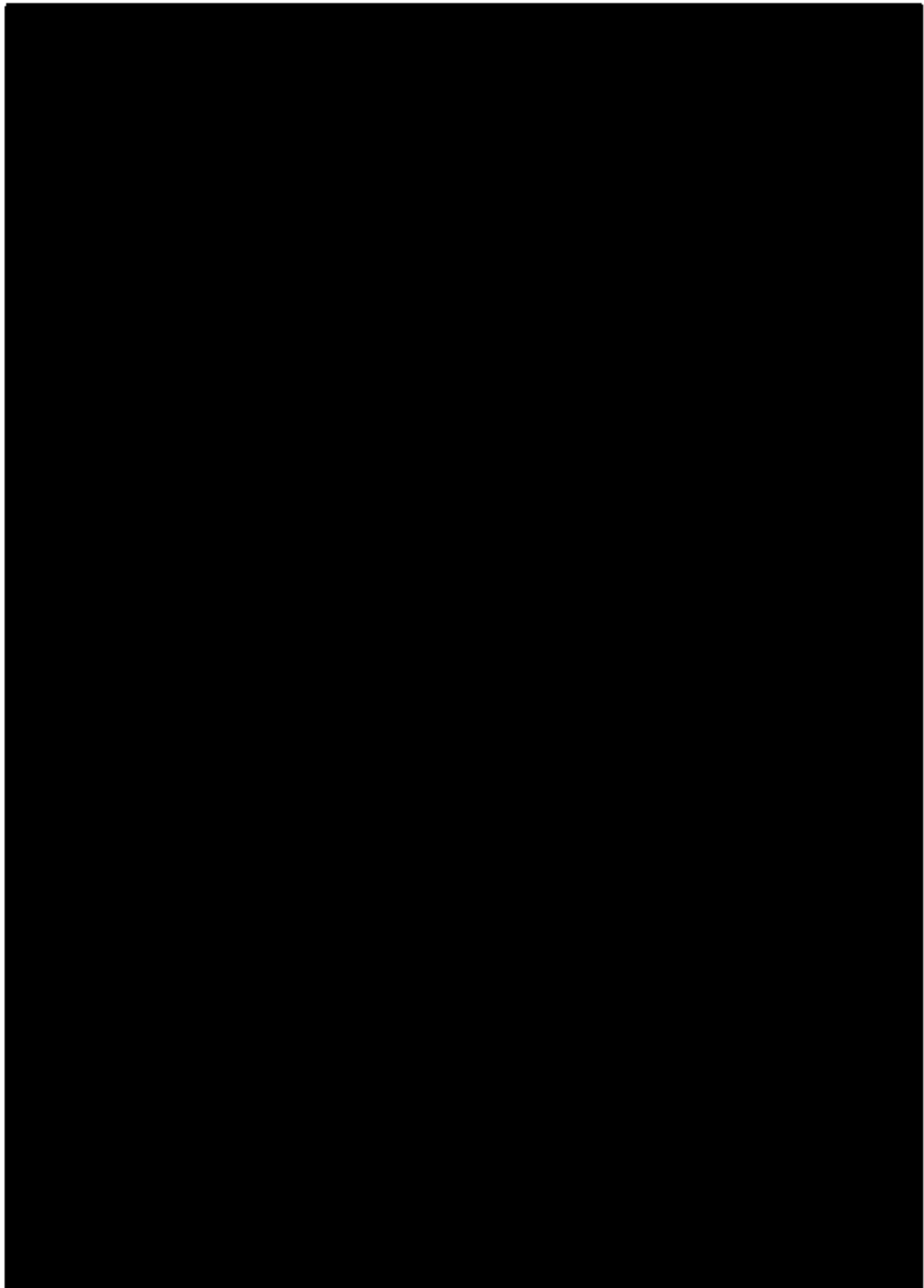
13.8 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ¹⁰

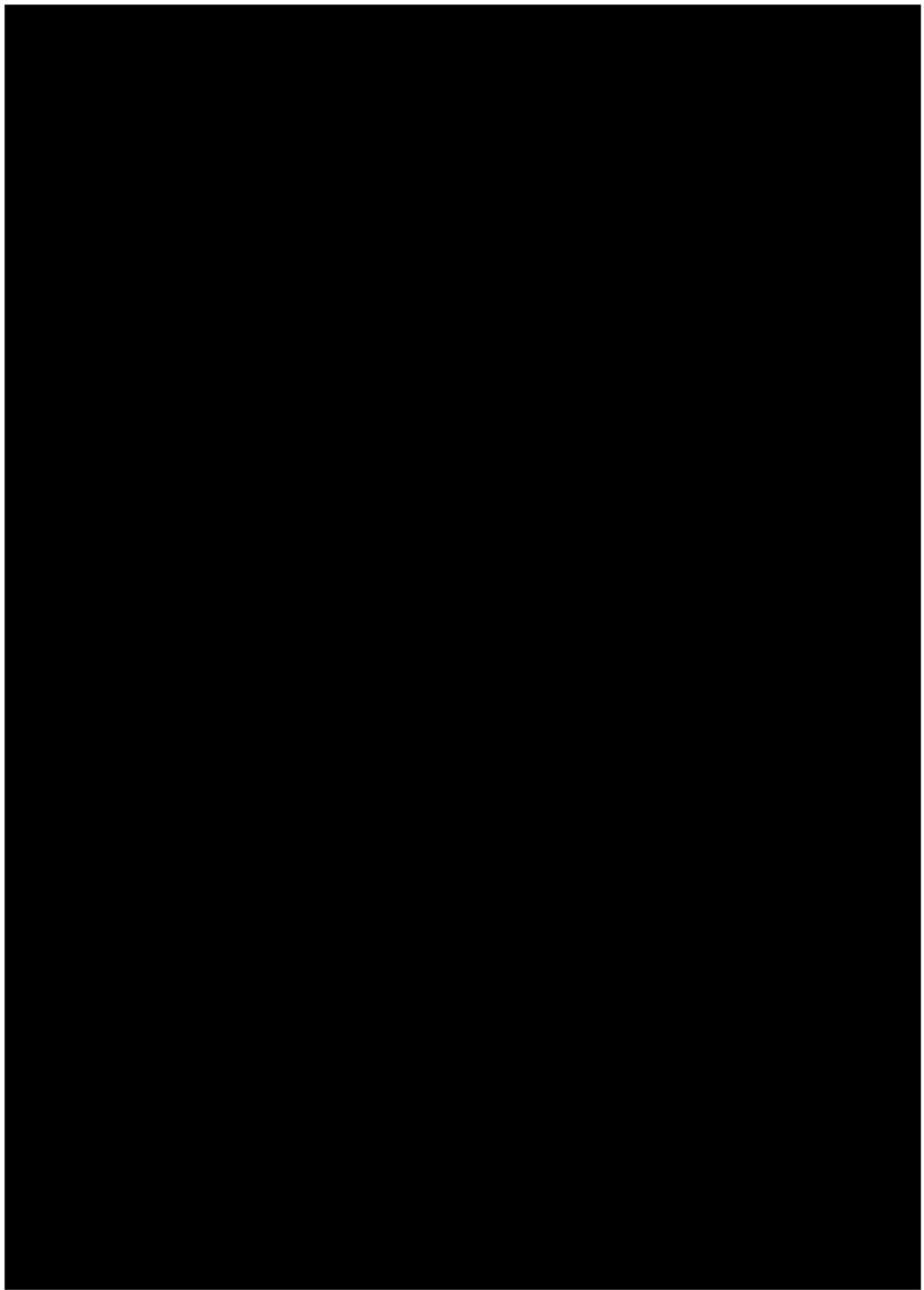
	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.3	szczegółowy opis w <i>Analizie Problemu Decyzyjnego</i> (rozdz. 2.6)
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.4	Szczegółowy opis w <i>Analizie Problemu Decyzyjnego</i> (rozdz. 4.1, 6)
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3.3	tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1, 2.2	tak
	metodyki badań?	3.1	tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	4.2.1, 4.2.4	tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2.1	tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	5, 6	tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	13.4	tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2, 13.5	tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		

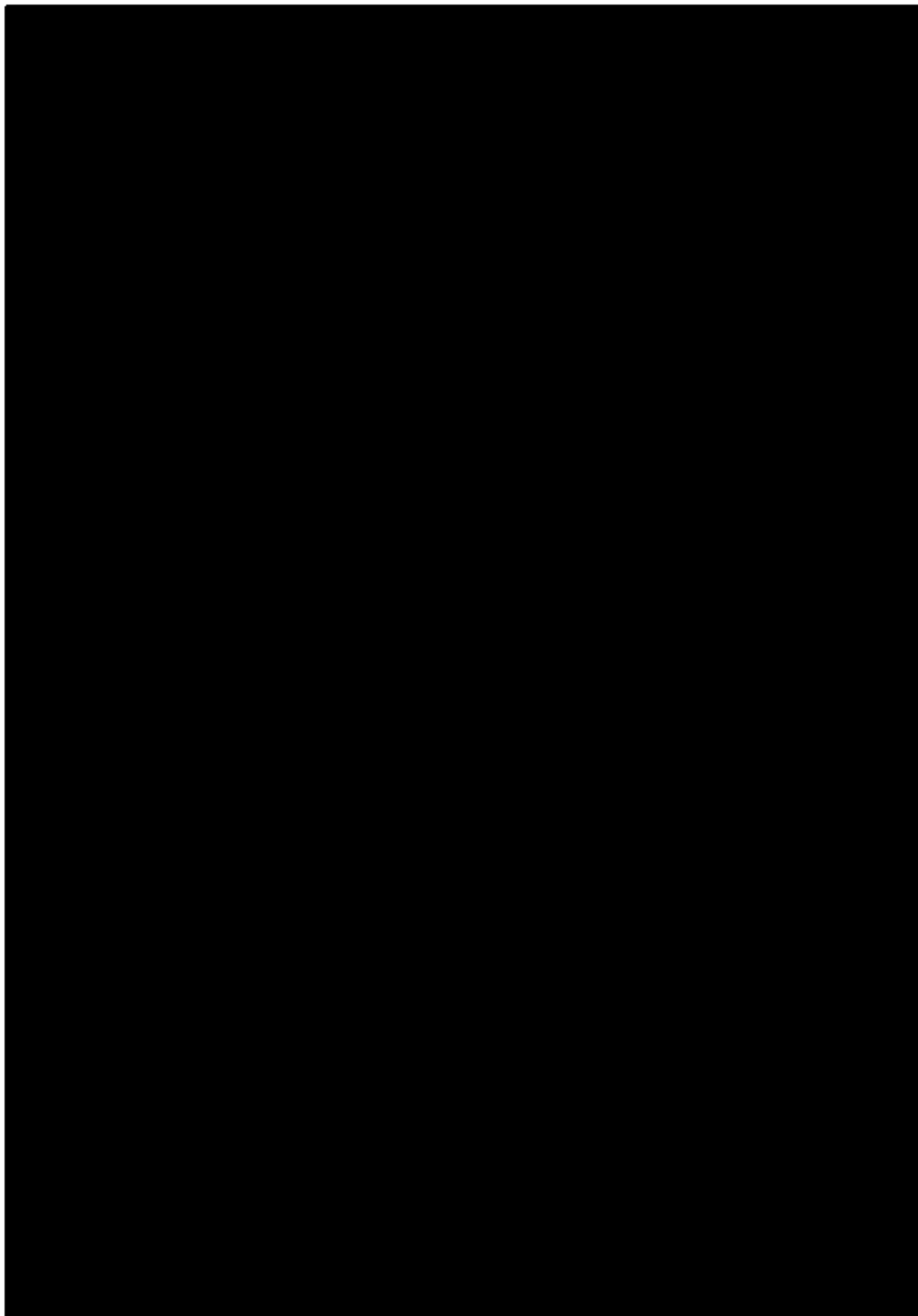
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równowagi technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	4.2.1	tak
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.1	wskazano, że badania były randomizowane
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	wskazano liczebność i dawkowanie w grupach interwencji i komparatora
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	tak
	informacji na temat osetka osób, które prze stały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6	tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	6	tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-	nie dotyczy
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	tak

13.9 **Opinia** [REDACTED]

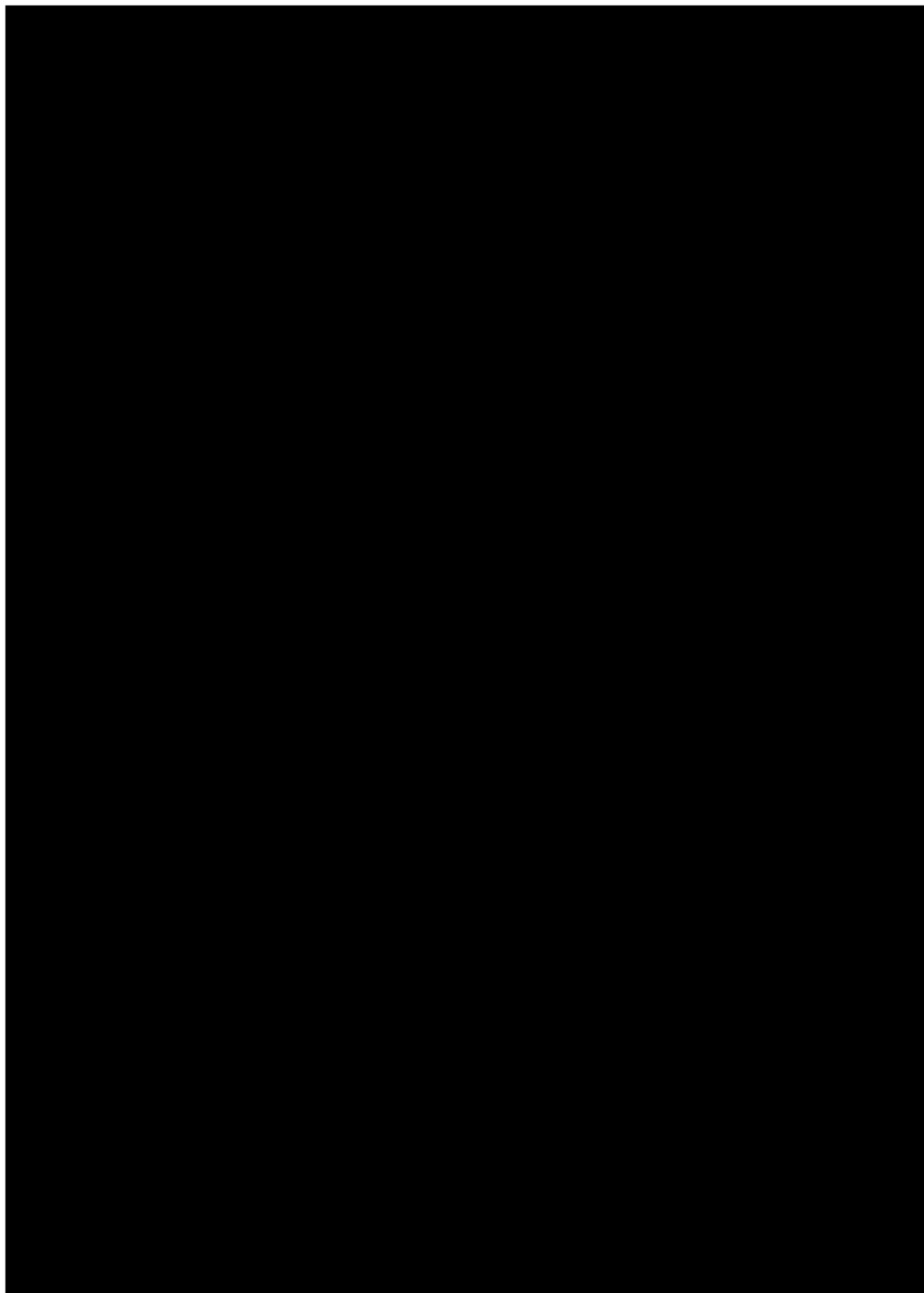
Prośba o opinię skierowana do [REDACTED]:







Opinia [REDACTED]:



Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	17
Tab. 2. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ za lata 2015-2017.	19
Tab. 3. Refundowane substancje czynne w cukrzycy typu 2.....	19
Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 24.10.2018 r.....	24
Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy EMBASE (<i>Biomedical Answers</i>); dane na dzień 24.10.2018 r.....	24
Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> do dnia 24.10.2018 r.....	25
Tab. 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania - badania randomizowane.....	32
Tab. 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania - c.d.....	34
Tab. 9. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.....	35
Tab. 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego Cochrane.....	35
Tab. 11. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych - badania pierwotne.....	36
Tab. 12. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych, cz. 1.....	39
Tab. 13. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych - cz. 2.....	40
Tab. 14. Zestawienie punktów końcowych.....	41
Tab. 15. Chorzy, którzy nie ukończyli badania, n (%).....	43
Tab. 16. DAPA vs GLA w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU - odsetek chorych, którzy ukończyli badanie.....	44
Tab. 17. Ocena skuteczności DAPA+MET+SU vs PLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET+SU.....	47
Tab. 18. Ocena skuteczności DAPA+MET+SU vs PLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET+SU - odsetek chorych osiągających HbA _{1c} < 7,0%.....	48
Tab. 19. Ocena skuteczności DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU - zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA _{1c} , %) względem wartości początkowej.....	48
Tab. 20. Ocena skuteczności DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU - odsetek chorych osiągających HbA _{1c} < 7,0%.....	49
Tab. 21. Ocena skuteczności DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU - zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG, mmol/l) względem wartości początkowej.....	50
Tab. 22. Ocena skuteczności DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU - zmiana masy ciała (kg) względem wartości początkowej.....	50
Tab. 23. Ocena skuteczności DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU - zmiana obwodu talii (cm) względem wartości początkowej.....	51
Tab. 24. Ocena skuteczności DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU - zmiana ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP, mmHg) względem wartości początkowej.....	51
Tab. 25. Ocena bezpieczeństwa DAPA+MET+SU vs PLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET+SU - zdarzenia niepożądane po 24 tyg. obserwacji.....	56

Tab. 26. Ocena bezpieczeństwa DAPA+MET+SU vs PLA+MET+SU w terapii trójkowej po nieskuteczności MET+SU – zdarzenia niepożądane po 52 tyg. obserwacji.	57
Tab. 27. Ocena bezpieczeństwa DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójkowej po nieskuteczności MET i SU – zdarzenia niepożądane po 24 tyg. obserwacji.	60
Tab. 28. Ocena bezpieczeństwa DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójkowej po nieskuteczności MET i SU – hipoglikemia po 24 tyg. obserwacji.	60
Tab. 29. Ocena bezpieczeństwa DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójkowej po nieskuteczności MET i SU - zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 2\%$ w którymkolwiek ramieniu badania po 24 tyg. obserwacji.	61
Tab. 30. Ocena bezpieczeństwa DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójkowej po nieskuteczności MET i SU – zdarzenia niepożądane ogółem po 52 tyg. obserwacji.	63
Tab. 31. Ocena bezpieczeństwa DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójkowej po nieskuteczności MET i SU – hipoglikemia po 52 tyg. obserwacji.	64
Tab. 32. Analiza bezpieczeństwa DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójkowej po nieskuteczności MET i SU – zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 2\%$ w którymkolwiek ramieniu badania po 52 tyg. obserwacji.	64
Tab. 33. Charakterystyka wejściowa populacji w badaniu CVD-REAL.	69
Tab. 34. Charakterystyka populacji w badaniu Brown 2017.	72
Tab. 35. Wybrane wyniki badania Brown 2017.	73
Tab. 36. Trzy miesiące (po ID) – zmiany HbA1c, masy ciała, skurczowego ciśnienia krwi u pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy przyjmowali dapagliflozynę w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w Niemczech.	75
Tab. 37. Sześć miesięcy (po ID) – zmiany HbA1c, masy ciała, skurczowego ciśnienia krwi u pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy przyjmowali dapagliflozynę w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w Niemczech.	75
Tab. 38. Wyniki w zakresie HbA1c, masy ciała i skurczowego ciśnienia krwi w badaniu Wilding.	76
Tab. 39. Charakterystyka wejściowa populacji w badaniu DECLARE-TIMI 58.	77
Tab. 40. Arkusz oceny badania wg Jadad.	99
Tab. 41. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.	109
Tab. 42. Strategia wyszukiwania publikacji do porównania pośredniego w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 24.10.2018 r.	111
Tab. 43. Strategia wyszukiwania publikacji do porównania pośredniego w systemie bazy EMBASE (<i>Biomedical Answers</i>); dane na dzień 24.10.2018 r.	112
Tab. 44. Strategia wyszukiwania publikacji do porównania pośredniego w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> do dnia 24.10.2018 r.	112

Spis rycin

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dapagliflozyny (diagram QUOROM ²³ /PRISMA ²⁴).	30
Ryc. 2. Schemat porównania pośredniego dapagliflozyny z insuliną glargine w terapii trójkowej po nieskuteczności MET + SU.....	45
Ryc. 3. Wyniki badania Nystrom 2017 dla analizowanych punktów końcowych (zgon niezależnie od przyczyny, zdarzenia sercowo-naczyniowego, epizod ciężkiej hipoglikemii).....	68
Ryc. 4. Podsumowanie wyników z badania DECLARE-TIMI 58 zgodnie z publikacją Wiviott 2018.....	79
Ryc. 5. Różnice w populacjach między badaniami DECLARE, EMPA-REG i CANVAS – odsetek chorych z potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową	89
Ryc. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań włączonych do porównania pośredniego (diagram QUOROM ²³ /PRISMA ²⁴).	114

Piśmiennictwo

¹ Zlecenie MZ nr 144/2013. Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 590999097584. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Biuletyn Informacji Publicznej, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 29.10.2018 r.].

² Zlecenie MZ nr 240/2014. Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 5909990975884. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Biuletyn Informacji Publicznej, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 29.10.2018 r.].

³ AstraZeneca. Farxiga achieved a positive result in the Phase III DECLARE-TIMI 58 trial, a large cardiovascular outcomes trial in 17,000 patients with type-2 diabetes. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2018/farxiga-achieved-a-positive-result-in-the-phase-iii-declare-timi-58-trial-a-large-cardiovascular-outcomes-trial-in-17000-patients-with-type-2-diabetes-24092018.html> [stan na 29.10.2018 r.].

⁴ ClinicalTrials.gov. Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI58). NCT01730534. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01730534> [stan na 29.10.2018 r.].

⁵ Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Bansilal S, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JP, Gause-Nilsson IA, Langkilde AM, Johansson PA, Sabatine MS. The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Trial. *Am Heart J*. 2018 Jun;200:83-89. doi: 10.1016/j.ahj.2018.01.012. Epub 2018 Feb 7.

⁶ Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP, Cahn A, Kato ET, Silverman MG, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Gause-Nilsson IAM, Langkilde AM, Johansson PA, Sabatine MS, Wiviott SD. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics. *Diabetes Obes Metab*. 2018 May;20(5):1102-1110. doi: 10.1111/dom.13217. Epub 2018 Feb 14.

⁷ European Medicines Agency (EMA). Charakterystyka Produktu Leczniczego: Forxiga®. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf [stan na 8.11.2018 r.].

⁸ ██████████ Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, listopad 2018.

⁹ Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl [dostęp 8.11.2018 r.].

¹⁰ 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.

¹¹ International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas Update 2013. Sixth edition. http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf [stan na 8.11.2018 r.].

¹² Filippek B. Postępy w farmakoterapii cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego w cukrzycy. *Farm Pol* 2009;65(6):425-38. http://www.ptfarm.pl/pub/File/FP/6_2009/10_postepy%20w%20farmakoterapii%20cukrzycy%20typu%202.pdf [stan na 8.11.2018 r.].

¹³ AOTM. Wniosek o objęciu refundacją leku Galvus (wildagliptyna) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna, październik 2013. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/254/AWA/254_AWA_OT_4350_20_Galvus_cukrzyca_typu_2_2013.10.24.pdf [dostęp 8.11.2018 r.].

¹⁴ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęciu refundacją leku Victoza (liraglutyd) we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m². Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4350.12.2017. Data ukończenia: 31 sierpnia 2017. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/080/AWA/80_AWA_OT_4350_12_Victoza_liraglutyd_2017%2008%2031.pdf [dostęp 8.11.2018 r.]

¹⁵ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęciu refundacją leku Trulicity (dulaglutyd) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m². Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4350.11.2017. Data ukończenia: 31 sierpnia 2017 r. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/078/AWA/OT.4350.11.2017_TRULICITY_dulaglutidum_AWA_31.08.2017_BIP.pdf [dostęp 8.11.2018 r.]

¹⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-pazdziernika-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r> [dostęp 8.11.2018 r.]

¹⁷ Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011). Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format. <http://www.cochrane.org/handbook/box-64b-cochrane-highly-sensitive-search-strategy-identifying-randomized-trials-medline-sen> [dostęp 8.11.2018 r.].

¹⁸ U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health http://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_strategy.html [dostęp 8.11.2018 r.].

¹⁹ Clinical Evidence (BMJ). <http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665076.html> [dostęp 8.11.2018 r.].

²⁰ Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.

²¹ Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration 2008.

²² Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50(6):683-91.

²³ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999; 354:1896-900.

²⁴ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.

²⁵ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją leku Lantus, Insulinum glargine, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml: 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy Opti-Pen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717 oraz 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555, we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz zHbA1c \geq 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat. Marzec 2013 r.

http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/REK/RP_32_2013_Lantus_06.pdf [stan na 8.11.2018 r.].

²⁶ Raport HTA przygotowany dla National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Single Technology Appraisal (STA) Submission. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes Prepared by Novo Nordisk Ltd 5th October 2009.

<http://www.nice.org.uk/guidance/ta203/resources/novo-nordisk2> [dostęp 8.11.2018 r.].

²⁷ 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/AdvisoryCommittees/AdvisoryCommittee/UCM262994.pdf>

[dostęp 8.11.2018 r.].

²⁸ U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. APPLICATION NUMBER: 202293Orig1s000. Summary Review.

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/202293Orig1s000SumR.pdf

[dostęp 10.11.2018 r.].

²⁹ U.S. Food and Drug Administration.

<http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm380829.htm>

[dostęp 10.11.2018 r.].

³⁰ European Medicines Agency (EMA).

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002322/WC500136025.pdf

[dostęp: 10.11.2018 r.]

³¹ European Medicines Agency (EMA). <http://www.ema.europa.eu/> [dostęp: 8.11.2018 r.]

³² Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). <http://www.urpl.gov.pl/> [dostęp 8.11.2018 r.].

³³ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją leku Lantus, Insulinum glargine, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml: 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy Opti-Pen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717 oraz 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555, we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz zHbA1c \geq 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat. Marzec 2013 r.

http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/REK/RP_32_2013_Lantus_06.pdf

[stan na 8.11.2018 r.].

³⁴ Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2018 Nov 10. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. [Epub ahead of print].

- ³⁵ MacMahon S., Peto R., Cutler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774.
- ³⁶ Collins R., Peto R., MacMahon S. i wsp. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Cz. 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-838.
- ³⁷ G. Lozano-Ortega, S. Goring, H.A. Bennett, K. Bergenheim, C. Sternhufvud & J. Mukherjee (2016) Network meta-analysis of treatments for type 2 diabetes mellitus following failure with metformin plus sulfonylurea, *Current Medical Research and Opinion*, 32:5, 807-816, DOI: 10.1185/03007995.2015.1135110.
- ³⁸ Stelmaszyk A, Dworacka M. The impact of dapagliflozin on cardiovascular system in the course of type 2 diabetes mellitus. *Clin Diabetol* 2017; 6, 4: 142-146. DOI: 10.5603/DK.2017.0024.
- ³⁹ European Medicines Agency. Assessment report — Forxiga. 2012.
- ⁴⁰ Stelmaszyk A, Dworacka M. The impact of dapagliflozin on cardiovascular system in the course of type 2 diabetes mellitus. *Clin Diabetol* 2017; 6, 4: 142-146. DOI: 10.5603/DK.2017.0024.
- ⁴¹ Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, et al. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2016; 15: 37, doi: 10.1186/s12933-016-0356-y, indexed in Pubmed: 26895767.
- ⁴² Stelmaszyk A, Dworacka M. The impact of dapagliflozin on cardiovascular system in the course of type 2 diabetes mellitus. *Clin Diabetol* 2017; 6, 4: 142-146. DOI: 10.5603/DK.2017.0024.
- ⁴³ Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):644-657.
- ⁴⁴ 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.
- ⁴⁵ 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.
- ⁴⁶ U.S. Food and Drug Administration (FDA). <http://www.fda.gov/> [dostęp: 8.11.2018 r.].
- ⁴⁷ Scottish Medicines Consortium (SMC). <https://www.scottishmedicines.org.uk> [stan na 8.11.2018 r.].
- ⁴⁸ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <http://www.nice.org.uk/> [stan na 8.11.2018 r.].
- ⁴⁹ Haute Autorité de Santé (HAS). www.has-sante.fr/ [stan na 8.11.2018 r.].
- ⁵⁰ Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product> [stan na 8.11.2018 r.].
- ⁵¹ Zlecenie MZ nr 144/2013. Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 590999097584. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Biuletyn Informacji Publicznej, <http://bip.old.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 29.10.2018 r.].

⁵² Zlecenie MZ nr 240/2014. Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 5909990975884. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Biuletyn Informacji Publicznej, <http://bip.odd.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 29.10.2018 r.].

⁵³ AstraZeneca. Farxiga achieved a positive result in the Phase III DECLARE-TIMI 58 trial, a large cardiovascular outcomes trial in 17,000 patients with type-2 diabetes. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2018/farxiga-achieved-a-positive-result-in-the-phase-iii-declare-timi-58-trial-a-large-cardiovascular-outcomes-trial-in-17000-patients-with-type-2-diabetes-24092018.html> [stan na 29.10.2018 r.].

⁵⁴ ClinicalTrials.gov. Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI58). NCT01730534. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01730534> [stan na 29.10.2018 r.].

⁵⁵ Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Bansilal S, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JP, Gause-Nilsson IA, Langkilde AM, Johansson PA, Sabatine MS. The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Trial. *Am Heart J*. 2018 Jun;200:83-89. doi: 10.1016/j.ahj.2018.01.012. Epub 2018 Feb 7.

⁵⁶ Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP, Cahn A, Kato ET, Silverman MG, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Gause-Nilsson IAM, Langkilde AM, Johansson PA, Sabatine MS, Wiviott SD. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics. *Diabetes Obes Metab*. 2018 May;20(5):1102-1110. doi: 10.1111/dom.13217. Epub 2018 Feb 14.