



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Forxiga (dapagliflozyna)

we wskazaniu:

Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c $\geq 8\%$.

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.6.2019

Data ukończenia: 18 kwietnia 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AstraZeneca AB o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Boehringer Ingelheim Sp. z o.o., Janssen-Cilag International NV).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Boehringer Ingelheim Sp. z o.o., Janssen-Cilag International NV o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Boehringer Ingelheim Sp. z o.o., Janssen-Cilag International NV.

Wykaz wybranych skrótów

AACE	ang. <i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>
ACE	ang. <i>American College of Endocrinology</i>
ACP	ang. <i>American College of Physicians</i>
ADA	ang. <i>American Diabetes Association</i>
ADS	ang. <i>Australian Diabetes Society</i>
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (and. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHRQ	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
AKL	analiza kliniczna
anty-GAD	przeciwciała przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (ang. <i>autoantibodies to glutamic acid decarboxylase</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
bd	brak danych
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
BMI	indeks masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CDA	ang. <i>Canadian Diabetes Association</i>
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i>)
CZN	cena zbytu netto
DAPA	dapagliflozyna
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. <i>defined daily dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DPP-1	ang. <i>Diacylglycerol pyrophosphate phosphatase 1</i>
DPP-4	inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (ang. <i>inhibitors of dipeptidyl peptidase 4</i>)
DTP	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. <i>European Article Number</i>)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. <i>European Free Trade Association</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GFR	wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>glomerular filtration rate</i>)
GLA	insulina glargine
GLP-1	glukagonopodobny peptyd 1 (ang. <i>glucagon-like peptide-1</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny

HAS	fran. <i>Haute Autorité de Santé</i>
HbA1c	hemoglobina glikowana
HDL	lipoproteina o wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoprotein</i>)
HOMA	wskaźnik insulino-wrażliwości (ang. <i>Homeostatic Model Assessment</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IDF	ang. <i>International Diabetes Federation</i>
INAHTA	ang. <i>The International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
INS	insulina
IS	istotne statystyczne
ITT	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat analysis</i>)
jw.	jak wyżej
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LADA	utajona autoimmunologiczna cukrzyca dorosłych (ang. <i>latent autoimmune diabetes of adults</i>)
LDL / LDL-C	lipoproteina o niskiej gęstości (ang. <i>low density lipoprotein</i>)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MACE	ang. <i>major adverse cardiac events</i>
MET	metformina
mITT	ang. <i>modified intention to treat</i>
MODY	ang. <i>Maturity Onset Diabetes of the Young</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczebność próby
n	liczba zdarzeń
NCCHTA	ang. <i>National Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i>
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NPH	ang. <i>Neutral protamine Hagedorn</i>
ns	nie stwierdzono
OAD	ang. <i>Oral Anti-diabetes Drugs</i>
p	prawdopodobieństwo
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PHARMAC	ang. <i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PICO	populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (ang. <i>population, intervention, comparator, outcomes</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PLA	placebo
PPAR-y /PPAR_γ/PPAR-g	receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów (gamma: wykazujące ekspresję w tkance tłuszczowej, a w mniejszym stopniu w nerkach, sercu i płucach)

PTD	Polskie Towarzystwo Dabetologiczne
RACGP	ang. <i>Royal Australian College of General Practitioner</i>
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk, risk ratio</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RWE	ang. <i>Real World Evidence</i>
SBU	szw. <i>Statens beredning för medicinsk utvärdering</i>
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SGLT2 / SGLT-2	kotransporter sodowo-glukozowy 2 (ang. <i>Sodium-glucose co-transporter-2</i>)
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
SU / SUL	pochodne sulfonylomocznika
T2DM	cukrzyca typu 2 (ang. <i>type 2 diabetes mellitus</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i>)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
ang. <i>The International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>	4
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	27
3.5. Refundowane technologie medyczne	28
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	29
4. Ocena analizy klinicznej	31
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	31
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	32
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.5. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.6. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	36
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	37
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	37
4.2.2. Wyniki analizy skuteczności	37
4.2.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	40
4.2.4. Informacje na podstawie innych źródeł	45
4.2.4.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	45

4.2.4.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	46
4.3.	Komentarz Agencji	47
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	48
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	48
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	48
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	50
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	50
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	50
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	51
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	53
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	53
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	54
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	54
5.4.	Komentarz Agencji	54
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	56
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	56
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	57
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	59
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	60
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	61
6.4.	Komentarz Agencji	62
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	63
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	64
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	65
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	67
11.	Kluczowe informacje i wnioski	71
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	76
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	78
14.	Źródła.....	79
15.	Załączniki.....	81

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 15.02.2019
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.4629.2018.2.MN

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl. (30 x 1), kod EAN: 5909990975884
 - Wnioskowane wskazanie:
Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c $\geq 8\%$.
-

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

- Lek, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń / we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na system ochrony zdrowia
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wnioskodawca

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 15.02.2019 r., znak PLR.4600.4629.2018.2.MN (data wpływu do AOTMiT 18.02.2019 r. Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl. (30 x 1), kod EAN: 5909990975884,

we wskazaniu: Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c $\geq 8\%$.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 12.03.2019 r., znak OT.4330.6.2019.KB.7 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień.

Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 27.03.2019 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDACTED], Dapagliflozyna (Forxiga) w leczeniu cukrzycy typu 2, Analiza problemu decyzyjnego, Health Quest, Warszawa, grudzień 2018 r.,
- [REDACTED], Dapagliflozyna (Forxiga) w leczeniu cukrzycy typu 2, Analiza kliniczna, Health Quest, Warszawa, grudzień 2018 r.,
- [REDACTED], Dapagliflozyna (Forxiga) w leczeniu cukrzycy typu 2, Analiza ekonomiczna, Health Quest, Warszawa, grudzień 2018 r.,
- [REDACTED], Dapagliflozyna (Forxiga) w leczeniu cukrzycy typu 2, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Health Quest, Warszawa, grudzień 2018 r.,
- [REDACTED], Dapagliflozyna (Forxiga) w leczeniu cukrzycy typu 2, Analiza racjonalizacyjna, Health Quest, Warszawa, listopad 2018 r.,
- [REDACTED], Dapagliflozyna (Forxiga) w leczeniu cukrzycy typu 2, Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań, Health Quest, Warszawa, marzec 2019 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl. (30 x 1), kod EAN: 5909990975884
Kod ATC	A10BK01
Substancja czynna	Dapagliflozyna
Wnioskowane wskazanie	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c \geq 8%.
Dawkowanie	Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny na dobę, stosowana w monoterapii lub jako leczenie skojarzone z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną. W przypadku stosowania dapagliflozyny z insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny, takimi jak pochodna sulfonilomocznika, należy rozważyć zmniejszenie dawki tych leków, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.
Droga podania	Produkt Forxiga może być przyjmowany raz na dobę, o każdej porze dnia, w trakcie lub między posiłkami. Tabletki należy połykać w całości.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Dapagliflozyna jest bardzo silnym (ki: 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem SGLT2. SGLT2 ulega selektywnej ekspresji w nerkach, z jednoczesnym brakiem tego typu ekspresji w ponad 70 innych rodzajach tkanek (m. in. w wątrobie, tkance mięśniowej, tkance tłuszczowej, piersiach, pęcherzu moczowym i mózgu). SGLT2 jest głównym transporterem odpowiedzialnym za wchłanianie zwrotne glukozy z filtracji kłębuszkowej do krwi. W przebiegu cukrzycy typu 2, cały czas odbywa się w nerkach proces wchłaniania zwrotnego glukozy, pomimo istniejącej hiperglikemii. Dapagliflozyna poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo jak i po posiłku przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, prowadząc do wydalania glukozy z moczem. Wydalanie glukozy obserwowane jest po zastosowaniu pierwszej dawki i trwa w ciągu 24-godzinnej przerwy między kolejnymi dawkami i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Ilość glukozy usuwanej przez nerki dzięki mechanizmowi ich działania zależy od stężenia glukozy we krwi i stopnia filtracji kłębuszkowej (GFR). Dapagliflozyna nie zaburza prawidłowego endogennego wytwarzania glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny. W badaniach klinicznych dotyczących produktu Forxiga obserwowano poprawę wskaźnika HOMA <i>betacell</i> (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta).

Oprócz wnioskowanego produktu leczniczego dopuszczone do obrotu są również inne opakowania i dawki:

- Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 5 mg, 14 tabl., Kod EAN 5909990975761
- Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 5 mg, 28 tabl., Kod EAN 5909990975778
- Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 5 mg, 30 tabl. (30 x 1), Kod EAN 5909990975792
- Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 5 mg, 90 tabl. (90 x 1), Kod EAN 5909990975808
- Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 5 mg, 98 tabl., Kod EAN 5909990975877
- Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 14 tabl., Kod EAN 5909990975853
- Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabl., Kod EAN 5909990975860
- Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 90 tabl. (90 x 1), Kod EAN 5909990975891
- Forxiga (dapagliflozyna) tabletki powlekane, 10 mg, 98 tabl., Kod EAN 5909990975877

Źródło: ChPL Forxiga, Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (według stanu na dzień 1 stycznia 2018 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	12.11.2012 r. (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne, w celu poprawy kontroli glikemii: <ul style="list-style-type: none"> ✓ w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji, ✓ w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2.
Status leku sierocego	Nie dotyczy.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy.

Źródło: ChPL Forxiga

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Forxiga (dapagliflozyna), 10 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN: 5909990975884 we wskazaniu: Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat:</p> <p>W terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 30 kg/m²;</p> <p>W skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 30 kg/m².</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>„Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa że brak skuteczności dapagliflozyny w omawianym wskazaniu w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych (tj. śmiertelność, występowanie powikłań sercowo-naczyniowych) i ograniczona skuteczność terapii w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych (tj. poziom hemoglobiny glikowanej, poziom glikemii, zmiana masy ciała pacjentów) nie uzasadniają prognozowanego wpływu na budżet płatka publicznego, z którym wiązałaby się refundacja wnioskowanej technologii”.</p> <p>„Za powyższym przemawia fakt, że jedynie badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika do chwili obecnej nie zostało opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych w postaci pełnotekstowej, przez co wnioskowanie o efektywności klinicznej terapii na jego podstawie ma ograniczoną wiarygodność. Przeprowadzone dodatkowo porównanie pośrednie, które samo w sobie obarczone jest dużą niepewnością wnioskowania, nie wykazało istotnych statystycznie różnic odnośnie: redukcji poziomu hemoglobiny glikowanej, redukcji poziomu glukozy na czczo. Wnioskowana technologia okazała się skuteczna względem insuliny glargine wyłącznie w ocenie drugorzędowych punktów końcowych (tj. zmiana masy ciała oraz zmiana ciśnienia krwi) w krótkim horyzoncie czasowym. Ocena analizy ekonomicznej wskazuje, że efektywność kosztowa dapagliflozyny jest zależna przede wszystkim od wpływu dapagliflozyny na masę ciała. Co jest spójne z zastrzeżeniem NICE dotyczącym wyboru użyteczności związanej ze zmianą masy ciała oraz duża wrażliwość modelu wnioskodawcy na ten parametr. Zmiana tego parametru (wpływ dapagliflozyny na masę ciała) w analizie wrażliwości sugeruje, że w przypadku przyjęcia wartości alternatywnych (na podstawie publikacji Bagust 2005), efektywność kosztowa terapii w perspektywie wspólnej przekracza próg opłacalności”.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna), 10 mg, 30 tabletek powlekanych; kod EAN 5909990975884, we wskazaniu: Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat:</p> <p>W terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 30 kg/m²;</p> <p>W skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 30 kg/m².</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>„Trzy badania randomizowane bezpośrednio porównujące skuteczność dapagliflozyny i jej komparatorów w populacji zbliżonych do wymienionej we wnioskowanym wskazaniu prowadzone były na ograniczonych liczebnie populacjach. Jedno z nich w chwili obecnej nie zostało opublikowane w recenzowanych czasopiśmie naukowych w postaci pełnotekstowej. Korzystne wyniki porównań dapagliflozyny odnoszą się wyłącznie do zastępczych punktów końcowych, takich jak m.in. poziom glikemii, poziom hemoglobiny glikowanej czy masa ciała badanych. W porównaniach pośrednich z insuliną nie wykazano różnic w odniesieniu do redukcji poziomów glikemii i hemoglobiny glikowanej. Brak jest danych bezpośrednio potwierdzających skuteczność leku, w porównaniu z komparatorami, w odniesieniu do takich punktów końcowych jak śmiertelność czy powikłania sercowo-naczyniowe. Wyniki najnowszego podsumowania skuteczności dapagliflozyny u chorych z cukrzycą wskazują a jej neutralny wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe. Aktualne dane nie potwierdzają wzrostu ryzyka częstości występowania chorób nowotworowych. Stosowanie leku wiąże się natomiast z istotnym ryzykiem występowania zakażeń dróg moczowo-płciowych. Stosowanie dapagliflozyny jest, z ograniczeniami, zalecane w dokumentach narodowego towarzystwa naukowego, a analizy farmakoeconomiczne wskazują na opłacalność kosztową interwencji, wyniki modelowania pokazują jednak, że wpływ na dodatkowy efekt zdrowotny ma przede wszystkim zmiana masy ciała (o około -2.0 kg), a nie spadek liczby powikłań m kro- i makronaczyniowych. Tym samym w chwili obecnej związane z ewentualną refundacją bardzo duże obciążenia finansowe płatnika publicznego i chorych nie wydają się uzasadnione.”</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 110/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 5909990975884 w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>„Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.</p> <p>Lek Forxiga (dapagliflozyna) uzyskał dopuszczenie do obrotu w listopadzie roku ubiegłego, jego kliniczna obecność na rynku jest ograniczona. Odnaleziono tylko jedno wiarygodne badanie typu non-inferiority. Wykazało ono, w odniesieniu do większości punktów końcowych, istotne statystycznie różnice na korzyść terapii dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do pochodnej sulfonylomocznika i metforminy. Wnioskowana terapia jest jednak znacznie bardziej kosztowna niż terapia komparatywna stosowana w aktualnej praktyce klinicznej. Ponadto, z uwagi na ograniczenia czasowe dostępności przedmiotowego produktu w lecznictwie profil bezpieczeństwa nie został jeszcze dokładnie poznany. Rozważając możliwości finansowania Forxigi ze środków publicznych należy zachować szczególną ostrożność mając na uwadze fakt, że w badaniach postmarketingowych leku sprawdzany jest potencjalny wzrost ryzyka nowotworów piersi, pęcherza moczowego i prostaty.”</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 176/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>„Ograniczeniem analizy klinicznej w omawianym wskazaniu jest fakt, iż do bezpośredniego porównania dapagliflozyny z aktywnym komparatorem jako terapii dodanych do metforminy, przy braku kontroli glikemii w trakcie monoterapii metforminą, przy braku kontroli glikemii w trakcie monoterapii metforminą, odnaleziono tylko jedno badanie kliniczne, w którym komparatorem była pochodna sulfonylomocznika – glipizyd (Nauck 2011, badanie typu non-inferiority). Mimo iż jest to wiarygodne badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, o odpowiedniej liczebności chorych i okresie obserwacji, które wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść terapii dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do pochodnej sulfonylomocznika i metforminy w odniesieniu do większości punktów końcowych, w tym zmiany zawartości hemoglobiny glikowanej HbA1c, hipoglikemii, to przedmiotowa terapia jest znacznie bardziej kosztowna niż w przypadku aktualnej praktyki klinicznej, a profil bezpieczeństwa nie został jeszcze dokładnie poznany (zaobserwowano, że znamienne większe ryzyko w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą w odniesieniu do glipizydu i metforminy występuje w okresie 52 tygodni zarówno dla zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg płciowych, jak i moczowych. Ponadto niepokój budzi fakt, że w badaniach postmarketingowych sprawdzany jest potencjalny wzrost ryzyka nowotworów piersi, pęcherza moczowego i prostaty. Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Forxiga nie jest aktualnie finansowany w krajach UE i EFTA.”</p>

Źródło: Rekomendacja Prezesa nr 110/2013, Rekomendacja Prezesa nr 2/2015, Stanowisko Rady Przejrzystości nr 176/2013, Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2015

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.
Poziom odpłatności	
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c \geq 8%.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Omówienie zasadności wnioskowanych warunków objęcia refundacją:

- **wnioskowane wskazanie:** „Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonylomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c $\geq 8\%$ ” jest węższe niż wskazanie zarejestrowane (zgodnie z ChPL Forxiga: „produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne, w celu poprawy kontroli glikemii:
 - ✓ w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji,
 - ✓ w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2”).

Wnioskowane wskazanie zawiera informacje o nieskutecznym leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 od 6 miesięcy, z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ jednak nie pojawia się informacja dotycząca kto będzie podejmował decyzje o stwierdzeniu niepowodzenia leczenia i włączeniu dapagliflozyny do schematu metformina + pochodne sulfonomocznika jako kolejnej linii leczenia.

Polskie wytyczne kliniczne PTD 2019 podkreślają konieczność leczenia cukrzycy typu 2 w sposób progresywny i dostosowany etapami do postępującego charakteru schorzenia. Jeżeli po 3-6 miesiącach nie zostanie osiągnięty docelowy poziom HbA1c dla danego pacjenta należy przejść do kolejnego etapu leczenia. Ogólny docelowy poziom HbA1c wytyczne PTD 2019 określają jako $\leq 7\%$ (≤ 53 mmol/mol). Wytyczne NICE 2017 rekomendują zastosowanie terapii trójlekowej inhibitora SGLT-2 + metforminy + pochodnych sulfonylomocznika przy braku kontroli poziomu glukozy i poziomie HbA1c 7,5% (58 mmol/mol). Wytyczne AACE/ACE 2018 rekomendują wprowadzenie terapii trójlekowej u pacjentów z poziomem HbA1c $> 9\%$ bez osiągnięcia docelowego poziomu glikemii po 3 miesiącach terapii dwulekowej.

Według opinii dr hab. n. med. Agnieszki Szypowskiej Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie diabetologii, sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu może poprawić „refundacja leków zalecanych do stosowania przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne”. Potencjalnym problemem wynikającym ze stosowania ocenianej technologii jest „wzrost ryzyka zakażenia układu moczowego oraz infekcji narządów płciowych”.

- **kategoria refundacyjna:** lek dostępny w aptece na receptę;
- **przynależność do grupy limitowej:** wnioskodawca proponuje utworzenie nowej grupy limitowej w ramach A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Wnioskowanym wskazaniem dla leku Forxiga jest terapia trójlekowa pacjentów z cukrzycą typu 2, uprzednio nieskutecznie leczonych metforminą + pochodnymi sulfonylomocznika. Jako technologię alternatywną wskazano insulinę bazową + metforminę + pochodną sulfonylomocznika. Jest to schemat refundowany ze środków publicznych, wskazany w polskich rekomendacjach klinicznych oraz wybrany przez wnioskodawcę.

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania przy następujących kryteriach: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane oraz podobnej skuteczności. Produkt leczniczy Forxiga zawierający dapagliflozynę nie spełnia tych kryteriów włączenia do już istniejącej grupy limitowej. Aktualnie nie istnieje grupa limitowa, w której byłyby substancje czynne o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie, ale zbliżonym mechanizmie działania.

- **poziom odpłatności:** - zasadny, zgodny z art. 14 ust. 3 ustawy o refundacji.

Szczegóły zostały przedstawione w poniżej tabeli.

Tabela 6. Kryteria kwalifikacji do poziomu odpłatności dla produktu leczniczego Forxiga

Kryterium kwalifikacji do następujących odpłatności zgodnie z Ustawą o refundacji	Kwalifikacja do kryterium
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

- **możliwość wprowadzenia RSS:** [REDACTED]
- **proponowana cena** zbytu netto leku wynosi [REDACTED]

W odniesieniu do innych leków z grupy SGLT-2 wnioskowany w 2017 r. lek Jardiance proponowana cena zbytu netto wyniosła [REDACTED]. W 2013 r. wnioskowana cena zbytu netto dla leku Forxiga 10 mg, 30 tabl. wyniosła [REDACTED]. Dla wnioskowanego w 2018 r. leku Invokana wnioskowana cena zbytu netto wyniosła [REDACTED].

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych, charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolności różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych.

Źródło: *PTD 2019*

Klasyfikacja

Cukrzyca typu 2 mieści się w rozpoznaniu E11 wg klasyfikacji ICD-10 (Cukrzyca insulinoniezależna), które obejmuje następujące jednostki chorobowe:

- cukrzyca (bez otyłości) (z otyłością):
 - ✓ osób dorosłych
 - ✓ typu dorosłych u osób młodych (MODY)
 - ✓ bez skłonności do ketozy
 - ✓ stabilna
 - ✓ typu 2
- cukrzyca insulinoniezależna u osób młodych.

Źródło: *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10 wersja 2016, WHO*

Etiologia i patogeneza

W cukrzycy typu II wydzielanie insuliny zostaje zachowane, ale jest niedostateczne w stosunku do potrzeb, z uwagi na oporność tkanek na jej działanie.

Czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 są:

- predyspozycje genetyczne: występowanie choroby w rodzinie (rodzice bądź rodzeństwo);
- czynniki środowiskowe: nadwaga oraz otyłość (zwłaszcza brzuszna, BMI ≥ 25 kg/m² i/lub obwód w talii >80 cm (kobiety); > 94 cm (mężczyźni); mała aktywność fizyczna, nieodpowiednia dieta (uboga w błonnik, warzywa oraz owoce, zawierająca duże ilości węglowodanów i tłuszczów);
- cukrzyca ciążowa;
- nadciśnienie tętnicze ($\geq 140/90$ mm Hg);
- dyslipidemia (stężenie cholesterolu frakcji HDL < 40 mg/dl (> 1,0 mmol/l) i/lub triglicerydów > 150 mg/dl (> 1,7 mmol/l);

Źródło: *Moczulski 2010, PTD 2019, Szczeklik 2017*

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Cukrzyca typu 2 jest chorobą o dynamicznym przebiegu, postępującym od dominującej insulinooporności przez kompensacyjną hiperinsulemię, do wyczerpania możliwości wydzielniczych komórek β . W początkowym okresie rozwoju cukrzycy typu 2 zmniejszona wrażliwość na insulinę jest kompensowana coraz intensywniejszym jej wydzielaniem przez komórki β . Jeżeli z insulinoopornością uwarunkowaną genetycznie lub środowiskowo współistnieje uwarunkowany wielogenowo defekt wydzielania insuliny, to stosunkowo szybko dochodzi do wyczerpania rezerw wydzielniczych komórek β . Jeżeli sprawność wydzielnicza komórek β jest duża, hiperinsulinemia może utrzymywać się długo i sprzyjać powstawaniu miażdżycy. Ryzyko zachorowania na cukrzycę typu II, rośnie wraz z wiekiem.

Do głównych objawów zalicza się: wielomocz, wzmożone pragnienie, utrata masy ciała niewytłumaczona celowym odchudzaniem, osłabienie, wzmożona senność, zmiany ropne na skórze oraz stan zapalny narządów moczowo-płciowych.

Źródło: *PTD 2019, Szczeklik 2017*

Powikłania

Ostre powikłaniami cukrzycowe to: kwasica i śpiączka ketonowa, zespół hiperglikemiczno-hipersomalny, kwasica mleczanowa, hipoglikemia polekowa.

Przewlekłe powikłania cukrzycowe są głównym wyzwaniem współczesnej diabetologii. Trudności w osiągnięciu kryteriów wyrównania cukrzycy powodują, że nie udaje się w pełni zapobiegać rozwojowi powikłań.

Dzieli się je na:

I. Mikronaczyniowe:

- nefropatia (prowadząca do schyłkowej niewydolności nerek),
- retinopatia cukrzycowa (z niebezpieczeństwem utraty wzroku),
- neuropatia obwodowa (prowadząca do owrzodzenia stopy) oraz autonomiczna (wywołuje objawy ze strony układu pokarmowego, moczowo-płciowego oraz krążenia).

II. Makronaczyniowe:

- udar mózgu,
- zawał mięśnia sercowego,
- choroby miażdżycowa tętnic obwodowych.

Źródło: *Moczulski 2010*

Diagnostyka

Ze względu na skąpoobjawowy lub bezobjawowy przebieg rozpoznanie powinno ustalać się za pomocą badań laboratoryjnych:

- hiperglikemia (przygodna, na czczo lub po obciążeniu glukoza),
- glikozuria (niekiedy),
- przeciwciała przeciwwyspowe w cukrzycy typu I; przeciwciała anty-GAD charakterystyczne dla cukrzycy LADA,
- stężenie peptydu C w surowicy – zmniejszone lub nieoznaczalne w cukrzycy typu I, zwiększenie w początkowej fazie cukrzycy typu II, gdy dominuje insulinooporność i zwiększa się wydzielanie insuliny, natomiast zmniejszone po wyczerpaniu rezerw wydzielniczych komórek β ,
- zaburzenia lipidowe – zwiększone stężenia cholesterolu całkowitego, LDL i triglicerydów, zmniejszone stężenie cholesterolu HDL,
- ciała ketonowe w moczu lub ich zwiększone stężenie w surowicy (w kwasicy ketonowej).

Stan zwiększonego ryzyka wystąpienia cukrzycy rozpoznaje się na podstawie przynajmniej jednej z poniższych nieprawidłowości:

- nieprawidłowa glikemia na czczo w przedziale 5,6–6,9 mmol/l (100–125 mg/dl),
- nieprawidłowa tolerancja glukozy – glikemia po doustnym obciążeniu glukoza 75 g glukozy w przedziale 7,8–11 mmol/l (140–199 mg/dl).

Cukrzycę rozpoznaje się w 4 sytuacjach:

- przygodna glikemia $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) z typowymi objawami hiperglikemii (wzmoczone pragnienie, wielomocz, osłabienie),
- przygodna glikemia $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) bez typowych objawów hiperglikemii i jednokrotnie (innego dnia) glikemia na czczo ≥ 7 mmol/l (126 mg/dl),
- 2-krotnie (oznaczona w innych dniach) glikemia na czczo ≥ 7 mmol/l (126 mg/dl),
- glikemia w 120 min po doustnym obciążeniu 75 g glukozy $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl).

Źródło: *Szczeklik 2017*

Pod pojęciem celów leczenia cukrzycy należy rozumieć uzyskanie wartości docelowych w zakresie:

- glikemii ($HbA1c \leq 7\% \leq 53 \text{ mmol/mol}$),
- ciśnienia tętniczego (140/90 mmHg),
- lipidogramu:
 - ✓ stężenie cholesterolu frakcji LDL $< 70 \text{ mg/dl}$ ($< 1,9 \text{ mmol/l}$) lub redukcja o co najmniej 50%, jeżeli wyjściowe stężenie LDL-C mieściło się w przedziale 70-135 mg/dl (1,9-3,5 mmol/l) u osób z cukrzycą bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego;
 - ✓ stężenie LDL-C $< 100 \text{ mg/dl}$ (2,6 mmol/l) lub redukcja o co najmniej 50%, jeżeli wyjściowo stężenie LDL-C mieściło się w przedziale 100-200 mg/dl (2,6-5,2 mmol/l) u osób z cukrzycą wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego;
 - ✓ stężenie trójglicerydów: $< 150 \text{ mg/dl}$ ($< 1,7 \text{ mmol/l}$);
 - ✓ stężenie cholesterolu frakcji HDL: $> 40 \text{ mg/dl}$ ($> 1,0 \text{ mmol/l}$), dla kobiet wyższe o 10 mg/dl (o 0,275 mmol/l);
 - ✓ u wszystkich chorych na cukrzycę typu 1 ze zwiększonym wydalaniem albumin z moczem i/lub upośledzoną czynnością nerek zalecane jest stosowanie statyny w celu redukcji LDL-C o co najmniej 50% niezależnie od wyjściowego stężenia LDL-C;
 - ✓ u chorych na cukrzycę typu 2 z chorobą sercowo-naczyniową lub przewlekłą chorobą nerek oraz > 40 . roku życia bez choroby sercowo-naczyniowej, ale z obecnymi czynnikami ryzyka (1 lub więcej) lub powikłaniami narządowymi zalecane jest leczenie hipoglikemizujące z celem dla LDL-C $< 70 \text{ mg/dl}$ (1,8 mmol/l);
 - ✓ u chorych na cukrzycę typu 2 bez powikłań i bez innych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych docelowe stężenie LDL-C wynosi $< 100 \text{ mg/dl}$ (2,6 mmol/l).
- masy ciała ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$).

We współczesnej diabetologii obowiązuje zasada daleko posuniętej indywidualizacji celów i intensyfikacji terapii. U każdego chorego na cukrzycę, zwłaszcza cukrzycę typu 2, określając cele i dokonując wyboru strategii terapeutycznej, należy uwzględnić postawę pacjenta i spodziewane zaangażowanie w leczenie (także osób z jego otoczenia), stopień ryzyka wystąpienia hipoglikemii i jej ewentualne konsekwencje (poważniejsze u osób w starszym wieku, z uszkodzonym układem krążenia i/lub nerwowym), czas trwania cukrzycy, oczekiwaną długość życia, występowanie poważnych powikłań naczyniowych cukrzycy i istotnych chorób towarzyszących, stopień edukacji pacjenta oraz relacje korzyści i ryzyka uzyskania określonych wartości docelowych terapii. W niektórych sytuacjach (np. przy obecności zaawansowanych powikłań, w starszym wieku) wyznaczone cele leczenia należy osiągać stopniowo, w ciągu kilku (2–6) miesięcy.

Źródło: *PTD 2019*

Epidemiologia

W Polsce na cukrzycę choruje ok. 9% populacji między 20 a 79 r.ż. W 90-95% przypadków jest to cukrzyca typu II. W roku 2014 w Polsce odnotowano 87,5 tys. hospitalizacji z powodu cukrzycy. Województwa różnią się między sobą, jeżeli chodzi o liczbę hospitalizacji na 100 tys. ludności – najniższą wartość zaobserwowano w województwie pomorskim – (160,6); najwyższą zaś w województwie łódzkim (291,3).

Źródło: *Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski 2017, Moczulski 2010*

Rokowanie

Najistotniejszy wpływ na rokowanie w cukrzycy typu II mają powikłania sercowo-naczyniowe. Chociaż cukrzyca jest ważnym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, to w razie wystąpienia powikłań makroangiopatycznych intensywne leczenie hipoglikemizujące nie przynosi tak istotnych korzyści jak leczenie nadciśnienia tętniczego. Dlatego większej wagi nabiera rozpoznawanie stanu przedcukrzycowego i postępowanie behawioralne, mające udowodnioną skuteczność w zapobieganiu lub opóźnianiu rozwoju cukrzycy typu 2. Nie oceniono dotychczas wpływu wieloletniej ścisłej kontroli glikemii rozpoczynanej u chorych bez makroangiopatii na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych, ale wykazano, że lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie leczenia cukrzycy wiąże się z mniejszym ryzykiem zawału serca i zgonu, nawet jeśli w przebiegu bardziej zaawansowanej cukrzycy wyrównanie glikemii nie różniło się od osiąganego w grupie

kontrolnej. Tak więc dobre wyrównanie glikemii, obok właściwego leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii, pozostaje ważnym celem postępowania u tych chorych.

Źródło: Szczeklik 2017

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku prac analitycy Agencji zwrócili się do 4 ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie znanych im danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dot. rozpatrywanego problemu decyzyjnego. W niniejszym opracowaniu uwzględniono jedną opinię.

W opinii Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie diabetologii (woj. mazowieckiej) dr hab. n. med. Agnieszki Szypowskiej, pacjentami, którzy mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii to osoby „z T2MD ze zdiagnozowaną chorobą sercowo-naczyniową i przewlekłą chorobą nerek oraz u osób z grupy zwiększonego ryzyka tych schorzeń. Osoby ze znaczną otyłością”.

Tabela 7. Opinia eksperta klinicznego w zakresie danych epidemiologicznych

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
dr hab. n. med. Agnieszka Szypowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii (woj. mazowieckie)	200 000 os.	2 000 os.	100 000 os.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- *National Institute for Health and Care Excellence* (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- *American College of Physicians* (<https://www.acponline.org>);
- *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (<https://www.sign.ac.uk>);
- *Diabetes Canada* (<http://guidelines.diabetes.ca/>);
- *American Association of Clinical Endocrinologists* (<https://www.aace.com>);
- *Australian Diabetes Society* (<https://diabetessociety.com.au/>);
- *The Royal Australian College of General Practitioners* (<https://www.racgp.org.au>);
- *Guidelines International Network* (<http://www.g-i-n.net/>);
- *National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* (www.guideline.gov);
- *National Health and Medical Research Council* (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- *Belgian Health Care Knowledge Centre* (<https://kce.fgov.be/>);
- *New Zealand Guidelines Group* (www.nzgg.org.nz/search);
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);

- strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie (<http://www.cukrzyca.info.pl>, <http://www.idf.org>, <http://www.diabetes.org>, <https://www.easd.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 7 marca 2019 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 10 rekomendacji postępowania klinicznego.

Ze względu na to, że rozpatrywane wskazanie dotyczy pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c $\geq 8\%$ odstąpiono od opisu monoterapii tego schorzenia.

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2019), podobnie jak najnowsze rekomendacje zagraniczne (ADA 2019, NICE 2017, CDA 2018) są zgodne co do podstawowych zasad leczenia cukrzycy typu 2. Bazą dla każdego typu leczenia farmakologicznego jest postępowanie niefarmakologiczne – redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej. Wyrównanie metaboliczne pacjenta z cukrzycą to nie tylko wyrównanie gospodarki węglowodanowej, ale także wyrównanie gospodarki lipidowej i skuteczna kontrola wartości ciśnienia tętniczego.

Podstawowym doustnym lekiem pierwszego rzutu w terapii cukrzycy typu 2, na każdym etapie jej leczenia, pozostaje metformina.

Stosowanie inhibitora SGLT-2 (dapagliflozyny), wytyczne PTD 2019 i AACE/ACE 2018 dopuszczają już na I etapie leczenia, jeżeli występuje nietolerancja metforminy.

Wszystkie przedstawione wytyczne dopuszczają stosowanie inhibitora SGLT-2 na II etapie leczenia jako leku dodatkowego w terapii metforminą po nieosiągnięciu docelowego poziomu glikemii po 3 miesiącach monoterapii metforminą.

Wytyczne wskazują możliwość włączenia do terapii inhibitora SGLT-2 na III etapie leczenia (terapia trójlekowa) dodając zastrzeżenie, iż pacjent nie był wcześniej leczony inhibitorem SGLT-2.

Wytyczne PTD 2019, ADA 2019 oraz NICE 2017 zwracają uwagę, iż istotnym argumentem przy wyborze konkretnych schematów leczenia jest uwzględnienie chorób współtowarzyszących, przede wszystkim zdiagnozowanych chorób kardiologicznych oraz przewlekłych chorób nerek, otyłości oraz ryzyka hiperglikemii. Rekomendacje PTD 2019 oraz ADA 2019 podkreślają zasadność stosowania u pacjentów z chorobami kardiologicznymi leków z potencjalnym ochronnym wpływem na ryzyko sercowo-naczyniowe takich jak niektóre antagonisty receptora GLP-1 lub inhibitory SGLT-2.

Najnowsze rekomendacje (ADA 2019 oraz PTD 2019) wyraźnie podkreślają konieczność indywidualizacji schematów leczenia cukrzycy typu 2 tak, aby uwzględnić w schemacie nie tylko kliniczne obciążenia danego pacjenta, ale także m.in. jego wiek, rokowania oraz aktywność zawodową.

Szczegóły zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTD 2019 (Polska)	<p>Leczenie powinno być dostosowane do postępującego charakteru schorzenia (intensyfikacja leczenia). Leczenie cukrzycy typu 2 musi być progresywne i dostosowane etapami do postępującego charakteru schorzenia. Jeżeli stosowana na danym etapie terapia przestaje być skuteczna, tzn. nie jest osiągnięta docelowa dla danego pacjenta wartość HbA1c, należy przejść po 3-6 miesiącach do kolejnego etapu. [A]</p> <p>Przy wyborze leczenia należy wziąć pod uwagę choroby współtowarzyszące, przede wszystkim zdiagnozowane choroby kardiologiczne oraz przewlekłe choroby nerek, otyłość, ryzyko hiperglikemii, a także możliwości finansowe pacjenta. U pacjentów z chorobami kardiologicznymi zalecane jest stosowanie leków z potencjalnym ochronnym wpływem na ryzyko sercowo-naczyniowe takich jak niektóre antagonisty receptora GLP-1 lub inhibitory SGLT-2. [A]</p> <p>Poniżej przedstawiono II etap postępowania farmakologicznego.</p> <p>Terapia skojarzona (II etap):</p> <ul style="list-style-type: none"> • etap 2a: terapia dwulekowa modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy pochodnej sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR-g [A]; • etap 2b: terapia trójlekowa modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory α-glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agoniści receptora GLP-1,

Organizacja rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>inhibitory SGLT-2, agonista PPAR-y. [A]</p> <p>Insulinoterapia prosta (III etap): modyfikacja stylu życia oraz zastosowanie insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający) z ewentualną kontynuacją metforminy oraz innych leków doustnych lub agonisty receptora GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze.</p> <p>Insulinoterapia złożona (IV etap): modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją metforminy oraz innych leków doustnych (inhibitora DPP-4, pioglitazonu, inhibitora SGLT-2, inhibitora α-glukozydazy) lub agonisty receptora GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadmiernej masie ciała.</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> brak informacji.</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> poszczególni autorzy zgłosili konflikt interesów.</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>A - jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej,</p> <p>B - Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych</p> <p>C - Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań</p> <p>E - Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne</p>
<p>ADA 2019 (USA)</p>	<p>Według wytycznych podstawą leczenia cukrzycy na każdym jego etapie jest modyfikacja stylu życia (postępowanie nefarmakologiczne, rozumiane przede wszystkim jako redukcja masy ciała, implementacja zaleceń dietetycznych oraz aktywność fizyczna dostosowana do możliwości i stanu ogólnego pacjenta).</p> <p>Terapia dwulekowa: schemat leczenia metformina + inny lek spośród:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodna sulfonilomocznika; • tiazolidinediony; • inhibitor DPP-4; • agonista receptora GLP-1; • inhibitor SGLT-2; • insulina bazowa. <p>Terapia trójlekowa: schemat leczenia metformina + 2 inne leki spośród:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodna sulfonilomocznika; • tiazolidinediony; • inhibitor DPP-4; • agonista receptora GLP-1; • inhibitor SGLT-2; • insulina bazowa [A]. <p>Z zastrzeżeniem, iż nie należy łączyć dwóch leków inkretynowych (inhibitorów DPP-4 z agonistami GLP-1 oraz insuliny bazowej z pochodnymi sulfonilomocznika. W doborze konkretnego schematu leczenia decydować powinna indywidualna ocena pacjenta, zwłaszcza w kontekście ryzyka sercowo-naczyniowego [E]. W tym kontekście wytyczne zwracają uwagę na korzystne wyniki badań dotyczących inhibitora SGLT-2 oraz GLP-1 [A].</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> środki własne towarzystwa.</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> niektórzy autorzy zgłosili konflikt interesów.</p> <p><u>Poziom rekomendacji:</u></p> <p>[A] – Dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych badań klinicznych, metaanalizy</p> <p>[B] – Dodatkowe dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych</p> <p>[C] – Dodatkowe dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań</p> <p>[E] – Opinie ekspertów lub doświadczenie kliniczne</p>
<p>CDA 2018 (Kanada)</p>	<p>Wytyczne podkreślają rolę indywidualnego podejścia do leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2. Zmiana stylu życia podczas diagnozy cukrzycy typu 2 powinna odgrywać znaczną rolę w terapii (stopień rekomendacji B, poziom 2).</p> <p>Terapia skojarzona: w celu osiągnięcia docelowego poziomu HbA1c zalecane jest dostosowanie dawki stosowanych leków i/lub dodanie kolejnego leku przeciwhiperglykemicznego w ciągu 3-6 miesięcy (stopień rekomendacji D, konsensus).</p> <p>Należy włączyć metforminę, jeśli nie stosowano jej w I linii leczenia i nie ma przeciwwskazań do jej stosowania. Zazwyczaj do metforminy w II linii leczenia dołączane są pochodne sulfonilomocznika.</p> <p>U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 bez choroby sercowo-naczyniowej, u których nie osiągnięto celu glikemicznego, zaleca się rozważenie dodania jako uzupełnienia terapii lekami pobudzającymi wydzielanie insuliny, insuliną i pochodnymi tiazolidynionu w celu poprawy kontroli glikemii w przypadku, gdy priorytetami są:</p>

Organizacja rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>zmniejszenie ryzyka wystąpienia hipoglikemii i/lub konieczność przyrostu masy ciała (stopień rekomendacji A, poziom 1A) jednego leku inkretynowego z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitor DPP-4; • agonista receptora GLP-1 • inhibitor SGLT-2 • tiazolidynedion • akarboza <p>Insulinoterapia: insulina może być stosowana w dowolnym momencie leczenia cukrzycy typu 2 (stopień rekomendacji D, konsensus).</p> <p>W przypadku braku osiągnięcia celu glikemicznego podczas terapii bez insuliny należy rozważyć leczenie insuliną bazową w przypadku, gdy priorytetami są: zmniejszenie ryzyka wystąpienia hipoglikemii i/lub konieczność przyrostu masy ciała (stopień rekomendacji B, poziom 2).</p> <p>U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną należy dostosować dawki i/lub dodać kolejny lek (lub kolejne leki) przeciwhiperglykemiczne (doustne lub insulinę bolus), jeśli nie zostały osiągnięte cele glikemiczne (stopień rekomendacji D, konsensus) jeden spośród:</p> <ul style="list-style-type: none"> • receptor GLP-1 • inhibitor SGLP-2 • inhibitor DPP-4 <p>Stosowanie metforminy, leków zwiększających wydzielanie insuliny i inhibitorów SGLT-2 powinno być czasowo wstrzymane podczas ostrych chorób utrudniających przyjmowanie doustne lub podczas odwodnienia (stopień rekomendacji D, konsensus).</p> <p>Stosowanie inhibitorów SGLT-2 powinno być czasowo wstrzymane przed poważnym zabiegiem chirurgicznym oraz podczas ostrych infekcji i poważnych chorób w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia kwasicy ketonowej (stopień rekomendacji D, konsensus).</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> brak informacji.</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> W wytycznych nie przedstawiono listy zgłoszonych konfliktów interesów. Załączono jednak informacje o sposobie postępowania ze zgłoszonymi przez członków zespołu roboczego konfliktami interesów podczas przygotowywania wytycznych.</p> <p><u>Poziom rekomendacji:</u></p> <p>1A – wysokiej jakości przegląd systematyczny i metaanalizy randomizowanych badań klinicznych (RCT) lub prawidłowo zaprojektowane i przeprowadzone randomizowane badanie kliniczne (RCT)</p> <p>1B – nierandomizowane badanie kliniczno-kontrolne lub kohortowe z jednoznacznymi dowodami</p> <p>2 – randomizowane badania kliniczne (RCT) lub przeglądy systematyczne niespełniające kryteriów z poziomu 1</p> <p>3 – nierandomizowane badania kliniczne lub kohortowe (przeglądy systematyczne lub metaanalizy z badań z poziomu 3)</p> <p>4 – inne badania</p> <p>Stopień rekomendacji:</p> <p>A – poparte badaniami z poziomu 1</p> <p>B – poparte badaniami z poziomu 2</p> <p>C – poparte badaniami z poziomu 3</p> <p>D – poparte badaniami z poziomu 4 lub konsensusem.</p>
<p>AACE/ACE 2018 (USA)</p>	<p>Wytyczne podkreślają rolę zmiany stylu życia w terapii cukrzycy typu 2, ale zmiany te nie powinny wpływać na opóźnienie włączania farmakoterapii. Docelowe wartości stężenia HbA1c powinny być wyznaczane w sposób zindywidualizowany, uwzględniający wiele czynników, w tym choroby współistniejące. Również dobór leczenia powinien opierać się na indywidualnej analizie charakterystyki pacjenta i właściwości poszczególnych interwencji.</p> <p>Zmiana stylu życia powinna uwzględniać zmniejszenie masy ciała pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy mają nadwagę lub cierpią na otyłość. Zmniejszenie wagi powinno nastąpić poprzez redukcję kaloryczności posiłków, aktywność fizyczną oraz zmiany zachowań. W przypadku pacjentów cierpiących na otyłość powinno zostać rozważone włączenie wspomagającej terapii farmakologicznej zmniejszenie masy ciała.</p> <p>Terapia dwulekowa: (wyjściowe HbA1c $\geq 7,5\%$ lub $>9,0\%$ bez objawów cukrzycy lub nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. monoterapii): terapia dwulekowa metforminą + jeden z następujących leków: agonista GLP-1, inhibitor SGLT-2, inhibitor DPP-4, tiazolidynedion (zalecana ostrożność), insulina bazalna (zalecana ostrożność), kolesewelam, bromokryptyna w postaci o szybkim uwalnianiu, inhibitor α-glukozydazy, pochodna sulfonylomocznika/glinidy (zalecana ostrożność),</p> <p>Terapia trójlekowa: (wyjściowe HbA1c $> 9,0\%$ bez objawów cukrzycy lub nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. terapii dwulekowej): metformina lub inny lek z etapu I + lek z etapu II + jeden z następujących leków: agonista GLP-1, inhibitor SGLT-2, tiazolidynedion (zalecana ostrożność), insulina bazalna (zalecana</p>

Organizacja rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>ostrożność), inhibitor DPP-4, kolesewelam, bromokryptyna w postaci o szybkim uwalnianiu, inhibitor α-glukozydazy, pochodna sulfonylomocznika/glinidy (zalecana ostrożność),</p> <p>Insulinoterapia: (nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. terapii trójlekowej): należy dołączyć lub zintensyfikować insulinoterapię. Jeśli wyjściowy poziom HbA1c > 9,0% i występują objawy cukrzycy – należy rozpocząć insulinoterapię w monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi lekami.</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> brak informacji.</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> poszczególni autorzy zgłosili konflikt interesów.</p> <p>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów.</p>
<p>ACP 2017/2018 (USA)</p>	<p>Wytyczne podkreślają rolę indywidualnego podejścia do leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2. Leczenia powinno przyczynić się do osiągnięcia poziomu HbA1c 7%-8%. Zmniejszenie leczenia farmakologicznego rozważyć należy, jeżeli HbA1c < 6,5%.</p> <p>Celem leczenia pacjentów powinno być zmniejszenie objawów hiperglikemii. Należy unikać brania pod uwagę tylko poziomu HbA1c u pacjentów z oczekiwaną długością życia krótszą, niż 10 lat, spowodowaną wiekiem \geq 80.</p> <p>Terapia skojarzona: ACP zaleca dodanie do metforminy w celu poprawy kontroli glikemii, kiedy rozważa się drugą terapię doustną (stopień rekomendacji: słaba; umiarkowana jakość dowodów) jednego leku z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodnej sulfonylomocznika; • tiazolidynodionu; • inhibitora SGLT-2; • inhibitora DPP-4 <p><i>Źródło finansowania:</i> środki własne towarzystwa.</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> poszczególni autorzy zgłosili konflikt interesów.</p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p>Wysoka – wyniki z randomizowanych badań klinicznych bez ważnych ograniczeń oraz obciążających dowodów z badań obserwacyjnych</p> <p>Umiarkowana – wyniki z randomizowanych badań klinicznych z ważnymi ograniczeniami i wyjątkowo silnymi dowodami z badań obserwacyjnych</p> <p>Niska – wyniki z badań obserwacyjnych i opisu przypadków</p>
<p>IDF 2017 (Międzynarodowe)</p>	<p>Terapia dwulekowa: w przypadku niewystarczającej skuteczności monoterapii metforminą (lub innym lekiem) zaleca się dodanie drugiego leku obniżającego stężenie glukozy.</p> <p>Zaleca się stosowanie metforminy w skojarzeniu z</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodną sulfonylomocznika (z wyjątkiem glibenklamidu/gliburydu); • inhibitorem DPP-4; • inhibitorem SGLT-2 • inhibitory α-glukozydazy <p>W przypadku konieczności redukcji masy ciała zaleca się zastosowanie agonisty receptora GLP-1.</p> <p>Przy wyborze odpowiedniego leku obniżającego stężenie glukozy należy uwzględnić cechy pacjenta (wiek, masa ciała, powikłania i czas trwania cukrzycy).</p> <p>Terapia trójlekowa: najczęściej wybieranym lekiem w przypadku niewystarczającej skuteczności terapii dwulekowej jest insulina bazowa. Agonista receptora GLP-1 może być rozważony w przypadku niewystarczającej redukcji masy ciała.</p> <p>Terapia trójlekowa złożona z leków doustnych może być skuteczna przed rozpoczęciem leczenia insuliną.</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> brak informacji.</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> autorzy zadeklarowali konflikt interesów.</p> <p>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów.</p>
<p>NICE 2017 (Wielka Brytania)</p>	<p>Rekomendacja z 2015 roku oraz aktualizacja z 2017 roku. Zastępują one wytyczne NICE CG87, CG66, TA 248 (eksebatyd) i TA 203 (liraglutyd).</p> <p>Terapia dwulekowa: terapię na bazie metforminy jeżeli brak kontroli poziomu glukozy (HbA1c 7,5%) należy uzupełnić o:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory DPP-4, • pioglitazon, • pochodną sulfonylomocznika, • inhibitor SGLT-2. <p>Terapię u pacjentów wyjściowo z przeciwwskazaniami lub nietolerancją metforminy należy zastąpić jednym</p>

Organizacja rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>z wymienionych schematów dwulekowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitor DPP-4 + pioglitazon, • inhibitor DPP-4 + pochodna sulfonylomocznika, • pioglitazon + pochodna sulfonylomocznika. <p>W wybranych przypadkach można rozważyć terapię dwulekową z zastosowaniem jednego z wymienionych powyżej oraz inhibitora SGLT-2.</p> <p>Terapia trójlekowa: terapię na bazie metforminy, uzupełnioną wcześniej o dodatkowy lek nie insulinowy, należy zmodyfikować wg wybranego schematu jeżeli brak kontroli glikemii (HbA1c 7,5%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • metformina + inhibitor DPP-4 + pochodna sulfonylomocznika, • metformina + pioglitazon + pochodna sulfonylomocznika. <p>Na tym etapie można także rozważyć rozpoczęcie insulinoterapii lub włączenie do leczenia analogu GPL1, którego zastosowanie należy rozważyć w przypadku pacjentów z cukrzycą typu 2 i BMI ≥ 35 kg/m² oraz typowymi psychologicznymi i zdrowotnymi powikłaniami otyłości.</p> <p>Zastosowanie analogów GLP-1 przy BMI < 35 kg/m² można rozważyć także w przypadku przeciwwskazań do insulinoterapii wynikających z trybu pracy lub w przypadku istnienia przewidywalnych dodatkowych korzyści zdrowotnych z redukcji masy ciała.</p> <p>Kontynuacja leczenia analogami GLP-1 uzasadniona jest tylko, jeśli w ciągu 6 miesięcy uzyskana zostanie zadowalająca odpowiedź metaboliczna:</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> NICE.</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> brak informacji.</p>
	<p>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów.</p>
SIGN 2017 (Szkocja)	<p>Wytyczne podkreślają, że osiągnięcie poziomu HbA1c $\leq 7\%$ (53 mmol/mol) u pacjentów ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 zmniejsza ryzyko wystąpienia makroangiopatii, ale zalecanym celem terapeutycznym jest osiągnięcie poziomu HbA1c $\leq 6,5\%$ (48 mmol/mol).</p> <p>Należy jednak pamiętać, że cele terapeutyczne w cukrzycy typu 2 powinny być wyznaczane indywidualnie przy uwzględnieniu stosunku potencjalnych korzyści z terapii do szkód (w szczególności w zakresie hipoglikemii i przyrostu masy ciała).</p> <p>Terapia dwulekowa: na bazie metforminy należy uzupełnić o jeden lek spośród [1++, 4]</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodnych sulfonylomocznika (terapia z wyboru); • tiazolidynodionów (pioglitazon); • DPP-4; • inhibitorów SGLT-2. <p>Terapia trójlekowa: jeżeli metformina / pochodne sulfonylomocznika są dobrze tolerowane należy kontynuować terapię tymi substancjami, z włączeniem dodatkowo [1++]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tiazolidynodionów (pioglitazon) lub DPP-4 [A], • leków z grupy analogów receptora GLP-1 (eksenatyd lub liraglutyd) [A], • raz dziennie przed snem insuliny NPH lub długodziałających analogów insuliny (LAA). Oba rodzaje insuliny wykazują podobną skuteczność, jednak przy stosowaniu LAA występuje mniej epizodów hipoglikemii nocnej i hipoglikemii ogółem (przy braku różnic w częstości występowania epizodów hipoglikemii ciężkiej). <p>W przypadku braku zadowalającej kontroli glikemii należy włączyć krótko działające insuliny posiłkowe.</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> informacje o źródle finansowania dostępne są na prośbę w SIGN.</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> deklaracje konfliktu interesów dostępne są na prośbę w SIGN.</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>1++ - Wysokiej jakości metaanalizy i przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych (RCT) lub badania RCT o bardzo niskim ryzyku błędu</p> <p>1+ - Prawidłowo przeprowadzone metaanalizy i przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o niskim ryzyku błędu</p> <p>1 - Metaanalizy i przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o wysokim ryzyku błędu</p> <p>2++ - Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych i kohortowych lub wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o niskim ryzyku błędu oraz wysokim prawdopodobieństwie związku przyczynowo-skutkowego</p> <p>2+ - Prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o niskim ryzyku błędu oraz umiarkowanym prawdopodobieństwie związku przyczynowo-skutkowego.</p>

Organizacja rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	2 - Badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o wysokim ryzyku błędu oraz istotnym ryzyku braku związku przyczynowo-skutkowego 3 - Opisy lub serie opisów przypadków 4 - Opinie ekspertów
ADS 2016 (Australia)	<p>Wytyczne podkreślają konieczność edukacji pacjentów w obszarze: zdrowej diety, aktywności fizycznej oraz roli zmniejszenia masy ciała.</p> <p>Terapia dwulekowa (II etap): jeżeli po 3 miesiącach leczenia nie osiągnięto poziomu HbA1c $\leq 7\%$ (lub redukcji o min. 0,5%) należy do metforminy dodać jeden z poniższych leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodne sulfonilomocznika; • inhibitor DPP-4; • inhibitor SGLT-2. <p>Terapia trójlekowa (III etap): jeżeli po kolejnych 3 miesiącach wcześniejsze leczenie nie przynosi skutku to terapia trójlekowa lub insulinoterapia. Na tym etapie można rozważyć włączenie agonisty receptora GLP-1.</p> <p>Insulinoterapia (IV etap):</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjent na terapii trójlekowej: zamiana ≥ 1 leku doustnego na agonistę receptora GLP-1 lub insulinę lub inny lek doustny; • pacjent przyjmuje GLP-1: zmiana na insulinę podstawową lub mieszankę insulinową; • pacjent przyjmuje insulinę bazową: dodanie inhibitora SGLT-2 lub GLP-1 lub wprowadzenie intensywnej insulinoterapii, tzw. basal-bolus, lub prowadzenie terapii w modelu baza-plus (ang. basal-plus). <p><i>Źródło finansowania:</i> brak informacji. <i>Konflikt interesów:</i> brak informacji.</p> <p>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów.</p>
RACGP 2016 (Australia)	<p>W rekomendacjach zaznaczono, iż podczas leczenia należy brać pod uwagę możliwy niebezpieczny efekt optymalizacji poziomu glukozy we krwi i konieczność ustalania indywidualnych celów leczenia (A). Leczenie prowadzące do zmniejszenia poziomu HbA1c powinno zostać rozpoczęte od modyfikacji stylu życia. W dalszej kolejności do terapii włączane są leki [A]. Poziom glukozy powinien być optymalizowany ze względu na jego korzystny wpływ na rozwój progresji powłok mikronaczyniowych [A].</p> <p>Algorytm postępowania farmakologicznego w cukrzycy typu 2:</p> <p>Terapia dwulekowa: jeżeli metformina nie była podawana w I linii leczenia można ją dodać do terapii, jeśli nie jest przeciwwskazana. Sulfonilomocznik jest zwyczajowo pierwszym z leków dodawanych do metforminy. Jeżeli sulfonilomocznik jest przeciwwskazany lub nietolerowany, można rozpocząć terapię innym lekiem: inhibitorem DPP-4, inhibitorem SGLT-2. Alternatywnie można zastosować insulinę, akarbozę, tiazolidynedion,</p> <p>Terapia trójlekowa: należy rozważyć terapię trójlekową lub dodanie receptora GLP-1 lub insuliny. Alternatywnie można zastosować akarbozę lub tiazolidynedion [B].</p> <p>Następnie w zależności od dokonanego wyboru terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjent na terapii trójlekowej: zamiana ≥ 1 leku doustnego na GLP-1 lub insulinę lub inny lek doustny, • pacjent przyjmuje GLP-1: zmiana na insulinę podstawową lub mieszankę insulinową, • pacjent przyjmuje insulinę bazową: dodanie inhibitora SGLT-2 lub GLP-1 lub wprowadzenie intensywnej insulinoterapii, tzw. basal-bolus, lub prowadzenie terapii w modelu baza-plus (ang. basal-plus). <p>W rekomendacjach wskazano na możliwe korzyści ze stosowania inhibitorów SGLT-2 (badanie EMPA-REG OUTCOME) i GLP-1 w populacji pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową lub ryzykiem jej rozwoju. Jakkolwiek zaznaczono, iż brak jest danych długoterminowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tych leków. Zaznaczono również, iż prosty algorytm krokowy może nie odpowiadać potrzebom poszczególnych pacjentów.</p> <p>W wytycznych wskazano również szczegółowe zasady postępowania u pacjentów z ryzykiem sercowo-naczyniowym. Terapia obejmuje leczenie nadciśnienia tętniczego, zmniejszenie poziomu lipidów we krwi i leczenie przeciwzakrzepowe.</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> AstraZeneca, Sanofi Diabetes & Cardiovascular. <i>Konflikt interesów:</i> brak informacji.</p> <p><u>Sila rekomendacji:</u> [A] – Dowody uzasadniające stosowanie leku w praktyce klinicznej we wszystkich przypadkach [B] – Dowody uzasadniające stosowanie leku w praktyce klinicznej w większości przypadków [C] – Dowody wskazujące na konieczność zachowania ostrożności przy zastosowaniu rekomendacji [D] – Słaby poziom dowodów i konieczność zachowania ostrożności przy zastosowaniu rekomendacji</p>

Organizacja rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>I – Dowody uzyskane z przeglądów systematycznych i badań poziomu drugiego</p> <p>II – Dowody uzyskane z randomizowanych badań klinicznych (RCT)</p> <p>III-1 – Dowody uzyskane z badań pseudo-RCT</p> <p>III-2 – Dowody uzyskane z badań: nierandomizowanych, kliniczno-kontrolnych, kohortowych lub badań ITS z grupą kontrolną</p> <p>III-3 – Dowody uzyskane z niekontrolowanych badań porównawczych: historycznych badań kontrolnych, dwóch lub więcej badań jednoramiennych, badań ITS bez grupy kontrolnej</p> <p>IV – Serie przypadków</p> <p>PP (ang. <i>practice point</i>) – Opinie ekspertów lub komisji eksperckich.</p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycy Agencji zwrócili się do 4 ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie znanych im danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dot. rozpatrywanego problemu decyzyjnego. W niniejszym opracowaniu uwzględniono jedną opinię.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Aktualnie stosowane technologie medyczne w ocenianym wskazaniu	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Uzasadnienie
		Aktualnie	W przypadku objęcia refundacją			
Dr hab. n. med. Agnieszka Szypowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii	„Metformina + sulfonilomocznik + inhibitor DPP-4”	Brak danych określających liczbę pacjentów stosujących te terapie.	-	Nie	Nie	-
	„Metformina + sulfonilomocznik + agoniści PPAR α ”			Nie	Tak	-
	„Metformina + sulfonilomocznik + acarbose”			Tak	Nie	-

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.02.2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu cukrzycy są:

- inhibitory alfa-glukozydazy – *acarbosum*,
- pochodne sulfonilomocznika – *gliclazidum*, *glimepiridum*, *glipizidum*,
- hormony trzustki – *glucagonum*,
- insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich: *insulini injectio neutralis* + *insulinum isophanum*, *insulini injectio neutralis*, *insulinum aspartum*,
- długodziałające analogi insulin – *insulinum detemirum* i *insulinum glargine* – w zawężonym wskazaniu dot. cukrzycy II typu, tj.: „cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)”,
- insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich: *insulinum glulisinum*, *insulinum humanum*, *insulinum isophanum*, *insulinum lisprum*, *insulinum lisprum zinci protaminati injectio* + *insulinum lisprum*, *injectio neutralis*, *insulinum lisprum*, *injectio neutralis*,
- biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - *metformini hydrochloridum*, *metforminum*.

Szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 15. Załączniki niniejszej AWA (Zał. 7).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Forxiga we wnioskowanym wskazaniu wskazał insulinę bazową.

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Insulina bazowa	<p>„Uwzględniając polskie wytyczne leczenia cukrzycy jako komparator dla dapagliflozyny w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika należy rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory α-glukozydazy • inhibitory DPP-4, • agonistów receptora GLP-1, • agonistów PPAR-γ, • insulinę. <p>(...) ze względu na brak decyzji refundacyjnych i umieszczenia leków w wykazie leków refundowanych, tym samym istotnie ograniczony dostęp dla pacjentów, leki nie stanowią aktualnej praktyki klinicznej w Polsce - oceniana interwencja nie będzie ich zastępować. W związku z powyższym, leki z grupy inhibitorów DPP-4 oraz agonistów receptora GLP-1 nie stanowią komparatora dla dapagliflozyny. Agoniści PPAR-γ nie są obecnie refundowane w Polsce. Ze względu na brak refundacji, istotnie ograniczony dostęp dla pacjentów oraz negatywną rekomendację dla rozyglitazonu (agonista PPAR-γ), leki z tych grup nie zostały uwzględnione jako komparatory dla dapagliflozyny. Spośród inhibitorów α-glukozydazy jedyną substancją czynną refundowaną w Polsce jest akarboza. Sprzedaż akarbozy stanowiła jedynie ok. 3,8% w odniesieniu do liczby sprzedanych opakowań i ok. 4,3% w odniesieniu do kwoty refundacji preparatów OAD refundowanych w leczeniu cukrzycy (koszt miesięcznej terapii akarbozą dla NFZ wynosi ok. 40 PLN). Małe zużycie akarbozy potwierdzają wyniki badania Witek 2012 dotyczącego Narodowego Rejestru Chorych na Cukrzycę w Polsce (program pilotażowy) . W badaniu akarboza była stosowana u 8,6% chorych, przy czym w leczeniu skojarzonym z SUL u 1,4% chorych, a w skojarzeniu z MET u 0,6%). Ze względu na bardzo małe zużycie akarbozy można przewidywać, że w praktyce akarboza nie będzie zastępowana przez inne leki, w tym dapagliflozynę”.</p> <p>„Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego insulinoterapię należy rozpocząć od insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający). Stosowanie mieszanek insulinowych stanowi kolejny etap leczenia. Podstawowy komparator dla dapagliflozyny, po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, stanowi zatem insulina bazowa”.</p> <p>„W grupie insulin bazowych, poza insuliną NPH, wytyczne wymieniają także analogi długodziałające – insulinę detemir i glargine. Preparaty te otrzymały pozytywne rekomendacje AOTM i są refundowane w cukrzycy w ograniczonych wskazaniach. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących dapagliflozynę z insuliną bazową w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika, jednak analiza danych klinicznych dla dapagliflozyny wskazuje, że dostępne są dowody naukowe pozwalające na porównanie pośrednie skuteczności dapagliflozyny z insuliną glargine, w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika”.</p> <p>„Uwzględniając obowiązujące w Polsce zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2018 r., status finansowania ze środków publicznych poszczególnych substancji czynnych stosowanych w cukrzycy oraz dostępne dowody naukowe o najwyższej wiarygodności, komparator dla dapagliflozyny w warunkach polskich może stanowić insulina bazowa w skojarzeniu z metforminą pochodną sulfonylomocznika - (porównanie pośrednie)”.</p> <p>„Wybór komparatora potwierdził prof. dr. hab. n. med. Krzysztof Strojek, który wskazał, że we wnioskowanym wskazaniu terapią stosowaną w obecnej praktyce klinicznej, najtańszą i najskuteczniejszą jest terapia insulina bazalna + metformina + pochodna sulfonomocznika (INS + MET + SU)”.</p>	Komentarz / uwagi pod tabelą.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych §4 art. 2 ust. 1 porównanie wnioskowanej technologii należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnie – z inną technologią opcjonalną. Komparatorem zgodnie z wytycznymi HTA musi być obecnie stosowana w populacji docelowej technologia medyczna. Kryterium to zostało spełnione przez wnioskodawcę.

Zgodnie z polskimi wytycznymi klinicznymi PTD 2019 w terapii trójlekowej wnioskowanej dla leku Forxiga w skojarzeniu z metforminą + sulfonocymocznikiem komparatorem dla dapagliflozyny może być akarboza (inhibitor α -glukozydazy), inhibitor DPP-4, antagoniści receptora GLP-1, inhibitor SGLP-1, pioglitazon lub insulina bazowa. Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.02.2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2 w terapii trójlekowej metformina + pochodne sulfonocymocznika jest akarboza oraz insulina bazowa.

Akarboza została wykluczona przez wnioskodawcę jako komparator ze względu na mało popularne rozwiązanie w praktyce klinicznej w Polsce. Wnioskodawca powołał się na wyniki badania *Witek 2012* jest to pilotażowy projekt Rejestru Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce, sfinansowany z funduszy Ministerstwa Zdrowia, prowadzony w latach 2006-2009. Wyniki badania podają, że akarboza stosowana była tylko u 8,6% chorych, w tym w leczeniu skojarzonym z sulfonocymocznikiem u 1,4%, w skojarzeniu z metforminą u 0,6% chorych, a w terapii trójlekowej metformina + pochodne sulfonocymocznika u 1,7%.

Jako komparator do wnioskowanej technologii została wybrana insulina bazowa, jest to jedyna powszechnie stosowana refundowana opcja terapeutyczna w terapii trójlekowej w leczeniu cukrzycy typu 2 w Polsce. Refundacja obejmuje insulinę bazową NPH, a także analogi długodziałające insulinę detemir i insulinum glargine jednak w zawężonym wskazaniu dot. cukrzycy typu 2, tj.: „cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)”.

Według otrzymanej opinii od dr hab. n. med. Agnieszki Szypowskiej „stosowanie pochodnych sulfonocymocznika wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii. Brak refundacji leków hipoglikemizujących powoduje brak możliwości indywidualizacji terapii zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego i innych towarzystw APA, EASD”.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem przeglądu systematycznego wskazanym przez wnioskodawcę „jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (...) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat: w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z wyłączeniem insuliny, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ w okresie 6 miesięcy w porównaniu z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika”.

Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla porównania bezpośredniego oraz pośredniego.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Badania do porównania bezpośredniego DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU			
Populacja	Dorośli chorzy w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczeni metforminą i pochodną sulfonylomocznika.	<ul style="list-style-type: none"> Poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków), 	Wnioskowana wskazanie jest węższe niż wskazanie rejestracyjne.
Interwencja	Dapagliflozyna w dawce 10 mg/d, zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego, jako: <ul style="list-style-type: none"> składnik trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika – po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika 	<ul style="list-style-type: none"> 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). 	Bez uwag.
Komparatory	Insulina bazowa (insulina NPH lub insulina długodziałająca) w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika – w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika.		Bez uwag.
Punkty końcowe	<p>Ocena skuteczności, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c), odsetek chorych osiągających HbA1c $< 7,0\%$, zmiana poziomu glukozy na czczo, zmiana masy ciała, zmiana obwodu talii, zmiana ciśnienia tętniczego skurczowego. <p>Ocena bezpieczeństwa, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane ogółem, 		<p>Przedstawione punkty końcowe dotyczą przede wszystkim oceny kontroli glikemii i innych zastępczych punktów końcowych.</p> <p>Wskazane przez wnioskodawcę punkty częściowo pokrywają się z parametrami, dla których określono wartości docelowe w leczeniu cukrzycy w wytycznych PTD 2019, a ocena stężenia HbA1c jest wskazywana przez inne rekomendacje jako narzędzie kontroli wyrównania glikemii.</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Badania do porównania bezpośredniego DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU			
	<ul style="list-style-type: none"> • epizody hipoglikemii, • zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 2\%$ w którymkolwiek ramieniu badania. 		
Typ badań	Badania pierwotne określone jako: <ul style="list-style-type: none"> • prospektywne, • z randomizacją, • z grupą kontrolną, • z okresem stosowania terapii ≥ 12 tygodni. 		Bez uwag.
Inne kryteria	Publikacje w języku: angielskim, polskim, niemieckim, francuskim.		Bez uwag.
Badania do porównania pośredniego DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU			
Populacja	j.w.		j.w.
Interwencja	Dapagliflozyna w dawce 10 mg/d jako składnik trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika) lub insulina bazowa (insulina NPH lub insulina długodziałająca) w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika)	j.w.	Bez uwag.
Komparatory	Nie ograniczono.		j.w.
Punkty końcowe	j.w.		j.w.
Typ badań	j.w.		j.w.
Inne kryteria	j.w.		j.w.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz, dokonano przeszukania m.in. w: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library oraz bazie *Centre for Reviews and Dissemination*. Dodatkowo przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (ang. *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:

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

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- przeglądarek internetowych,
- strony internetowej producenta leku: <http://www.astrazeneca.com/> oraz <http://www.bms.com/>.

Dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa dokonano przeglądu danych dot. bezpieczeństwa ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

(URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz danych Komitetu ds. Produktów Leczniczych (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP).

Przegląd systematyczny dla baz danych przeprowadzono 24.10.2018 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Wyszukiwanie nie zostało ograniczone przedziałem czasowym. Wykluczono badania w języku innym niż: angielski, polski, niemiecki lub francuski. Według deklaracji wnioskodawcy, wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch analityków pracujących niezależnie.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne w bazach Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących substancji czynnej oraz nazw handlowych. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 27.02.2018 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Opracowania wtórne

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie włączono żadnych opracowań wtórnych.

Opracowania pierwotne

Kryteria włączenia do analizy spełniło 1 randomizowane badanie kliniczne – w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika – badanie *Matthaei 2015*: DAPA + MET + SU vs PLA + MET + SU;

Ponadto do porównania pośredniego dapagliflozyny z insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika włączono 1 badanie randomizowane LEAD-5: GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU.

Komentarz analityków Agencji: w AKL wnioskodawcy wykorzystano dane z raportów badań klinicznych (wyniki badania podstawowego i przedłużonej obserwacji), których nie przekazano do Agencji celem umożliwienia weryfikacji. Analitycy, tam gdzie nie mogli zweryfikować zaprezentowanych w AKL danych, posłużyli się danymi zaprezentowanymi w AWA nr AOTM-OT-4350-42/2014.

4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badań, na podstawie których dokonano oceny skuteczności wnioskowanej technologii.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Matthaei 2015</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca oraz Bristol-Myers Squ bb</p>	<ul style="list-style-type: none"> Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy IIIb z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby; opis metody randomizacji: przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi w schemacie 1:1; 46 ośrodków w 6 krajach; okres obserwacji 24/52 tygodnie **; interwencje: ✓ DAPA 10 mg/d + MET + 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <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 sulfonylomocznika 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 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA1c od wartości początkowej do uzyskanej w 24 tygodniu. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana poziomu glukozy na czczo 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 $\geq 8\%$ lub $\geq 9\%$;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	SU, ✓ PLA + MET + SU; • liczba ramion: 2; • hipoteza badawcza: <i>superiority</i> .	rozrodczym lub kobiety w wieku rozrodczym stosujące właściwą metodę antykoncepcji i z negatywnym testem ciąży wykonanym w ciągu 72 godzin przed rozpoczęciem badania i przed każdą wizytą. <u>Liczba pacjentów:</u> <ul style="list-style-type: none"> DAPA + MET + SU, N = 108 os. PLA + MET + SU, N = 108 os. 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana ciśnienia krwi; zmiana stężenia lipidów, insuliny, proinsuliny i C-peptydu; zmiana obwodu talii; jakość życia; bezpieczeństwo.
Russell-Jones 2009 (LEAD-5) <u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk A/S	<ul style="list-style-type: none"> Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby*; opis metody randomizacji: przy użyciu telefonicznego lub internetowego systemu randomizacji w schemacie 2:1:2; 107 ośrodków w 17 krajach; okres obserwacji: 26 tygodni; liczba ramion: 3; interwencje: <ul style="list-style-type: none"> ✓ liraglutyd 1,8 mg/d + MET 1g/2xd + glimepiryd 4 mg/d; ✓ GLA średnio 24 IU/ml/d + MET 1g/2xd + glimepiryd 4 mg/d; ✓ PLA + MET 1g/2xd + glimepiryd 4 mg/d; hipoteza badawcza: bd. 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek: 18-80 lat; cukrzyca typu 2 leczona OAD przez co najmniej 3 miesiące; BMI ≤ 45 kg/m²; HbA1c 7,5-10% (1 OAD) lub 7-10% (>1 OAD). <u>Liczba pacjentów</u> <ul style="list-style-type: none"> GLA + MET + SU, N = 232 os. PLA + MET + SU, N = 114 os. 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA1c od wartości początkowej do uzyskanej w 26 tygodniu. <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> zmiana poziomu glukozy na czczo; zmiana poziomu glukozy po posiłku; 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.

* badanie przeprowadzone bez zaślepienia w ramieniu insuliny glargine; ** do 3 tygodni okresu kwalifikacji, 8 tygodni podawania placebo, 24 tygodnie leczenia, 28 tygodni obserwacji po zakończeniu leczenia (przedłużona faza badania); ^ za: AWA AOTM-OT-4350-42/2014

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4.2.1. Metodyka badań pierwotnych AKL wnioskodawcy na str. 32-38.

4.1.5. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonych do przeglądu kontrolowanych badań z randomizacją m.in. za pomocą narzędzia oceny ryzyka błędu systematycznego *Cochrane Collaboration*.

Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego *Cochrane Collaboration*

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

Według wnioskodawcy zarówno badanie *Matthaei 2015* jak i LEAD-5 charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego zgodnie ze skalą *Cochrane*.

Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy odnośnie do badania *Matthaei 2015*, natomiast odnośnie do badania LEAD-5 zwracają uwagę na dużą liczbę domen z nieznanym ryzykiem błędu systematycznego.

Wybrane ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy, str. 81-82):

- „różne definicje hipoglikemii łagodnej w badaniach (w badaniu *Matthaei 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”;
- „badania włączone do porównania pośredniego charakteryzowały się wysoką/umiarkowaną wysoką jakością. (...) 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”;
- „w badaniu *Matthaei 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)”.

Dodatkowa ocena jakości badań analityków Agencji:

Ocena wiarygodności wewnętrznej:

- pacjentów lokowano do poszczególnych ramion badań losowo (randomizacja). Zastosowane metody randomizacji nie budzą wątpliwości odnośnie do poprawności metodologicznej,
- badanie LEAD-5 było przeprowadzone w ramieniu insuliny glargine bez zaślepienia, zaś w grupie placebo – z zaślepieniem. Nie jest pewne, czy mogło mieć to wpływ na uzyskiwane przez pacjentów wyniki,
- hipoteza badawcza w badaniu LEAD-5 miała na celu wykazanie nie gorszej skuteczności (*non-inferiority*) terapii liraglutyd vs GLA oraz przewagi (*superiority*) terapii liraglutyd nad PLA. Formalnie zatem nie istniała hipoteza badawcza dla porównania GLA vs PLA i takiego porównania w oryginalnej publikacji nie przedstawiono,
- w badaniu *Matthaei 2015* zastosowano, ze względu na zbiór danych, analizę mITT (dane z 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 (analiza mITT). W ocenie analityków posłużono się odpowiednim typem analiz,
- w publikacjach opisano liczebności grup i przyczyny wykluczenia pacjentów w toku badań,
- stopień utraty pacjentów z badania i jego przyczyny były podobne w porównywanych grupach w obu badaniach z wyjątkiem badania *Matthaei 2015* z 52-tyg. okresem obserwacji, gdzie odsetek osób, które ukończyły badanie był niższy (nieistotnie statystycznie niższy) zarówno w grupie DAPA jak i w grupie PLA względem stosowania GLA i PLA (26 tyg.). Należy mieć jednak na uwadze dwukrotnie dłuższy czas obserwacji, który mógł mieć wpływ na fakt pozostania pacjentów w obserwacji,
- zwraca uwagę, że w badaniu *Matthaei 2015* od 1,8% do 2,8% osób (w zależności od ramienia) zostało nieprawidłowo włączonych do badania, co budzi wątpliwości nt. przestrzegania kryteriów włączenia,
- nie odnaleziono informacji nt. uzasadnienia liczebności grup biorących udział w badaniu ani nt. osiągnięcia lub nieosiągnięcia założonych liczebności pacjentów w grupach;

Wiarygodność zewnętrzna (możliwość uogólnienia wyników do rzeczywistej populacji, w której lek będzie stosowany):

- kryteria włączenia do badania *Matthaei 2015* obejmowały osoby, które były przez co najmniej 8 tyg. leczone MET+SU; natomiast w badaniu LEAD-5 – osoby, które stosowały MET+SU (glimepiryd) przez co najmniej 3 mies. Populacja, u której wnioskowana technologia ma być stosowana to osoby leczone MET+SU „od co najmniej 6 mies.”. Okresy stosowania terapii dwulekowej MET+SU w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy i w populacji, w której wnioskowana technologia ma być stosowana są zatem rozbieżne,
- definicja populacji docelowej przeglądu wskazuje na następującą populację: „dorośli chorzy w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2 – nieskutecznie leczeni metforminą i pochodną sulfonilomocznika” (AKL wnioskodawcy, str. 21), zaś treść wskazania z wniosku to „cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c $\geq 8\%$ ”. Nie jest pewne, czy w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy brały udział osoby po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, choć można tak przypuszczać biorąc pod uwagę kryteria włączenia dot. wymaganego minimalnego poziomu HbA1c.

4.1.6. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wybrane ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy, str. 81-82):

- „w kontekście zdefiniowanego problemu decyzyjnego ograniczeniem jest brak badań bezpośrednio porównujących dapagliflozynę z insuliną po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, a przeprowadzone porównanie pośrednie metodą Buchera za pomocą wspólnej referencji - placebo, należy interpretować ostrożnie”;
- „metodą Buchera porównano efektywność kliniczną dapagliflozyny i insuliny glargine, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych, co wiązało się z różnicami w charakterystyce populacji, a tym samym ryzyku wejściowym wystąpienia danego zdarzenia, a także czasie trwania badania (24/52 tyg. vs 26 tyg.). W kontekście porównania wyników pochodzących z podstawowego okresu obserwacji w badaniu *Matthaei 2014* i LEAD-5, różnice w czasie trwania obserwacji uznano za ograniczenie niewpływające istotnie na otrzymane wyniki (24 tyg. vs 26 tyg.)”;
- „wyniki w grupach placebo raportowane w badaniach klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie 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”;
- „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”;
- „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”;
- „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 pokreślić, 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”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- zastosowane porównanie pośrednie skuteczności i bezpieczeństwa schematu z DAPA i schematu z GLA jest obciążone niepewnością *per se*,
- wątpliwość wzbudza porównanie pośrednie przez placebo skuteczności schematu z DAPA stosowanego przez 52 tyg. i schematu z GLA stosowanego przez 26 tyg., ze względu na znacznie różniące się czasy obserwacji. Należy o tym pamiętać interpretując wyniki przedstawione w niniejszej AWA,
- w analizie bezpieczeństwa w AKL wnioskodawcy na str. 59 i 63 wskazano niewłaściwe okresy obserwacji dla GLA tj. odpowiednio 24 tyg. i 52 tyg. zamiast 26 tyg. (prawdopodobna omyłka pisarska, jednak należy mieć to na uwadze),
- w analizie posługiwano się danymi ekstrahowanymi z materiałów niepublikowanych (raporty z badań klinicznych), które nie zostały przekazane Agencji i przez to nie było możliwości ich weryfikacji. Wszędzie tam, gdzie wnioskodawca posłużył się danymi niepublikowanymi, analitycy Agencji korzystali z danych przedstawionych w AWA nr AOTM-OT-4350-42/2014,
- nie przeprowadzono ilościowej syntezy wyników (metaanalizy), co jest zasadne biorąc pod uwagę zapisy wytycznych Agencji,
- nie stwierdzono błędów w ekstrakcji danych, tam gdzie analitycy mieli dostęp do pełnych tekstów publikacji oraz błędów w obliczeniach statystycznych. Niewielkie rozbieżności w wynikach nie wpływały na zmianę wnioskowania i mogły wynikać z zastosowania do obliczeń innego oprogramowania.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy****4.2.2. Wyniki analizy skuteczności**

Ze względu na nieodnalezienie badań bezpośrednio porównujących dapagliflozynę z insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, wnioskodawca dokonał porównania pośredniego na podstawie badania *Matthaei 2015* (DAPA + MET + SU vs PLA + MET + SU) i LEAD-5 (GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU). W niniejszej AWA przedstawiono wyniki dla wybranych punktów końcowych, które były raportowane w obu badaniach, dla porównania pośredniego z wybranym komparatorem.

Wyniki porównania pośredniego DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU**Zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c)**

Stosowanie insuliny przez 26 tyg. było związane z większą numeryczną redukcją poziomu HbA1c względem wartości początkowej w porównaniu do stosowania dapagliflozyny przez 24 tyg. i 52 tyg., ale nie wykazano istotnych statystycznie różnic (WMD odpowiednio: -0,16% [95% CI: -0,50; 0,18], p=ns oraz -0,11% [95%CI: -0,50; 0,28]).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 14. Ocena skuteczności DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU - zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c, %) 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)		
26	GLA	232*	-1,09 (1,371)	-0,85 [-1,13; -0,57]	
	PLA	114*	-0,24 (1,174)		

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

Odsetek chorych osiągających HbA1c <7,0%

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku chorych osiągających HbA1c <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). W przypadku stosowania dapagliflozyny przez 52 tyg. wykazano trend w kierunku większej częstości występowania HbA1c < 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).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 15. Ocena skuteczności DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU – odsetek chorych osiągających HbA1c < 7,0%

Okres, tyg.	Interwencja	N	n (%)	DAPA/GLA vs PLA RR [95% CI] RD [95% CI]	DAPA vs GLA RR [95% CI] RD [95% CI]
24	DAPA	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 [-0,14; -0,002]
26	GLA	232*	106 (45,8)†	2,89 [1,85; 4,52]	
	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.

Zmiana poziomu glukozy na czczo

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

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 16. Ocena skuteczności DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU – zmiana poziomu glukozy na czczo (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]	
	PLA	114*	0,53 (2,669#)		

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

Zmiana masy ciała

Stosowanie dapagliflozyny przez 24 tyg. i 52 tyg. było związane z redukcją masy ciała chorych, natomiast stosowanie insuliny glargine przez 26 tyg. było związane ze wzrostem masy ciała chorych w porównaniu do wartości początkowej – zanotowane różnice były istotne statystycznie na korzyść dapagliflozyny (WMD odpowiednio: 4,09 kg [95% CI: 2,86; 5,32], p<0,05 oraz 4,00 [95%CI: 2,52; 5,48], p<0,05).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 17. 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 PLA	108 108	-2,65 (2,70) -0,58 (2,70)	-2,07 [-2,79; -1,35]	4,09 [2,86; 5,32]
52	DAPA PLA	86 48	-2,93 (3,36) -0,96 (2,93)	-1,98 [-3,07; -0,88]	4,00 [2,52; 5,48]
26	GLA PLA	232* 114*	1,6 (5,026) -0,42 (4,164)	2,02 [1,02; 3,02]	

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

Zmiana obwodu talii

Stosowanie dapagliflozyny przez 24 tyg. i 52 tyg. było związane ze zmniejszeniem obwodu talii chorych, natomiast stosowanie insuliny glargine przez 26 tyg. było związane ze wzrostem obwodu talii chorych w porównaniu do wartości początkowej – różnica na korzyść dapagliflozyny (WMD odpowiednio: 3,10 cm oraz 3,04 cm), jednak ze względu na brak danych dotyczących parametrów zmienności w badaniu LEAD-5 nie było możliwe określenie istotności statystycznej wyników.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 18. 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 PLA	104^ 104^	-1,99 (4,01)^ -0,40 (4,06)^	-1,59 [-2,69; -0,49]^	3,10 [bd]^
52	DAPA PLA	bd bd	-2,71 (bd) -1,18 (bd)	-1,53 [bd]	3,04 [bd]
26	GLA PLA	232* 114*	0,89 (bd) -0,62 (bd)	1,51 [bd]	

* brak informacji dotyczącej liczby chorych, u których oceniono punkt końcowy, przyjęto liczebność populacji ITT; ^ za: AWA AOTM-OT-4350-42/2014

Zmiana ciśnienia tętniczego skurczowego

Stosowanie dapagliflozyny przez 8 tyg. i 52 tyg. powodowało redukcję ciśnienia tętniczego skurczowego, natomiast stosowanie insuliny glargine przez 26 tyg. powodowało jego wzrost w porównaniu do wartości początkowej – różnica na korzyść dapagliflozyny po 8 tyg. (WMD=5,70 [95%CI: 0,52; 10,88], p<0,05) oraz brak istotnej statystycznie różnicy dla dapagliflozyny stosowanej przez 52 tyg. (WMD=4,14 [95%CI: -1,70; 9,98], p<0,05).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 19. Ocena skuteczności DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU – zmiana ciśnienia tętniczego skurczowego względem wartości początkowej

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

* brak informacji dotyczącej liczby chorych, u których oceniono punkt końcowy, przyjęto liczebność populacji ITT; ** ciśnienie tętnicze skurczowe mierzone w pozycji siedzącej po 8 tyg. obserwacji; ITT; # NICE STA Raport HTA

4.2.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 przedstawiono na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych. Ze względu na brak opublikowanych badań bezpośrednio porównujących dapagliflozynę z insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, w analizie bezpieczeństwa wnioskodawcy przedstawiono wyniki porównania pośredniego, na podstawie badań *Matthaei 2015* oraz LEAD-5. Dodatkowo, przedstawiono wyniki dla bezpośredniego porównania DAPA z PLA.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- epizody hipoglikemii,
- zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 2\%$ w którymkolwiek ramieniu badania.

Różnice istotne statystycznie zostały wyboldowane.

Porównanie bezpośrednio występowania zdarzeń niepożądanych w ramienicach DAPA+MET+SU vs PLA+MET+SU po 24 tyg. obserwacji

W badaniu *Matthaei 2015* wykazano w większości punktów końcowych brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dapagliflozyny i placebo, w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika, pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

W dwóch przypadkach: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem oraz hipoglikemia łagodna - raportowano istotne statystycznie różnice na niekorzyść 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]).

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w rozdziale 6. AKL wnioskodawcy na stronach 55-58.

Porównanie pośrednie występowania zdarzeń niepożądanych w ramionach DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU po 24 tyg. / 26 tyg. obserwacji

Zdarzenia niepożądane

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.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 20. Ocena bezpieczeństwa DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU – zdarzenia niepożądane po 24 tyg./26 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]	
zdarzenia niepożądane pow. przerw. leczenia	PLA [^]	114	64 (56,1)	-0,01 [-0,13; 0,10]	0,27 [0,02; 4,41] -0,02 [-0,07; 0,03]
	DAPA	109	2 (1,8)	0,67 [0,11; 3,91]	
	PLA	109	3 (2,8)	-0,01 [-0,05; 0,03]	
≥ 1 ciężkie zdarzenie niepożądane	GLA [^]	232	5 (2)	2,46 [0,29; 20,78]	0,17 [0,02; 1,67] -0,05 [-0,12; 0,03]
	PLA [^]	114	1 (<1)	0,01 [-0,01; 0,04]	
	DAPA	109	1 (0,9)	0,17 [0,02; 1,36]	
	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]	

[^] dane za AOTM-OT-4350-42/2014

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.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 21. Ocena bezpieczeństwa DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU – hipoglikemia po 24 tyg./26 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]	

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

Nie wykazano IS różnic pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych występujących z częstością ≥ 2% w którejkolwiek z grup pomiędzy grupą dapagliflozyny oraz insuliny glargine.

Przedstawione w tabeli poniżej dane zaczerpnięto z AWA AOTM-OT-4350-42/2014.

Tabela 22. Ocena bezpieczeństwa DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU w terapii trójlekowej po nieskuteczności MET i SU – zdarzenia niepożądane ogółem po 24. tyg./ 26 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] -0,03 [-0,11; 0,05]
	PLA	109	3 (2,8)	-0,01 [-0,05; 0,03]	
	GLA	232	26 (11,2)	1,28 [0,64; 2,56]	
	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] 0,05 [-0,004; 0,10]
	PLA	109	2 (1,8)	0,01 [-0,03; 0,05]	
	GLA	232	2 (0,9)	0,20 [0,04; 0,998]	
	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] 0,04 [-0,02; 0,09]
	PLA	109	1 (0,9)	0,04 [-0,01; 0,08]	
	GLA	232	3 (1,3)	1,47 [0,16; 14,01]	
	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] -0,04 [-0,08; 0,002]
	PLA	109	2 (1,8)	-0,02 [-0,05; 0,01]	
	GLA	232	7 (3,0)	3,44 [0,43; 27,62]	
	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] -0,03 [-0,07; 0,01]
	PLA	109	2 (1,8)	-0,02 [-0,05; 0,01]	
	GLA	232	5 (2,2)	2,46 [0,29; 20,78]	
	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] -0,02 [-0,08; 0,05]
	PLA	109	7 (6,4)	-0,02 [-0,08; 0,04]	
	GLA	232	3 (1,3)	0,74 [0,12; 4,35]	

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	DAPA/GLA vs PLA RR [95% CI] RD [95% CI]	DAPA vs GLA RR [95% CI] RD [95% CI]
	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]	
	GLA	232	5 (2,2)	0,82 [0,20; 3,37]	-0,03 [-0,08; 0,03]
	PLA	114	3 (2,6)	-0,005 [-0,04; 0,03]	
Ból głowy	DAPA	109	0 (0,0)	0,14 [0,01; 2,73]	0,20 [0,01; 3,67]
	PLA	109	3 (2,8)	-0,03 [-0,06; 0,01]	
	GLA	232	13 (5,6)	0,71 [0,31; 1,61]	-0,01 [-0,08; 0,06]
	PLA	114	9 (7,9)	-0,02 [-0,08; 0,03]	
Depresja	DAPA	109	1 (0,9)	1,00 [0,06; 15,79]	14,29 [0,25; 803,3]
	PLA	109	1 (0,9)	0,00 [-0,03; 0,03]	
	GLA	232	0 (0,0)	0,07 [0,004; 1,35]	0,03 [-0,02; 0,08]
	PLA	114	3 (2,6)	-0,03 [-0,06; 0,01]	
Ból pleców	DAPA	109	1 (0,9)	3,00 [0,12; 72,84]	2,29 [0,07; 73,11]
	PLA	109	0 (0,0)	0,01 [-0,02; 0,03]	
	GLA	232	8 (3,4)	1,31 [0,35; 4,85]	0,00 [-0,05; 0,05]
	PLA	114	3 (2,6)	0,01 [-0,03; 0,05]	
Ból stawów	DAPA	109	1 (0,9)	0,50 [0,05; 5,43]	0,51 [0,03; 7,70]
	PLA	109	2 (1,8)	-0,01 [-0,04; 0,02]	
	GLA	232	6 (2,6)	0,98 [0,25; 3,86]	-0,01 [-0,06; 0,04]
	PLA	114	3 (2,6)	-0,0005 [-0,04; 0,04]	
Skurcze mięśni	DAPA	109	0 (0,0)	0,33 [0,01; 8,09]	0,67 [0,02; 27,40]
	PLA	109	1 (0,9)	-0,01 [-0,03; 0,02]	
	GLA	232	3 (1,3)	0,49 [0,10; 2,40]	0,00 [-0,04; 0,04]
	PLA	114	3 (2,6)	-0,01 [-0,05; 0,02]	
Nudności	DAPA	109	1 (0,9)	3,00 [0,12; 72,84]	8,11 [0,24; 279,38]
	PLA	109	0 (0,0)	0,01 [-0,02; 0,03]	
	GLA	232	3 (1,3)	0,37 [0,08; 1,62]	0,03 [-0,01; 0,07]
	PLA	114	4 (3,5)	-0,02 [-0,06; 0,01]	
Biegunka	DAPA	109	0 (0,0)	0,20 [0,01; 4,12]	0,80 [0,03; 22,00]
	PLA	109	2 (1,8)	-0,02 [-0,05; 0,01]	
	GLA	232	3 (1,3)	0,25 [0,06; 0,96]	0,02 [-0,03; 0,07]
	PLA	114	6 (5,3)	-0,04 [-0,08; 0,004]	

Występowanie zdarzeń niepożądanych po 52 tygodniach leczenia dapagliflozyna

Przedstawione poniżej dane zostały zaczerpnięte z AWA AOTM-OT-4350-42/2014.

Zdarzenia niepożądane ogółem

Nie wykazano IS 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.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 23. 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 powodujące przerwanie 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]	

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 IS różnic pod względem częstości występowania hipoglikemii łagodnej w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy insuliny glargine.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 24. 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] -0,05 [-0,17; 0,07]
	PLA	109	9 (8,3)	0,07 [-0,01; 0,16]	
	GLA	232	67 (28,9)	1,73 [1,10; 2,74]	
	PLA	114	19 (16,7)	0,12 [0,03; 0,21]	

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 istotności statystycznej.

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

Szczegóły zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 25. 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] 0,02 [-0,08; 0,12]
	PLA	109	7 (6,4)	0,04 [-0,04; 0,11]	
	GLA	232	26 (11,2)	1,28 [0,64; 2,56]	

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	DAPA/GLA vs PLA RR [95% CI] RD [95% CI]	DAPA vs GLA RR [95% CI] RD [95% CI]
	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] 0,05 [-0,01; 0,11]
	PLA	109	3 (2,8)	0,01 [-0,04; 0,06]	
	GLA	232	2 (0,9)	0,20 [0,04; 0,998]	
	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] 0,06 [-0,01; 0,13]
	PLA	109	3 (2,8)	0,06 [-0,01; 0,12]	
	GLA	232	3 (1,3)	1,47 [0,16; 14,01]	
	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] -0,05 [-0,10; -0,004]
	PLA	109	3 (2,8)	-0,03 [-0,06; 0,01]	
	GLA	232	7 (3,0)	3,44 [0,43; 27,62]	
	PLA	114	1 (0,9)	0,02 [-0,01; 0,05]	
Infekcje dróg moczowych	DAPA	109	8 (7,3)	0,80 [0,33; 1,95]	1,08 [0,15; 8,01] -0,02 [-0,09; 0,06]
	PLA	109	10 (9,2)	-0,02 [-0,09; 0,05]	
	GLA	232	3 (1,3)	0,74 [0,12; 4,35]	
	PLA	114	2 (1,8)	-0,005 [-0,03; 0,02]	
Nadciśnienie tętnicze	DAPA	109	5 (4,6)	0,71 [0,23; 2,18]	0,87 [0,14; 5,27] -0,02 [-0,08; 0,05]
	PLA	109	7 (6,4)	-0,02 [-0,08; 0,04]	
	GLA	232	5 (2,2)	0,82 [0,20; 3,37]	
	PLA	114	3 (2,6)	-0,005 [-0,04; 0,03]	
Zawroty głowy	DAPA	109	3 (2,8)	0,75 [0,17; 3,27]	3,00 [0,17; 52,41] 0,00 [-0,06; 0,06]
	PLA	109	4 (3,7)	-0,01 [-0,06; 0,04]	
	GLA	232	1 (0,4)	0,25 [0,02; 2,68]	
	PLA	114	2 (1,8)	-0,01 [-0,04; 0,01]	
Ból głowy	DAPA	109	1 (0,9)	0,25 [0,03; 2,20]	0,35 [0,04; 3,51] -0,01 [-0,08; 0,06]
	PLA	109	4 (3,7)	-0,03 [-0,07; 0,01]	
	GLA	232	13 (5,6)	0,71 [0,31; 1,61]	
	PLA	114	9 (7,9)	-0,02 [-0,08; 0,03]	
Depresja	DAPA	109	1 (0,9)	0,25 [0,03; 2,20]	3,57 [0,10; 132,98] 0,00 [-0,05; 0,05]
	PLA	109	4 (3,7)	-0,03 [-0,07; 0,01]	
	GLA	232	0 (0,0)	0,07 [0,004; 1,35]	
	PLA	114	3 (2,6)	-0,03 [-0,06; 0,01]	
Ból pleców	DAPA	109	5 (4,6)	5,00 [0,59; 42,10]	3,82 [0,31; 46,79] 0,03 [-0,03; 0,09]
	PLA	109	1 (0,9)	0,04 [-0,01; 0,08]	
	GLA	232	8 (3,4)	1,31 [0,35; 4,85]	
	PLA	114	3 (2,6)	0,01 [-0,03; 0,05]	
Ból stawów	DAPA	109	2 (1,8)	0,67 [0,11; 3,91]	0,68 [0,07; 6,48] -0,01 [-0,07; 0,05]
	PLA	109	3 (2,8)	-0,01 [-0,05; 0,03]	
	GLA	232	6 (2,6)	0,98 [0,25; 3,86]	
	PLA	114	3 (2,6)	-0,0005 [-0,04; 0,04]	
Ból mięśni	DAPA	109	3 (2,8)	3,00 [0,32; 28,39]	2,04 [0,09; 48,44] 0,02 [-0,03; 0,06]
	PLA	109	1 (0,9)	0,02 [-0,02; 0,05]	
	GLA	232	3 (1,3)	1,47 [0,16; 14,01]	
	PLA	114	1 (0,9)	0,004 [-0,02; 0,03]	

4.2.4. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.4.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wnioskodawca w ramach uzupełniającej oceny skuteczności praktycznej przedstawił wyniki badań, 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.

Komentarz analityka: badania, które zostały włączone w ramach dodatkowych dowodów naukowych do AKL wnioskodawcy, nie odpowiadały kryteriom wskazania refundacyjnego. Przyjęty komparator w badaniach nie odpowiadał założeniom wniosku. Włączono badania, niezależnie od skojarzenia, w których była podawana dapagliflozyna. Dlatego odstąpiono od prezentacji wyników. Szczegóły dotyczące badań zostały opisane w AKL wnioskodawcy w rozdziale 7. *Analiza skuteczności praktycznej* na stronach 66-76.

W ramach dodatkowych dowodów naukowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny, wnioskodawca włączył randomizowane badanie kliniczne DECLARE-TIMI 58.

Populacja obejmowała pacjentów z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową. Celem badania była ocena wpływu dapagliflozyny na układ sercowo-naczyniowy i funkcjonowanie nerek w porównaniu z placebo. Wraz z dapagliflozyną stosowane były inne leki przeciwcukrzycowe.

Mediana czasu obserwacji wynosiła 4,2 lata, przy liczbie włączonych pacjentów – 17 160.

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, palenie tytoniu) lub rozpoznaną chorobę sercowo-naczyniową.

W badaniu wykazano:

- mniejsze ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji w grupie dapagliflozyny w porównaniu z placebo;
- mniejsze ryzyko wystąpienia złożonego „nerkowego” punktu końcowego w grupie dapagliflozyny w porównaniu z placebo, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej;
- mniejsze ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca w grupie dapagliflozyny w porównaniu z placebo;
- mniejsze ryzyko wystąpienia MACE w grupie dapagliflozyny w porównaniu z placebo, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej;
- mniejsze ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny w grupie dapagliflozyny w porównaniu z placebo, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej.

W badaniu DECLARE-TIMI-58 potwierdzony został profil bezpieczeństwa dapagliflozyny: osiągnięty został pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa – dapagliflozyna nie powodowała zwiększenia częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Uzyskane dane wskazują na niższy wskaźnik zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

Szczegółowe dane zostały zaprezentowane w rozdziale 8. *Dodatkowe dowody naukowe* w AKL wnioskodawcy na str. 77-81.

4.2.4.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa według ChPL Forxiga.

Zgodnie z ChPL Forxiga zdarzeniami niepożądanymi występującymi:

- bardzo często ($\geq 1/10$) były: zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci – hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną),
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) były: zakażenia i zarażenia pasożytnicze w postaci – zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki prząca i powiązane zakażenia narządów płciowych, zakażenia układu moczowego; zaburzenia układu nerwowego w postaci – zawroty głowy; zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci – wysypka, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej w postaci – ból pleców; zaburzenia nerek i dróg moczowych w postaci – dysuria, wielomocz; badania diagnostyczne w postaci – zwiększony hematokryt, obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny, dyslipidemia,
- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) były: zakażenia i zarażenia pasożytnicze w postaci – zakażenia grzybicze; zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci – niedobór płynów, wzmożone pragnienie; zaburzenia żołądka i jelit w postaci – zaparcia, suchość w jamie ustnej, zaburzenia nerek i dróg moczowych w postaci – nykturia, niewydolność nerek; zaburzenia układu rozrodczego i piersi w postaci – świąd sromu i pochwy, świąd narządów płciowych; badania diagnostyczne w postaci – zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zmniejszenie masy ciała,
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) były: zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci – cukrzycowa kwasica ketonowa,
- z częstością nieznaną były: zakażenia i zarażenia pasożytnicze w postaci – martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera).

Wybrane specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

- skuteczność dapagliflozyny w odniesieniu do glikemii zależna jest od czynności nerek, dlatego u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek jej skuteczność jest zmniejszona, a u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek skuteczność leku jest znikoma. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek u większej liczby pacjentów leczonych dapagliflozyną stwierdzono wystąpienie działań niepożądanych takich jak zwiększenie stężenia kreatyniny, fosforu, parathormonu i hipotensję w porównaniu do placebo,
- istnieje ograniczone doświadczenie w stosowaniu dapagliflozyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ekspozycja na działanie dapagliflozyny jest zwiększona u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby,
- dapagliflozyna nie jest zalecana do stosowania u pacjentów przyjmujących diuretyki pętlowe lub z niedoborem płynów. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których obniżenie ciśnienia indukowane dapagliflozyną mogłoby stanowić ryzyko, takich jak: pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą serca, pacjentów leczonych na nadciśnienie, pacjenci z hipotensją w wywiadzie oraz pacjentów w podeszłym wieku,
- zwiększone ryzyko kwasicy ketonowej może istnieć u pacjentów z niską rezerwą czynnościową komórek beta, u pacjentów ze stanami, które prowadzą do ograniczenia spożywania pokarmów lub ciężkiego odwodnienia, u pacjentów, u których zredukowano dawki insuliny i u pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, operacji chirurgicznej lub nadużywania alkoholu,
- w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza (zgorzel Fourniera) u pacjentów płci męskiej i żeńskiej przyjmującej inhibitory SGLT2. Jest to rzadkie, ale ciężkie i mogące zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii,
- w przypadku pacjentów w wieku 65 lat i starszych, działania niepożądane związane z zaburzeniami czynności lub niewydolnością nerek występowały częściej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w porównaniu z placebo. U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe ryzyko występowania niedoboru płynów i częściej są leczeni diuretykami. Doświadczenie w stosowaniu u pacjentów w wieku 75 lat i starszych jest bardzo ograniczone. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną w tej grupie wiekowej,

- nie zaleca się stosowania dapagliflozyny u pacjentów leczonych jednocześnie pioglitazonem do czasu ustalenia związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem dapagliflozyny, a przypadkami raka pęcherza moczowego. Istniejące dane epidemiologiczne dla pioglitazonu sugerują, że nieznacznie wzrasta ryzyko wystąpienia raka pęcherza moczowego u pacjentów chorych na cukrzycę leczonych pioglitazonem,
- w trwających, długoterminowych badaniach klinicznych innego inhibitora SGLT-2 zaobserwowano zwiększoną częstość amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha).

Komunikaty bezpieczeństwa: URPL, EMA, FDA

Dnia 28.02.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA. Odnaleziono 1 komunikat dotyczący bezpieczeństwa, który nie został opisany w AKL, z datą publikacji po dacie złożenia wniosku do MZ. Pozostałe odnalezione komunikaty dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych pokrywały się z profilem bezpieczeństwa omówionym w ChPL Forxiga.

URPL

Wskazano, iż stosowanie leków z grupy inhibitorów SGLT-2 może powodować ryzyko wystąpienia zgorzeli Fourniera. Należy pouczyć pacjentów, którzy stosują wyżej wymienione inhibitory, o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia nasilonego bólu, tkliwości, rumienia lub obrzęku w okolicy narządów płciowych lub krocza w połączeniu z gorączką i złym samopoczuciem. W przypadku podejrzenia zgorzeli Fourniera, należy przerwać stosowanie inhibitora SGLT-2 oraz niezwłocznie rozpocząć leczenie.

Źródło: URPL 01/2019

4.3. Komentarz Agencji

W wyszukiwaniu badań przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących stosowanie wnioskowanej technologii (podawanej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika) w porównaniu do insuliny bazowej (podawanej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika) po nieskuteczności terapii składającej się z metforminy i pochodnej sulfonylomocznika. W związku z tym zostało przeprowadzone porównanie pośrednie.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie włączono żadnych opracowań wtórnych.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Według wnioskodawcy celem analizy ekonomicznej jest „ocena kosztów-użyteczności stosowania dapagliflozyny (Forxiga) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat w trójlekowej terapii doustnej, tj. w skojarzeniu z metforminą (MET) i pochodną sulfonylomocznika (SU) po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z wyłączeniem insuliny, z określonym poziomem hemoglobiny glikowanej (ang. *glycated hemoglobin*; HbA1c) $\geq 8\%$ w okresie 6 miesięcy”.

Populacja

Dorośli chorzy w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z wyłączeniem insuliny, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ w okresie 6 miesięcy. Wnioskowana populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym wskazanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Porównywane interwencje

- dapagliflozyna (produkt leczniczy Forxiga) jako składnik trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika - po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika – DAPA,
- insulina bazowa jako składnik trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika - po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika - INS.

Perspektywy

- płatnika publicznego, tzn. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ),
- wspólna, tzn. pacjenta oraz płatnika publicznego,
- pacjenta (w ramach analizy wrażliwości).

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*, CMA).

Horizont czasowy

1 rok.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca wskazał, że wyniki porównania pośredniego dapagliflozyny z insuliną glargine, przedstawionego w AKL, wskazują na zbliżoną skuteczność (tzn. brak istotnych statystycznie różnic) porównywanych interwencji pod względem redukcji poziomu HbA1c i poziomu glukozy na czczo oraz odsetka chorych osiągających HbA1c $< 7,0\%$.

Uwzględnione koszty

- koszt wnioskowanego leku (produkt leczniczy Forxiga),
- koszty komparatora (insulina bazowa),

- koszt podania leków (igły do podania insuliny),
- koszt monitorowania poziomu glukozy (paski diagnostyczne do oznaczania stężenia glukozy we krwi i nakłuwacze).

Pominięto koszty nieróżnicujące, tzn. metforminy i pochodnej sulfonilomocznika występujące zarówno w ramieniu interwencji, jak i komparatora (w tych samych dawkach).

W AE wnioskodawcy założono, że pacjenci w wieku 75 lat i więcej nie będą włączani do schematu leczenia z dapagliflozyną ponieważ zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów w wieku 75 lat i starszych.

Do insulin bazowych należą insuliny NPH oraz analogi długodziałające (insulina detemir i glargine). Ze środków publicznych finansowane są zarówno insuliny NPH, jak i detemir i glargine, przy czym insuliny detemir i glargine są refundowane we wskazaniu odmiennym niż wnioskowane (cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii), stąd nie zostały uwzględnione w ramach analizy ekonomicznej.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie ekonomicznej przyjęto wartość użyteczności dla populacji pacjentów z cukrzycą w wieku od 55 do 64 lat, która została zaczerpnięta z publikacji *Golicki 2015*.

Dyskontowanie

Nie przeprowadzono dyskontowania – horyzont analizy ekonomicznej nie przekracza jednego roku.

Pozostałe wybrane parametry modelu wnioskodawcy zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 26. Wybrane parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Warunki		Wartość
Forxiga	Cena zbytu netto		████████
	Cena detaliczna		████████
	Limit finansowania		████████
	Poziom odpłatności		████
	Opłata pacjenta / opakowanie		████████
	Perspektywa płatnika	Koszt jednostkowy za DDD	████████████████
Perspektywa wspólna	████████████████		
Insulina bazowa	Perspektywa płatnika	Koszt średni na dzień	2,50 zł
	Perspektywa wspólna		2,67 zł
Igły do podania insuliny	Perspektywa płatnika	Koszt średni na dzień	0,00
	Perspektywa wspólna		0,61
Paski diagnostyczne do oznaczania stężenia glukozy we krwi (dla pacjentów leczonych DAPA)	Perspektywa płatnika	Koszt średni na dzień	████████
	Perspektywa wspólna		████████
Paski diagnostyczne do oznaczania stężenia glukozy we krwi (dla pacjentów leczonych INS)	Perspektywa płatnika	Koszt średni na dzień	████████
	Perspektywa wspólna		████████
Nakłuwacze (dla pacjentów leczonych DAPA)	Perspektywa płatnika	Koszt średni na dzień	████████
	Perspektywa wspólna		████████

Parametr	Warunki		Wartość
Nakłuwacze (dla pacjentów leczonych INS)	Perspektywa płatnika	Koszt średni na dzień	
	Perspektywa wspólna		
Dzienna dawka DAPA			10 mg
Dzienna dawka insuliny			40 IU

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Poniżej przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnik publiczny + pacjent).

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej bez RSS (z RSS)

Parametr	DAPA	INS
Perspektywa płatnika publicznego		
Roczny koszt leczenia [zł]		
Różnica kosztów [zł]		
Perspektywa wspólna		
Roczny koszt leczenia [zł]		
Różnica kosztów [zł]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie dapagliflozyny (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonylomocznika) w miejsce insuliny bazowej (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonylomocznika):

- w wariantcie bez RSS: generuje wyższe koszty zarówno w perspektywie wspólnej, jak i płatnika publicznego,
- w wariantcie z RSS: generuje takie same koszty w perspektywie płatnika publicznego oraz wyższe koszty w perspektywie wspólnej.

Wnioskodawca przedstawił również wyniki analizy ekonomicznej przy uwzględnieniu oszczędności w związku z unikniętymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi w wyniku stosowania dapagliflozyny zamiast insuliny. Ponieważ dane te zostały zaczerpnięte z publikacji *Nystrom 2017*, która nie w pełni odpowiada rozpatrywanemu problemowi decyzyjnemu (szczegóły zostały opisane w rozdziale 5.3.2. *Ocena danych wejściowych do modelu* niniejszej AWA) odstąpiono od przedstawienia tych wyników w niniejszym opracowaniu. Wyniki te znajdują się w AE wnioskodawcy na str. 59-60 oraz 65-66.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem RCT dowodzących wyższości technologii wnioskowanej nad technologią alternatywną, aktualnie refundowaną w ocenianym wskazaniu, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Zgodnie z wymogami zawartymi w § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w analizie wnioskodawcy przedstawiono oszacowania ceny zbytu netto, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej (produkt leczniczy Forxiga, dapagliflozyna), a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (insulina bazowa) jest równy zero.

Dodatkowo, w związku z okolicznościami, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, zgodnie z wymogami zawartymi w § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w analizie ekonomicznej wnioskodawcy przedstawiono kalkulację ceny zbytu netto, przy której iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, nie jest wyższy od ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanego u pacjentów stosujących technologię opcjonalną.

Ze względu na brak różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną, a technologią alternatywną, oszacowania wynikające z § 5 ust. 4 oraz § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań są tożsame.

Z perspektywy płatnika publicznego cena zbytu netto leku Forxiga, o której mowa powyżej, wyniosła w wariantcie bez RSS [redacted] (w wariantcie z RSS [redacted]), zaś z perspektywy wspólnej, w wariantcie bez RSS [redacted] (w wariantcie z RSS [redacted]).

Oszacowana przez wnioskodawcę progowa wartość ceny zbytu netto jest zatem niższa niż wnioskowana cena zbytu netto w wariantcie bez RSS, natomiast taka sama w perspektywie płatnika publicznego i niższa w perspektywie wspólnej niż wnioskowana cena zbytu netto w wariantcie z RSS.

W związku z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji przedstawiono również oszacowanie urzędowej ceny zbytu, skalkulowanej tak, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych (obliczenia własne Agencji).

Z perspektywy płatnika publicznego omawiana urzędowa cena zbytu leku Forxiga wyniosła, w wariantcie bez RSS [redacted] (w wariantcie z RSS [redacted]), zaś z perspektywy wspólnej, w wariantcie bez RSS [redacted] (w wariantcie z RSS [redacted]).

Komentarz analityków:

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę pacjenta (wyniki w AE wnioskodawcy na stronach: 58, 61, 62, 64, 67, 68), której nie przedstawiono w ramach niniejszej AWA.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany wszystkich kosztów (poza kosztami zakupu DAPA) o $\pm 10\%$ (założenie arbitralne wnioskodawcy) na wyniki analizy.

Do zmiany wnioskowania z analizy podstawowej analizy ekonomicznej doszło w wariantcie z RSS z perspektywy płatnika publicznego (zarówno dla 10% zmniejszenia, jak i 10% zwiększenia kosztów):

- 10% zmniejszenie kosztów: stosowanie dapagliflozyny (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodzą sulfonylomocznika) w miejsce insuliny bazowej (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonylomocznika) jest bardziej kosztowne,
- 10% zwiększenie kosztów: stosowanie dapagliflozyny (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodzą sulfonylomocznika) w miejsce insuliny bazowej (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonylomocznika) jest mniej kosztowne.

W związku z powyższym zmieniło się również wnioskowanie względem ceny zbytu netto (wynikającej z § 5 ust. 4 oraz § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań) w perspektywie płatnika publicznego w wariantcie z uwzględnieniem RSS. W powyższych sytuacjach wynosi ona odpowiednio [redacted] (mniej niż proponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto) oraz [redacted] (więcej niż wnioskowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto). Natomiast urzędowa cena zbytu (wynikająca wprost z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji) wyniosła w powyższych sytuacjach odpowiednio [redacted] i [redacted].

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości, bez RSS (z RSS)

Scenariusz	Parametr	DAPA	INS
Perspektywa płatnika publicznego			
Zmniejszenie kosztów o 10% (poza kosztami zakupu DAPA)	Roczny koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
	Różnica kosztów [zł]	[redacted]	[redacted]
	Wartość progowa ceny zbytu netto [zł]*	[redacted]	[redacted]
	UCZ, o której mowa w art. 13 ustawy o refundacji [zł]**	[redacted]	[redacted]
Zwiększenie kosztów o 10% (poza kosztami zakupu DAPA)	Roczny koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
	Różnica kosztów [zł]	[redacted]	[redacted]
	Wartość progowa ceny zbytu netto [zł]*	[redacted]	[redacted]
	UCZ, o której mowa w art. 13 ustawy o refundacji [zł]**	[redacted]	[redacted]

* o której mowa w § 5 ust. 4 i w § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań; ** obliczenia analityków Agencji

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Bez uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Bez uwag.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Bez uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Bez uwag.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	W analizie ekonomicznej za technikę analityczną przyjęto analizę minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analyses</i> , CMA), co jest zasadne biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej i zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Ze względu na współpłacenie pacjenta, obok perspektywy płatnika publicznego, uwzględniono perspektywę wspólną (pacjent + płatnik publiczny), co jest zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT. Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości analizy ekonomicznej przedstawiono wyniki z perspektywy pacjenta.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Bez uwag.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Bez uwag.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Bez uwag.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT, ze względu na przyjęty horyzont czasowy, który nie przekracza 1 roku, nie było konieczności wykonywania dyskontowania.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Bez uwag.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Bez uwag.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił obliczenia z perspektywy pacjenta oraz jednokierunkową analizę wrażliwości w ramach której testowano zmianę wszystkich kosztów o $\pm 10\%$ (z wyjątkiem kosztami zakupu DAPA). Wartość odchylenia badanej zmiennej jest założeniem arbitralnie przyjętym przez wnioskodawcę.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W opinii analityków Agencji, ze względu na wyniki analizy klinicznej, w której wyniki porównania pośredniego dapagliflozyny z insuliną, wskazują na zbliżoną skuteczność porównywanych interwencji pod względem redukcji poziomu HbA1c i poziomu glukozy na czczo oraz odsetka chorych osiągających HbA1c < 7,0%, wybrano prawidłową technikę wykonania analizy ekonomicznej (analiza minimalizacji kosztów).

Wybór horyzontu czasowego i perspektyw nie budzi zastrzeżeń analityków.

Wnioskodawca przekazał jeden model dla analizy ekonomicznej, analizy wpływu na budżet i analizy racjonalizacyjnej, wykonany *de novo* w skoroszybie kalkulacyjnym MsExcel, o przejrzystej strukturze.

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

W modelu wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Forxiga nie będzie przepisywany m.in. osobom w wieku 75 lat i więcej. W związku z tym dane kosztowe dla insulin zaczerpnięto z Obwieszczenia MZ, a nie z komunikatów DGL. Postępując w ten sposób wykazano mniejsze koszty insuliny za IU, co jest podejściem konserwatywnym w analizie ekonomicznej. Natomiast należy pamiętać, że wykluczenie pacjentów w wieku 75 lat i więcej z populacji, która w razie wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie stosowała produkt leczniczy Forxiga, jest założeniem liberalnym, gdyż obniża liczebność populacji.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W jednym ze scenariuszy - model wnioskodawcy zakłada oszczędności w grupie osób stosujących dapagliflozynę wynikające z mniejszej częstotliwości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu do grupy osób stosujących insulinę. Należy zauważyć, że wyniki użyte w modelu dotyczą osób leczonych dapagliflozyną w porównaniu do insuliny (insuliny ogółem, brak wyszczególnienia wyników dla insuliny bazowej). Należy zauważyć, że wnioskowaną populację stanowią pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia terapią skojarzoną zawierającą metforminę oraz pochodną sulfonilomocznika, natomiast pacjenci włączeni do badania *Nystrom 2017* stanowili grupę osób zarówno wcześniej nieleczonych, jak i leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (jednym, dwoma lub trzema i więcej). W związku z powyższym w niniejszej AWA nie przedstawiano wyników analizy ekonomicznej po uwzględnieniu oszczędności wynikających (według wnioskodawcy) z mniejszej częstotliwości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest przyjęcie danych kosztowych dla igieł do penów i dla lancetów na podstawie cen z jednej apteki internetowej (diabetyk24.pl). Dodatkowo nie przedstawiono danych źródłowych na podstawie których można by zweryfikować poprawność cen igieł do penów i lancetów zaimplementowanych do modelu elektronicznego wnioskodawcy.

Obwieszczeniem aktualnym na dzień złożenia wniosku refundacyjnego jest Obwieszczenie MZ z dnia 28 października 2018 roku. Jest ono uwzględnione w analizach wnioskodawcy.

Komunikatami DGL aktualnymi na dzień złożenia wniosku refundacyjnego są: komunikat o wartości refundacji leków od stycznia do września 2018 r. opublikowany 05.12.2018 r. (stan na dzień: 03.12.2018 r.) oraz komunikat o wartości refundacji leków od stycznia do sierpnia 2018 r. opublikowany 23.11.2018 r. (stan na dzień: 22.11.2018 r.). Komunikaty te nie zostały uwzględnione w modelu wnioskodawcy.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W celu przeprowadzenia walidacji zewnętrznej wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie opublikowanych analiz ekonomicznych. W ramach tego wyszukiwania zidentyfikowano jedną analizę ekonomiczną opublikowaną na stronie Agencji w związku ze zleceniem MZ nr w BIP 240 z 2014 roku. W analizie tej rozpatrywano m.in. zastosowanie dapagliflozyny w cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat w trójlekowej terapii doustnej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 30 kg/m², które jest zbliżone do aktualnie rozpatrywanego. Analiza ekonomiczna, którą przedstawiono w ramach opracowania była analizą kosztów-użyteczności, przeprowadzoną w 40-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta). W analizie tej uwzględniono koszty leków przeciwcukrzycowych, koszty nakłuwaczy, koszty pasków diagnostycznych do pomiaru stężenia glukozy we krwi, leczenia działań niepożądanych i powikłań oraz koszty związane z przerwaniem terapii i przyrostem masy ciała. Wnioskowano o finansowanie dapagliflozyny z poziomem odpłatności pacjenta na poziomie [redacted]. Wyniki przeprowadzonego modelowania wskazały, że przy proponowanej cenie zbytu netto w tamtym wniosku refundacyjnym, terapia trójlekowa z wykorzystaniem dapagliflozy była kosztowo efektywna względem insuliny stosowanej w terapii trójlekowej.

Wnioskodawca nie przedstawił raportu z przeprowadzonej walidacji wewnętrznej oraz nie załączył żadnej informacji, czy tę walidację przeprowadził.

W toku prac nad weryfikacją analiz wnioskodawcy analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów obliczeniowych w wersji elektronicznej modelu.

Ze względu na przyjęcie innych założeń w analizie (m.in. inna technika analityczna) dokonanie porównania nie było możliwe.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych analitycy Agencji przeprowadzili kalkulacje wyników analizy ekonomicznej przy uwzględnieniu aktualnego Obwieszczenia MZ (z dnia 27 lutego 2019 roku) oraz najbardziej aktualnych komunikatów DGL (wartość refundacji leków od stycznia do grudnia 2018 r. – stan na dzień: 25.03.2019 r., opublikowany 25.03.2019 r. oraz wartość refundacji leków od stycznia do listopada 2018 roku – stan na dzień: 22.02.2019 r., opublikowany 22.02.2019 r.). Wyniki te, przedstawiające koszt stosowania wnioskowanej technologii na jednego pacjenta rocznie, nie są znacząco wyższe od tych przedstawionych w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, w związku z tym w niniejszej AWA odstąpiono od przedstawienia tych obliczeń. Kalkulacje te zostały natomiast uwzględnione w obliczeniach własnych Agencji przedstawionych w ramach analizy wpływu na budżet, gdyż tam, po uwzględnieniu szerszej populacji mogącej stosować produkt lecznicze Forxiga we wnioskowanym wskazaniu, różnica w wynikach jest znacząca (zwłaszcza w wariancie bez uwzględnienia RSS).

5.4. Komentarz Agencji

Wyniki podstawowej analizy ekonomicznej wskazują, że w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej, stosowanie leku Forxiga (w leczeniu skojarzonym z metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika) zamiast komparatora (insulina bazowa w leczeniu skojarzonym z metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika) w perspektywie 1 roku w wariancie bez RSS jest bardziej kosztowne zarówno w perspektywie płatnika publicznego, jak i wspólnej (dodatkowy koszt wynosi odpowiednio [redacted] za osobę i [redacted] za osobę), natomiast w wariancie z RSS jest tak samo kosztowne w perspektywie płatnika publicznego i bardziej kosztowne w perspektywie wspólnej ([redacted] za osobę).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych wnioskodawca zidentyfikował jedną analizę ekonomiczną opublikowaną na stronie Agencji w związku ze zleceniem MZ nr w BIP 240 z 2014 roku. W analizie tej rozpatrywano m.in. zastosowanie dapagliflozyny w cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat w trójlekowej terapii doustnej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym

poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 30 kg/m², które jest zbliżone do aktualnie rozpatrywanego. Ze względu na przyjęcie innych założeń w analizie (m.in. inna technika analityczna) dokonanie porównania nie było możliwe.

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego przez analityków Agencji w dniu 15.03.2019 r. nie zidentyfikowano innych opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego niż przedstawiona przez wnioskodawcę.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

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

Perspektywa

- płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia),
- pacjenta,
- wspólna (pacjent + płatnik publiczny).

Horyzont czasowy

- 2 lata.

Kluczowe założenia

W analizie wnioskodawcy rozważano dwa scenariusze:

- w ramach scenariusza istniejącego założono brak finansowania ze środków publicznych dapagliflozyny w terapii trójlekowej (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika),
- w ramach scenariusza nowego założono finansowanie dapagliflozyny w terapii trójlekowej (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) w populacji pacjentów dorosłych po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, z poziomem odpłatności [] w ramach nowej grupy limitowej.

W analizie wpływu na budżet założono, że dapagliflozyna, jako wybiórczy i odwracalny inhibitor kontransportera glukozy-sodowego 2 (SGLT-2) przejmie analizowany rynek w [] i [] odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji.

W analizie wpływu na budżet oprócz analizy podstawowej przeprowadzono również analizę wrażliwości polegającą na przyjęciu minimalnego i maksymalnego wariantu liczebności populacji przyjmującej wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym.

W analizie wpływu na budżet przyjęto 100% *compliance* pacjentów, brak możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym oraz przyjęto założenie, że wszyscy potencjalni chorzy (w danym roku) rozpoczną leczenie dapagliflozyną od pierwszego dnia refundacji.

W analizie założono dzienną dawkę dapagliflozyny równą 10 mg (zgodnie z ChPL Forxiga, DDD wg WHO), natomiast dzienną dawkę insuliny równą 40 IU (DDD wg WHO).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Liczbę osób z cukrzycą typu 2 oszacowano na podstawie prognoz przeprowadzonych w oparciu o dane NFZ (zamieszczone w dwóch opublikowanych AWA Agencji).

Populacja pacjentów, obejmująca wszystkich, u których wnioskowana technologia może być stosowana, została oparta o wskazania rejestracyjnej produktu leczniczego Forxiga i obliczona w oparciu o odsetki osób z cukrzycą typu 2. stosujących dietę i wysiłek fizyczny, doustne leki przeciwcukrzycowe lub insulinę, z nieodpowiednią kontrolą glikemii (badanie *Witek 2012*).

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku prognozowaną populację osób z cukrzycą typu 2 w latach 2019-2020 zawężono:

- wykluczając pacjentów z nefropatią (ChPL Forxiga, *Sieradzki 2006, Bała 2011*),
- wykluczając pacjentów w wieku 75 lat i więcej (ChPL Forxiga, Rocznik demograficzny GUS 2017),
- biorąc pod uwagę odsetek pacjentów leczonych terapią skojarzoną – metformina + pochodna sulfonylomocznika (*Witek 2012*),
- szacując odsetek pacjentów z niewystarczająco kontrolowanym poziomem glikemii, takim jak HbA1c \geq 8% (*Witek 2012, Sieradzki 2008*). Zakres odsetka pacjentów z niewystarczająco kontrolowanym poziomem glikemii został wzięty do oszacowania minimalnego i maksymalnego wariantu liczebności populacji do scenariusza minimalnego i maksymalnego analizy wpływu na budżet.

Ostatecznie wielkość populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji, została oszacowana o dodatkowe założenia: szacowane udziały dapagliflozyny jako SGLT-2 w rynku oraz [REDACTED].

Uwzględnione kategorie kosztów są takie same jak w analizie ekonomicznej i zostały one opisane w rozdziale 5.1.2. *Dane wejściowe do modelu* niniejszej AWA.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga wiązać się będzie:

- w wariantcie bez uwzględnienia RSS: z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego w wysokości [REDACTED] w 1. roku refundacji i [REDACTED] w 2. roku refundacji,
- w wariantcie z uwzględnieniem RSS: nie będzie się wiązać ani z dodatkowymi wydatkami, ani oszczędnościami dla płatnika publicznego.

Szczegóły zostały przedstawione w tabelach poniżej.

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	112 288 os. (min.: 102 524 os., max.: 129 939 os.)	115 634 os. (min.: 105 579 os., max.: 133 811 os.)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	66 025 os. (min.: 60 284 os., max.: 76 404 os.)	72 849 os. (min.: 66 515 os., max.: 84 301 os.)

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – analiza podstawowa

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszt wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe dla wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszt insuliny	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty pozostałe dla insuliny	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty sumaryczne	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Scenariusz nowy				
Koszt wnioskowanego leku	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty pozostałe dla wnioskowanego leku	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszt insuliny	■	■	■	■
Koszty pozostałe dla insuliny	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty inkrementalne				
Koszt wnioskowanego leku vs koszt insuliny	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty pozostałe dla wnioskowanego leku vs koszty pozostałe dla insuliny	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Scenariusz nowy vs istniejący	■■■■■	■■■■■	0	0

Wyniki podstawowej analizy wpływu na budżet z perspektywy pacjenta oraz wspólnej (pacjenta i płatnika publicznego) zostały przedstawione w BIA wnioskodawcy na str. 64-67, 75-77, 97-99 oraz 107-109. Przy interpretacji wyników z tych perspektyw należy mieć na uwadze ich ograniczenie związane z jednym z założeń wnioskodawcy.

Wnioskodawca przedstawił również wyniki analizy wpływu na budżet przy uwzględnieniu oszczędności w związku z unikniętymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi w wyniku stosowania dapagliflozyny zamiast insuliny. Ponieważ dane te zostały zaczerpnięte z publikacji *Nystrom 2017*, która nie w pełni odpowiada rozpatrywanemu problemowi decyzyjnemu (szczegóły zostały opisane w rozdziale 5.3.2. *Ocena danych wejściowych do modelu* niniejszej AWA) odstąpiono od przedstawienia tych wyników w niniejszym opracowaniu. Wyniki te znajdują się AE wnioskodawcy na str. 64, 74, 84, 95-96, 106 oraz 116.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Komentarz do oszacowań liczebności populacji znajduje się w rozdziale 6.3.1. <i>Ocena modelu wnioskodawcy</i> .
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi HTA AOTMiT. Wybrany przez wnioskodawcę horyzont jest zgodny z czasem obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	NIE	Dane zaczerpnięte do analiz wnioskodawcy nie są aktualne na dzień złożenia wniosku w zakresie komunikatów DGL. Na dzień złożenia wniosku opublikowane były bardziej aktualne komunikaty DGL (wartość refundacji leków od stycznia do września 2018 r. – stan na dzień: 03.12.2018 r., opublikowany 05.12.2018 r. oraz wartość refundacji leków od stycznia do sierpnia 2018 roku – stan na dzień: 22.11.2018 r., opublikowany 23.11.2018 r.). Dodatkowo, dane kosztowe dla igieł do penów i dla lancetów, które są nier refundowane ze środków publicznych, przyjęto na podstawie cen z jednej apteki internetowej (diabetyk24.pl). Nie przedstawiono również danych źródłowych na podstawie których można by zweryfikować poprawność cen igieł do penów i lancetów zaimplementowanych do modelu elektronicznego wnioskodawcy.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Udział w rynku produktu leczniczego Forxiga, w razie wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej został oszacowany na podstawie danych wnioskodawcy, które nie zostały przekazane Agencji, w związku z tym, nie można było dokonać ich weryfikacji.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Bez uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Roczna wielkość dostaw, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, jest określona we wniosku na [] opakowań (w 1. roku refundacji) oraz na [] opakowań (w 2. roku refundacji), co jest liczbą pokrywającą zapotrzebowanie populacji docelowej ze scenariusza podstawowego.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Uzasadnienie zamieszczono w rozdziale 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy niniejszej AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Uzasadnienie zamieszczono w rozdziale 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości polegającą na przyjęciu minimalnego i maksymalnego wariantu liczebności populacji przyjmującej wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskowane wskazanie jest węższe w stosunku do wskazania zarejestrowanego. Wskazanie określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego obejmuje leczenie niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne, w celu poprawy kontroli glikemii: w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji / w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2. W związku z tym istnieje ryzyko, że wnioskowany produkt leczniczy Forxiga po uzyskaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej w ocenianym wskazaniu będzie stosowany w szerszej, niż przedstawiona w analizach, populacji.

Zdaniem analityków Agencji definitywne wykluczenie pacjentów w wieku 75 lat i więcej oraz osób z nefropatią z możliwości przyjmowania dapagliflozyny jest ograniczeniem modelu wnioskodawcy, ponieważ treść Charakterystyki Produktu Leczniczego Forxiga (ChPL Forxiga) nie wskazuje na bezwzględne przeciwwskazania

do przyjmowania dapagliflozyny w tej grupie chorych. W ChPL Forxiga wskazano, że ze względu na ograniczone doświadczenie w stosowaniu dapagliflozyny u pacjentów w wieku 75 lat i starszych, nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną. Natomiast odnośnie pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wskazano, że rozpoczynanie leczenia produktem leczenia Forxiga nie jest zalecane u pacjentów z GFR <60 ml/min. i lek należy odstawić, jeśli wartość utrzymuje się na poziomie poniżej 45 ml/min. Wskazano, że nie prowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Forxiga u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR <30 ml/min.) lub ze schyłkową niewydolnością nerek. Należy również zauważyć, że w BIA wnioskodawcy wskazano, iż zawężenie populacji o pacjentów z nefropatią (brak odnalezienia danych dla pacjentów z GFR <60 ml/min. o których mowa w ChPL Forxiga) jest założeniem konserwatywnym, bo nefropatia jest pojęciem szerokim i obejmuje również chorych z wczesną niewydolnością nerek bez obniżonego GFR, więc według wnioskodawcy dochodzi do przeszacowania populacji. Analitycy Agencji zgadzają się, że podejście takie rozszerza populację pacjentów z problemami ze strony nerek, jednak zmniejszanie populacji pacjentów mogących stosować lek Forxiga o większą liczbę niż wynikałoby to z zapisów ChPL Forxiga, jest podejściem liberalnym i zmniejsza wielkość populacji, która w razie wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie stosować lek Forxiga.

W analizie wpływu na budżet przyjęto tożsame założenie co w analizie ekonomicznej, dotyczące oszczędności związanych ze stosowaniem dapagliflozyny zamiast insuliny (w terapii trójlekowej) płynących z uniknięcia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Mając na uwadze ograniczenia badania *Nystrom 2017* z którego czerpano dane, w niniejszej AWA odstąpiono od przedstawienia wyników z uwzględnieniem oszczędności wskazanych przez wnioskodawcę (opis ograniczeń badania *Nystrom 2017* opisano w rozdziale 5.3.2. *Ocena danych wejściowych do modelu*).

Udział dapagliflozyny jako SGLT-2 w rynku został oszacowany na podstawie danych wnioskodawcy, jednak nie zostały one przedstawione we wniosku refundacyjnym w związku z tym nie było możliwości weryfikacji poprawności tych założeń.

Produkt leczniczy Forxiga ma być dostępny w aptece na receptę, z [] poziomem odpłatności pacjenta. Wnioskuje się o utworzenie nowej grupy limitowej. Biorąc pod uwagę zapisy ustawy o refundacji, art. 14 i 15, analitycy Agencji uważają takie podejście za zasadne. Szczegółowe uzasadnienie znajduje się w rozdziale 3.1.2.3. *Ocena analityków Agencji* niniejszej AWA.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości z uwzględnieniem minimalnej i maksymalnej liczebności populacji, która w razie wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanego leku będzie nim leczona. Oszacowanie przeprowadzono w oparciu o zakres odsetka pacjentów z niewystarczająco kontrolowanym poziomem glikemii (HbA1c \geq 8%).

Przyjęcie oszacowanych wartości populacji w scenariuszach skrajnych nie powoduje zmiany wnioskowania z analizy podstawowej. Objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga wiązać się będzie:

- w wariantcie bez uwzględnienia RSS w maksymalnym wariantcie populacyjnym: z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego w wysokości [] w 1. roku refundacji i [] w 2. roku refundacji,
- w wariantcie bez uwzględnienia RSS w minimalnym wariantcie populacyjnym: z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego w wysokości [] w 1. roku refundacji i [] w 2. roku refundacji,
- w wariantcie z uwzględnieniem RSS, zarówno w maksymalnym, jak i minimalnym wariantcie populacyjnym: nie będzie się wiązać ani z dodatkowymi wydatkami, ani oszczędnościami dla płatnika publicznego.

Szczegóły zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – analiza wrażliwości

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne – analiza podstawowa				
Kosz wnioskowanego leku vs koszt insuliny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe dla wnioskowanego leku vs koszty pozostałe dla insuliny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy vs istniejący	[redacted]	[redacted]	0	0
Koszty inkrementalne – maksymalny wariant populacyjny				
Kosz wnioskowanego leku vs koszt insuliny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe dla wnioskowanego leku vs koszty pozostałe dla insuliny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy vs istniejący	[redacted]	[redacted]	0	0
Koszty inkrementalne – minimalny wariant populacyjny				
Kosz wnioskowanego leku vs koszt insuliny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe dla wnioskowanego leku vs koszty pozostałe dla insuliny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy vs istniejący	[redacted]	[redacted]	0	0

Wyniki analizy wrażliwości analizy wpływu na budżet z perspektywy pacjenta oraz wspólnej (pacjenta i płatnika publicznego) zostały przedstawione w BIA wnioskodawcy na str. 68-73, 78-83, 100-105 oraz 110-115. Przy interpretacji wyników z tych perspektyw należy mieć na uwadze ich ograniczenie związane z jednym z założeń wnioskodawcy. [redacted]

Wnioskodawca przedstawił również wyniki analizy wpływu na budżet przy uwzględnieniu oszczędności w związku z unikniętymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi w wyniku stosowania dapagliflozyny zamiast insuliny. Ponieważ dane te zostały zaczerpnięte z publikacji *Nystrom 2017*, która nie w pełni odpowiada rozpatrywanemu problemowi decyzyjnemu (szczegóły zostały opisane w rozdziale 5.3.2. *Ocena danych wejściowych do modelu* niniejszej AWA) odstąpiono od przedstawienia tych wyników w niniejszym opracowaniu. Wyniki te znajdują się AE wnioskodawcy na str. 64, 74, 84, 95-96, 106 oraz 116.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Obwieszczeniem aktualnym na dzień złożenia wniosku refundacyjnego jest Obwieszczenie MZ z dnia 28 października 2018 roku. Jest ono uwzględnione w analizach wnioskodawcy. Aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ jest natomiast Obwieszczenie MZ z dnia 27 lutego 2019 roku. W związku z różnicami jakie pomiędzy nimi zachodzą zdecydowano się przedstawić obliczenia własne Agencji w zakresie analizy wpływu na budżet. W obliczeniach własnych Agencji wykorzystano również najbardziej aktualne komunikaty DGL (wartość refundacji leków od stycznia do grudnia 2018 r. – stan na dzień: 25.03.2019 r., opublikowany 25.03.2019 r. oraz wartość refundacji leków od stycznia do listopada 2018 roku – stan na dzień: 22.02.2019 r., opublikowany 22.02.2019 r.). Dodatkowymi modyfikacjami jakie wprowadzono w modelu celem przeprowadzenia obliczeń własnych były:

- uwzględnienie populacji osób w wieku 75 lat i więcej,
- uwzględnienie populacji osób z nefropatią, oraz
- koszt insuliny zaczerpnięty z danych NFZ (komunikaty DGL), a nie z Obwieszczenia MZ.

Należy zauważyć, że w obliczeniach własnych perspektywa płatnika publicznego oznacza wspólną perspektywę Narodowego Funduszu Zdrowia i Ministerstwa Zdrowia.

Nastąpiła zmiana wnioskowania względem wyników analizy podstawowej i analizy wrażliwości wnioskodawcy w perspektywie płatnika publicznego, przy uwzględnieniu RSS – objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga wiąże się z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego: 20 412 zł w 1. roku refundacji i 22 522 zł w 2. roku refundacji.

Szczegóły zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania własne Agencji

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe dla wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszt insuliny	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty pozostałe dla insuliny	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty sumaryczne	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty pozostałe dla wnioskowanego leku	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty insuliny	■	■	■	■
Koszty pozostałe dla insuliny	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty inkrementalne				
Kosz wnioskowanego leku vs koszt insuliny	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty pozostałe dla wnioskowanego leku vs koszty pozostałe dla insuliny	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Scenariusz nowy vs istniejący	■■■■■	■■■■■	20 412	22 522

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanego leku wiązać się będzie ze wzrostem rocznych wydatków płatnika publicznego (w wariantcie bez uwzględnienia RSS: ■■■■■ w 1. roku refundacji i ■■■■■ w 2. roku refundacji) lub też nie będzie się wiązać ani z oszczędnościami, ani ze wzrostem wydatków płatnika publicznego (wariant z uwzględnieniem RSS).

Obliczenia Agencji wykazały natomiast, że bez względu na uwzględnienie RSS lub brak uwzględnienia RSS, objęcie refundacją wnioskowanego leku skutkuje wzrostem rocznych wydatków płatnika publicznego.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza racjonalizacyjna odnosi się do wyników analizy wpływu na budżet związanych z refundacją leku Forxiga (dapagliflozyny).

Wnioskodawca zaproponował rozwiązania w analizie racjonalizacyjnej, które miałyby uwolnić środki w budżecie na refundację leku Forxiga. Proponowane rozwiązanie dotyczy potencjalnych oszczędności dla płatnika publicznego w Polsce wynikających z obniżenia limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanej substancji rytuksymabu (MabThera; grupa limitowa 1035.0). Przedstawione przez wnioskodawcę rozwiązania w perspektywie 2 kolejnych lat, przyniosą oszczędności pokrywające szacowany wzrost kosztów związanych z refundacją leku Forxiga.

Wykorzystane przez wnioskodawcę rozwiązanie w zakresie analizy racjonalizacyjnej opiera się na możliwości obniżenia limitu finansowania w grupie limitowej 1035.0 rytuksymab. Obniżenie limitu finansowania nastąpi w wyniku wprowadzenia do refundacji odpowiedników generycznych po wygaśnięciu ochrony patentowej leku oryginalnego, w obrębie tej samej grupy limitowej.

W analizie wnioskodawca przyjął założenia zgodne z art. 13 pkt. 6 ustawy o refundacji, które mówią, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednia w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jednego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Szacowana kwota uwolnionych środków przedstawiona przez wnioskodawcę wyniesie 56,46 mln zł rocznie, łącznie 112,92 mln zł w dwóch latach.

Wyniki analizy wpływu na budżet w perspektywie płatnika publicznego wykazały w wariantach maksymalnym w przypadku analizy bez RSA [redacted] i [redacted] wydatków związanych z refundacją dapagliflozyny odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 35. Wyniki analizy AR, z uwzględnieniem RSS [mln zł]

	1 rok	2 rok	Łącznie
Wydatki związane z refundacją dapagliflozyny	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Prognozowane oszczędności	56,46	56,46	112,9
Różnica	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wprowadzenie przedstawionych rozwiązań spowoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ związane z refundacją dapagliflozyny w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 w ramach wykazu A w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c $\geq 8\%$. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18 marca 2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „dapagliflozin”, „forxiga”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje dotyczących stosowania produktu leczniczego Forxiga we wskazaniach zbliżonych do wnioskowanego, 3 pozytywne i 1 negatywna. W pozytywnej rekomendacji PBAC 2015 wskazano, że została wydana w oparciu o analizę kosztów terapii trójlekowej, z zastosowaniem dapagliflozyny vs insuliny glargine. PBAC akceptuje również, że klinicznie dapagliflozyna (stosowana z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) jest nie gorsza niż insulina w terapii trójlekowej (stosowana z metforminą i pochodną sulfonilomocznika). PBAC wskazał również na potrzebę finansowania doustnej terapii trójlekowej dla pacjentów z cukrzycą typu 2. Wskazano również, że dapagliflozyna ma inny, ale nie gorszy niż insulina glargine, profil bezpieczeństwa.

Negatywna rekomendacja CADTH 2016 dotyczyła stosowania leku Forxiga w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 w terapii trójlekowej z metforminą i sulfonilomocznikiem. CADTH uznało, że przedstawione badanie nie daje pewności co do korzyści z zastosowania dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2. CADTH podkreśliło również, że dostępne są inne leki możliwe do zastosowania w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem w celu poprawy poziomu glikemii. Wskazano również brak pośrednich i bezpośrednich badań oceniających skuteczność dapagliflozyny w porównaniu z innymi lekami przeciwhiperglykemicznymi w zapobieganiu powikłaniom związanym z cukrzycą typu 2.

W żadnej rekomendacji nie wskazano warunków objęcia refundacją. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 36. Rekomendacje refundacyjne dla Forxiga (dapagliflozyna)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2016	Dapagliflozyna (Forxiga) jako składnik terapii trójlekowej wśród pacjentów chorych na cukrzycę typu 2.	Rekomendacja: pozytywna. NICE rekomenduje dapagliflozynę w terapii trójlekowej, z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, do stosowania u pacjentów dorosłych z cukrzycą typu 2.
CADTH 2016	Leczenie pacjentów dapagliflozyną (Forxiga) w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, w leczeniu cukrzyca typu 2, w celu poprawy kontroli glikemii.	Rekomendacja: negatywna. CADTH nie rekomenduje stosowania leku Forxiga, w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, w celu poprawy kontroli glikemii. Uzasadnienie: CADTH uznało, że przedstawione badanie nie daje pewności co do korzyści z zastosowania dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 – posiadało ono liczne ograniczenia (m.in. mała liczebność próby, czy też znaczne rozbieżności

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>w charakterystyce wyjściowej pacjentów). CADTH podkreśliło również, że dostępne są również inne leki możliwe do zastosowania w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem w celu poprawy poziomu glikemii.</p> <p>Brak pośrednich bezpośrednich badań oceniających skuteczność dapagliflozyny w porównaniu z innymi lekami przeciwhiperlipidemicznymi w zapobieganiu powikłaniom związanym z cukrzycą typu 2.</p>
<p>PBAC 2015</p>	<p>Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 dapagliflozyną (Forxiga) w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.</p>	<p>Rekomendacja: pozytywna.</p> <p>PBAC rekomenduje stosowanie leku Forxiga w terapii trójlekowej z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika u pacjentów z HbA1c > 7% pomimo leczenia najwyższą możliwą dawką terapii dwulekowej metforminą + pochodnymi sulfonilomocznika.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rekomendacja została wydana w oparciu o analizę kosztów terapii trójlekowej, z zastosowaniem dapagliflozyny vs insuliny glargine. PBAC akceptuje również, że klinicznie dapagliflozyna (stosowana z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) jest nie gorsza niż insulina w terapii trójlekowej (stosowana z metforminą i pochodną sulfonilomocznika). PBAC wskazał również na potrzebę finansowania doustnej terapii trójlekowej dla pacjentów z cukrzycą typu 2. Wskazano również, że dapagliflozyna ma inny, ale nie gorszy niż insulina glargine, profil bezpieczeństwa.</p>
<p>SMC 2014</p>	<p>Leczenie pacjentów w wieku 18 lat i starszych chorych na cukrzycę typu 2 dapagliflozyną (Forxiga) w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, w celu poprawy kontroli glikemii, gdzie ich stosowanie, razem z dietą i ćwiczeniami nie przynosi oczekiwanych rezultatów.</p>	<p>Rekomendacja: pozytywna.</p> <p>SMC zaleca stosowanie dapagliflozyny w terapii trójlekowej w skojarzeniu z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, jako alternatywa dla inhibitora DPP-4.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Wnioskodawca przedstawił informacje dot. refundacji leku Forxiga w krajach UE lub EFTA w dwóch wariantach w zależności od liczby tabletek w opakowaniu: 30 tabl. (wnioskowana prezentacja; kod EAN: 59099901975884) oraz 28 tabl. (EAN: 5909990975860). Prezentacja zawierająca 28 tabl. nie podlega ocenie w ramach AWA, stąd należy mieć to na uwadze.

W opinii analityków Agencji celem przedstawienia ww. informacji jest wskazanie, w którym z krajów jest refundowana określona terapia, nie zaś konkretny EAN, stąd zdecydowano się na przedstawienie także informacji dot. prezentacji zawierającej 28 tabl.

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

Tabela 37. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	Prezentacja	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	30 tabl.	Nie	n.d.	n.d.
	28 tabl.	Tak	100% Refundowany u pacjentów z HbA1c >7%. Nierefundowany w kombinacji z DPP4.	b.d.
Belgia	30 tabl.	Nie	n.d.	n.d.
	28 tabl.	Tak	100%	b.d.
Bułgaria	30 tabl.	Tak	100%	Nie
	28 tabl.	Nie	b.d.	b.d.
Chorwacja	30 tabl.	Nie	n.d.	n.d.
	28 tabl.	Tak	60% 1.Dołączenie do standardowej terapii przeciw cukrzycowej u pacjentów z nieuregulowaną glikemią, którzy nie uzyskują (zadowalającej) kontroli. 2.Dołączenie do insuliny. Lek refundowany u pacjentów z BMI ≥27. Preskrypcja tylko przez lekarzy diabetologów i internistów.	b.d.
Cypr	30 tabl.	Nie	n.d.	n.d.
	28 tabl.	Tak	100% Produkt refundowany w ramach procedury przetargowej.	b.d.
Czechy	30 tabl.	Tak	Poziom refundacji ustalony zgodnie z lokalnymi przepisami. Refundowany: – w terapii podwójnej w dołączeniu do metforminy, – w dołączeniu do metforminy i insuliny lub w dołączeniu ty ko do insuliny.	Nie
	28 tabl.	b.d.	b.d.	b.d.
Dania	30 tabl.	Nie	n.d.	n.d.
	28 tabl.	Tak	100%	b.d.
Estonia	30 tabl.	Tak	70-95% Lek nierefundowany w monoterapii. Ograniczenie BMI do wartości >30	Nie
	28 tabl.	b.d.	b.d.	b.d.
Finlandia	30 tabl.	Nie	n.d.	n.d.
	28 tabl.	Tak	65%	b.d.

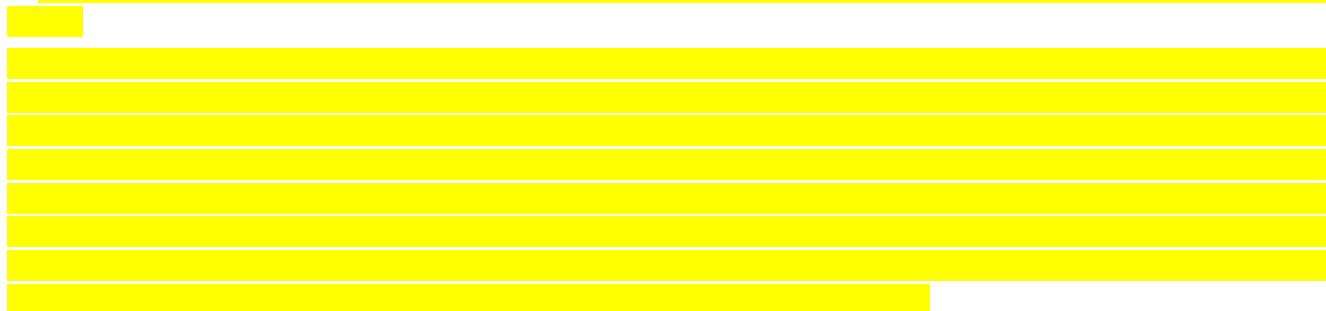
Państwo*	Prezentacja	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Francja	30 tabl.	Nie	n.d.	n.d.
	28 tabl.	Nie	n.d.	n.d.
Grecja	30 tabl.	Nie	n.d.	n.d.
	28 tabl.	Tak	90% Refundacja: w cukrzycy typu 2: 1. w terapii podwójnej, tylko w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji pochodnych sulfonilomocznika lub jeśli u pacjenta występuje ryzyko hipoglikemii lub jej powikłań, 2. w skojarzeniu z insuliną z lub bez innych leków przeciwcukrzycowych.	b.d.
Hiszpania	30 tabl.	Nie	n.d.	n.d.
	28 tabl.	Tak	90%	b.d.
Holandia	30 tabl.	Tak	100% Refundowany tylko w terapii skojarzonej z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika, u pacjentów, którzy nie mogą być leczeni kombinacją metforminy i pochodnych sulfonilomocznika i nie mogą być leczeni insuliną.	Nie
	28 tabl.	b.d.	b.d.	b.d.
Irlandia	30 tabl.	Nie	n.d.	n.d.
	28 tabl.	Tak	100%	b.d.
Islandia	30 tabl.	Nie	n.d.	n.d.
	28 tabl.	Tak	100%	b.d.
Liechtenstein	30 tabl.	Nie	n.d.	n.d.
	28 tabl.	Tak	Poziom refundacji ustalony zgodnie z lokalnymi przepisami. Monoterapia, jeśli dieta i wysiłek fizyczny nie pozwalają na właściwą kontrolę glikemii. W skojarzeniu z doustnymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi (metformina, inhibitory DPP-4 [z lub bez metforminy], pochodne sulfonilomocznika) i/lub insuliną (z lub bez metforminy), jeśli to leczenie, stosowane razem z dietą i wysiłkiem fizycznym, nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii. Terapia skojarzona z innymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi wymaga akceptacji ubezpieczyciela po konsultacji niezależnego lekarza.	b.d.
Litwa	30 tabl.	Tak	Poziom refundacji ustalony zgodnie z lokalnymi przepisami. Brak ograniczeń	Nie
	28 tabl.	b.d.	b.d.	b.d.
Luksemburg	30 tabl.	Nie	n.d.	n.d.
	28 tabl.	Tak	100%	b.d.
Łotwa	30 tabl.	Tak	100% Refundowany w terapii podwójnej i potrójnej.	Nie
	28 tabl.	b.d.	b.d.	b.d.
Malta	30 tabl.	Nie	n.d.	n.d.
	28 tabl.	Nie	n.d.	n.d.
Niemcy	30 tabl.	Nie	n.d.	n.d.
	28 tabl.	Tak	100% Brak ograniczeń	b.d.
Norwegia	30 tabl.	Nie	n.d.	n.d.

Państwo*	Prezentacja	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
	28 tabl.	Tak	100% Refundacja tylko w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami obniżającymi stężenie glukozy i/lub insuliną.	b.d.
Portugalia	30 tabl.	Nie	n.d.	n.d.
	28 tabl.	Tak	90-95% Refundowany tylko w terapii skojarzonej z metforminą (tylko w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania podczas leczenia metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika).	b.d.
Rumunia	30 tabl.	Tak	100% Nierefundowany w monoterapii.	Nie
	28 tabl.	b.d.	b.d.	b.d.
Słowacja	30 tabl.	Nie	n.d.	n.d.
	28 tabl.	Tak	100% Preskrypcja tylko przez lekarzy specjalistów. Refundowany u pacjentów z HbA1c \geq 7,0%, z BMI>28, w leczeniu skojarzonym z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika lub z insuliną i metforminą.	b.d.
Słowenia	30 tabl.	Nie	n.d.	n.d.
	28 tabl.	Tak	100% Preskrypcja tylko przez lekarzy specjalistów. Refundowany tylko w przypadku przeciwwskazań do stosowania lub w przypadku wystąpienia działań niepożądanych podczas leczenia metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika. Refundowany w terapii skojarzonej z insuliną. Refundowany w terapii trójlekowej. Wyjątek stanowią pacjenci, u których ze względu na ryzyko zawodowe terapia insuliną nie jest możliwa.	b.d.
Szwajcaria	30 tabl.	Nie	n.d.	n.d.
	28 tabl.	Tak	Poziom refundacji ustalony zgodnie z lokalnymi przepisami. Monoterapia, jeśli dieta i wysiłek fizyczny nie pozwalają na właściwą kontrolę glikemii. W skojarzeniu z doustnymi przeciw cukrzycowymi produktami leczniczymi (metformina, inhibitory DPP-4 [z lub bez metforminy], pochodne sulfonilomocznika) i/lub insuliną (z lub bez metforminy), jeśli to leczenie, stosowane razem z dietą i wysiłkiem fizycznym, nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii. Terapia skojarzona z innymi przeciw cukrzycowymi produktami leczniczymi wymaga akceptacji ubezpieczyciela po konsultacji niezależnego lekarza.	b.d.
Szwecja	30 tabl.	Nie	n.d.	n.d.
	28 tabl.	Tak	100% Refundowany w terapii skojarzonej z metforminą.	b.d.
Węgry	30 tabl.	Tak	70% Refundowany po monoterapii metforminą, w kombinacji z metforminą lub w kombinacji z pochodnymi sulfonilomocznika.	Nie
	28 tabl.	b.d.	b.d.	b.d.
Wielka Brytania	30 tabl.	Nie	n.d.	n.d.
	28 tabl.	Tak	100% Brak ograniczeń	b.d.
Włochy	30 tabl.	Nie	n.d.	n.d.

Państwo*	Prezentacja	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
	28 tabl.	Tak	100% Preskrypcja tylko przez lekarzy specjalistów.	b.d.

* wyboldowaną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2018 rok (<http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>, dostęp: 15.03.2019). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Forxiga (dapagliflozyna) **30 tabl.** jest finansowany w



11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 15.02.2019 r., znak PLR.4600.4629.2018.2.MN (data wpływu do AOTMiT 18.02.2019 r. Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl. (30 x 1), kod EAN: 5909990975884,

we wskazaniu: Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c $\geq 8\%$.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 12.03.2019 r., znak OT.4330.6.2019.KB.7 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień.

Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 27.03.2019 r.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmowały następujące elementy: wnioskowana cena zbytu netto: [redacted]; wnioskowany poziom odpłatności: [redacted]; utworzenie nowej grupy limitowej.

Problem zdrowotny

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych, charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator do wnioskowanej technologii została wybrana insulina bazowa, jest to jedyna powszechnie stosowana refundowana opcja terapeutyczna w terapii trójlekowej w leczeniu cukrzycy typu 2 w Polsce. Refundacja obejmuje insulinę bazową NPH, a także analogi długodziałające insulinę detemir i insulinum glargine jednak w zawężonym wskazaniu dot. cukrzycy typu 2, tj.: „cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)”.

Według otrzymanej opinii od dr hab. n. med. Agnieszki Szypowskiej „stosowanie pochodnych sulfonilomocznika wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii. Brak refundacji leków hipoglikemizujących powoduje brak możliwości indywidualizacji terapii zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego i innych towarzystw APA, EASD”.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Opracowania wtórne

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie włączono żadnych opracowań wtórnych.

Opracowania pierwotne

Ze względu na nieodnalezienie badań bezpośrednio porównujących dapagliflozynę z insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, wnioskodawca dokonał porównania pośredniego na podstawie badania *Matthaei 2015* (DAPA + MET + SU vs PLA + MET + SU) i LEAD-5 (GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU).

Zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c)

Stosowanie insuliny przez 26 tyg. było związane z większą numeryczną redukcją poziomu HbA1c względem wartości początkowej w porównaniu do stosowania dapagliflozyny przez 24 tyg. i 52 tyg., ale nie wykazano istotnych statystycznie różnic (WMD odpowiednio: -0,16% [95% CI: -0,50; 0,18], p=ns oraz -0,11% [95%CI: -0,50; 0,28]).

Odsetek chorych osiągających HbA1c <7,0%

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku chorych osiągających HbA1c <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). W przypadku stosowania dapagliflozyny przez 52 tyg. wykazano trend w kierunku większej częstości występowania HbA1c < 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).

Zmiana poziomu glukozy na czczo

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

Zmiana masy ciała

Stosowanie dapagliflozyny przez 24 tyg. i 52 tyg. było związane z redukcją masy ciała chorych, natomiast stosowanie insuliny glargine przez 26 tyg. było związane ze wzrostem masy ciała chorych w porównaniu do wartości początkowej – zanotowane różnice były istotne statystycznie na korzyść dapagliflozyny (WMD odpowiednio: 4,09 kg [95% CI: 2,86; 5,32], p<0,05 oraz 4,00 [95%CI: 2,52; 5,48], p<0,05).

Zmiana obwodu talii

Stosowanie dapagliflozyny przez 24 tyg. i 52 tyg. było związane ze zmniejszeniem obwodu talii chorych, natomiast stosowanie insuliny glargine przez 26 tyg. było związane ze wzrostem obwodu talii chorych w porównaniu do wartości początkowej – różnica na korzyść dapagliflozyny (WMD odpowiednio: 3,10 cm oraz 3,04 cm), jednak ze względu na brak danych dotyczących parametrów zmienności w badaniu LEAD-5 nie było możliwe określenie istotności statystycznej wyników.

Zmiana ciśnienia tętniczego skurczowego

Stosowanie dapagliflozyny przez 8 tyg. i 52 tyg. powodowało redukcję ciśnienia tętniczego skurczowego, natomiast stosowanie insuliny glargine przez 26 tyg. powodowało jego wzrost w porównaniu do wartości początkowej – różnica na korzyść dapagliflozyny po 8 tyg. (WMD=5,70 [95%CI: 0,52; 10,88], p<0,05) oraz brak istotnej statystycznie różnicy dla dapagliflozyny stosowanej przez 52 tyg. (WMD=4,14 [95%CI: -1,70; 9,98], p<0,05).

Analiza bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednio występowania zdarzeń niepożądanych w ramienicach DAPA+MET+SU vs PLA+MET+SU po 24 tyg. obserwacji

W badaniu *Matthaei 2015* wykazano w większości punktów końcowych brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dapagliflozyny i placebo, w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

W dwóch przypadkach: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem oraz hipoglikemia łagodna - raportowano istotne statystycznie różnice na niekorzyść 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 sulfonilomocznika, 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]).

Porównanie pośrednie występowania zdarzeń niepożądanych w ramionach DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU po 24 tyg. / 26 tyg. obserwacji

Zdarzenia niepożądane

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.

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.

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

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

Występowanie zdarzeń niepożądanych po 52 tygodniach leczenia dapagliflozyna

Zdarzenia niepożądane ogółem

Nie wykazano IS 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.

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 IS różnic pod względem częstości występowania hipoglikemii łagodnej w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy insuliny glargine.

Zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 2\%$ 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 istotności statystycznej.

W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych występujących z częstością $\geq 2\%$ w którejkolwiek z grup nie wykazano IS różnic pomiędzy grupą dapagliflozyny oraz insuliny glargine.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wg wnioskodawcy jest „ocena kosztów-użyteczności stosowania dapagliflozyny (Forxiga) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat w trójlekowej terapii doustnej, tj. w skojarzeniu z metforminą (MET) i pochodną sulfonylomocznika (SU) po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z wyłączeniem insuliny, z określonym poziomem hemoglobiny glikowanej (ang. *glycated hemoglobin*; HbA1c) $\geq 8\%$ w okresie 6 miesięcy”. Analiza ekonomiczna została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów, w 1-rocznym horyzoncie czasu, w perspektywie płatnika publicznego, pacjenta i wspólnej. Wnioskodawca wskazał, że wyniki porównania pośredniego dapagliflozyny z insuliną glargine, przedstawionego w AKL, wskazują na zbliżoną skuteczność (tzn. brak istotnych statystycznie różnic) porównywanych interwencji pod względem redukcji poziomu HbA1c i poziomu glukozy na czczo oraz odsetka chorych osiągających HbA1c $<7,0\%$. Uwzględniono koszty: wnioskowanego leku, komparatora, podania leków, monitorowania poziomu glukozy. Pominęto koszty nieróżnicujące, tzn. metforminy i pochodnej sulfonylomocznika występujące zarówno w ramieniu interwencji, jak i komparatora (w tych samych dawkach).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie dapagliflozyny (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonylomocznika) w miejsce insuliny bazowej (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonylomocznika):

- w wariancie bez RSS: generuje wyższe koszty zarówno w perspektywie wspólnej, jak i płatnika publicznego,
- w wariancie z RSS: generuje takie same koszty w perspektywie płatnika publicznego oraz wyższe koszty w perspektywie wspólnej.

W związku z brakiem RCT dowodzących wyższości technologii wnioskowanej nad technologią alternatywną, aktualnie refundowaną w ocenianym wskazaniu, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Zgodnie z wymogami zawartymi w § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w analizie wnioskodawcy przedstawiono oszacowania ceny zbytu netto, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej (produkt leczniczy Forxiga, dapagliflozyna), a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (insulina bazowa) jest równy zero.

Dodatkowo, w związku z okolicznościami, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, zgodnie z wymogami zawartymi w § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w analizie ekonomicznej wnioskodawcy przedstawiono kalkulację ceny zbytu netto, przy której iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, nie jest wyższy od ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanego u pacjentów stosujących technologię opcjonalną.

Ze względu na brak różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną, a technologią alternatywną, oszacowania wynikające z § 5 ust. 4 oraz § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań są tożsame.

Z perspektywy płatnika publicznego cena zbytu netto leku Forxiga, o której mowa powyżej, wyniosła w wariantcie bez RSS [redacted] (w wariantcie z RSS [redacted]), zaś z perspektywy wspólnej, w wariantcie bez RSS [redacted] (w wariantcie z RSS [redacted]).

Oszacowana przez wnioskodawcę progowa wartość ceny zbytu netto jest zatem niższa niż wnioskowana cena zbytu netto w wariantcie bez RSS, natomiast taka sama w perspektywie płatnika publicznego i niższa w perspektywie wspólnej niż wnioskowana cena zbytu netto w wariantcie z RSS.

W związku z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji przedstawiono również oszacowanie urzędowej ceny zbytu, skalkulowanej tak, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych (obliczenia własne Agencji).

Z perspektywy płatnika publicznego omawiana urzędowa cena zbytu leku Forxiga wyniosła, w wariantcie bez RSS [redacted] (w wariantcie z RSS [redacted]), zaś z perspektywy wspólnej, w wariantcie bez RSS [redacted] (w wariantcie z RSS [redacted]).

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany wszystkich kosztów (poza kosztami zakupu DAPA) o $\pm 10\%$ (założenie arbitralne wnioskodawcy) na wyniki analizy.

Do zmiany wnioskowania z analizy podstawowej analizy ekonomicznej doszło w wariantcie z RSS z perspektywy płatnika publicznego (zarówno dla 10% zmniejszenia, jak i 10% zwiększenia kosztów):

- 10% zmniejszenie kosztów: stosowanie dapagliflozyny (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonylomocznika) w miejsce insuliny bazowej (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonylomocznika) jest bardziej kosztowne,
- 10% zwiększenie kosztów: stosowanie dapagliflozyny (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonylomocznika) w miejsce insuliny bazowej (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonylomocznika) jest mniej kosztowne.

W związku z powyższym zmieniło się również wnioskowanie względem ceny zbytu netto (wynikającej z § 5 ust. 4 oraz § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań) w perspektywie płatnika publicznego w wariantcie z uwzględnieniem RSS. W powyższych sytuacjach wynosi ona odpowiednio [redacted] (mniej niż proponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto) oraz [redacted] (więcej niż wnioskowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto). Natomiast urzędowa cena zbytu (wynikająca wprost z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji) wyniosła w powyższych sytuacjach odpowiednio [redacted] i [redacted].

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Według wnioskodawcy celem analizy wpływu na budżet jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych dapagliflozyny (Forxiga) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat, w trójlekowej terapii doustnej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z wyłączeniem insuliny, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$, w okresie 6 miesięcy. Wnioskodawca przeprowadził analizę wpływu na budżet w horyzoncie czasu 2 lat, z perspektywy płatnika publicznego, pacjenta i wspólnej.

W analizie wnioskodawcy rozważano dwa scenariusze:

- w ramach scenariusza istniejącego założono brak finansowania ze środków publicznych dapagliflozyny w terapii trójlekowej (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika),
- w ramach scenariusza nowego założono finansowanie dapagliflozyny w terapii trójlekowej (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) w populacji pacjentów dorosłych po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, z poziomem odpłatności [REDAKTOWANO], w ramach nowej grupy limitowej.

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga wiązać się będzie:

- w wariantcie bez uwzględnienia RSS: z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego w wysokości [REDAKTOWANO] w 1. roku refundacji i [REDAKTOWANO] w 2. roku refundacji,
- w wariantcie z uwzględnieniem RSS: nie będzie się wiązać ani z dodatkowymi wydatkami, ani oszczędnościami dla płatnika publicznego.

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości z uwzględnieniem minimalnej i maksymalnej liczebności populacji, która w razie wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanego leku będzie nim leczona. Oszacowanie przeprowadzono w oparciu o zakres odsetka pacjentów z niewystarczająco kontrolowanym poziomem glikemii (HbA1c \geq 8%).

Przyjęcie oszacowanych wartości populacji w scenariuszach skrajnych nie powoduje zmiany wnioskowania z analizy podstawowej. Objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga wiązać się będzie:

- w wariantcie bez uwzględnienia RSS w maksymalnym wariantcie populacyjnym: z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego w wysokości [REDAKTOWANO] w 1. roku refundacji i [REDAKTOWANO] w 2. roku refundacji,
- w wariantcie bez uwzględnienia RSS w minimalnym wariantcie populacyjnym: z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego w wysokości [REDAKTOWANO] w 1. roku refundacji i [REDAKTOWANO] w 2. roku refundacji,
- w wariantcie z uwzględnieniem RSS, zarówno w maksymalnym, jak i minimalnym wariantcie populacyjnym: nie będzie się wiązać ani z dodatkowymi wydatkami, ani oszczędnościami dla płatnika publicznego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje dotyczących stosowania produktu leczniczego Forxiga we wskazaniach zbliżonych do wnioskowanego, 3 pozytywne i 1 negatywna. W pozytywnej rekomendacji PBAC 2015 wskazano, że została wydana w oparciu o analizę kosztów terapii trójlekowej, z zastosowaniem dapagliflozyny vs insuliny glargine. PBAC akceptuje również, że klinicznie dapagliflozyna (stosowana z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) jest nie gorsza niż insulina w terapii trójlekowej (stosowana z metforminą i pochodną sulfonilomocznika). PBAC wskazał również na potrzebę finansowania doustnej terapii trójlekowej dla pacjentów z cukrzycą typu 2. Wskazano również, że dapagliflozyna ma inny, ale nie gorszy niż insulina glargine, profil bezpieczeństwa.

Negatywna rekomendacja CADTH 2016 dotyczyła stosowania leku Forxiga w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 w terapii trójlekowej z metforminą i sulfonilomocznikiem. CADTH uznało, że przedstawione badanie nie daje pewności co do korzyści z zastosowania dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2. CADTH podkreśliło również, że dostępne są inne leki możliwe do zastosowania w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem w celu poprawy poziomu glikemii. Wskazano również brak pośrednich i bezpośrednich badań oceniających skuteczność dapagliflozyny w porównaniu z innymi lekami przeciwhiperglykemicznymi w zapobieganiu powikłaniom związanym z cukrzycą typu 2.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia). Na dzień złożenia wniosku był dostępny bardziej aktualny, niż wykorzystany w analizach, komunikat DGL (http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komun_kat-dgl,7262.html).	NIE	W analizach wnioskodawcy nie uwzględniono komunikatów DGL najbardziej aktualnych na dzień złożenia wniosku, takich jak: wartość refundacji leków od stycznia do września 2018 r. – stan na dzień: 03.12.2018 r., opublikowany 05.12.2018 r. oraz wartość refundacji leków od stycznia do sierpnia 2018 roku – stan na dzień: 22.11.2018 r., opublikowany 23.11.2018 r.).
Analiza kliniczna nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4. ust.1 pkt 1 Rozporządzenia). W analizie klinicznej nie przedstawiono danych epidemiologicznych w postaci współczynników zapadalności i rozpowszechnienia, ani też informacji, że takich współczynników nie odnaleziono.	TAK	Bez uwag.
Analiza kliniczna nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4. ust.1 pkt 2 Rozporządzenia). Technologią opcjonalną jest schemat trójlekowy zawierający insulinę + metforminę+ pochodną sulfonylomocznika, nie zaś tylko insulinę, stąd brak opisu pozostałych składowych terapii trójlekowej tj. MET+SU.	TAK	Bez uwag.
Analiza kliniczna nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych (§ 4. ust.1 pkt 3 Rozporządzenia). Przegląd systematyczny wnioskodawcy nie spełnia kryteriów definicyjnych przeglądu systematycznego, określonych w pkt 6. § 3. Rozporządzenia, jako że nie określono w nim kryteriów selekcji w wyszukiwaniu badań dla porównania pośredniego ani dla badań skuteczności praktycznej.	TAK	Bez uwag.
Analiza kliniczna nie zawiera kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych w zakresie charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach (§ 4. ust.1 pkt 4 lit b Rozporządzenia) – w przeglądzie nie określono kryteriów selekcji badań dla porównania pośredniego ani dla badań skuteczności praktycznej.	TAK	Bez uwag.
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Definicja populacji docelowej przeglądu wskazuje na następującą populację: „dorośli chorzy w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2 – nieskutecznie leczeni metforminą i pochodną sulfonylomocznika” (AKL, str. 21), zaś treść wskazania z wniosku to „cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonylomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c ≥8%”.	TAK	Bez uwag.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera nieprawidłowy opis selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu (§ 4. ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia).	TAK	Bez uwag.
Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. e Rozporządzenia) – w szczególności brak jest dawkowania pozostałych składowych schematu trójlekowego, tj. MET+SU.	TAK	Bez uwag.
Analiza ekonomiczna nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5. ust. 8 Rozporządzenia). Przegląd systematyczny wnioskodawcy nie spełnia kryteriów definicyjnych przeglądu systematycznego, określonych w pkt 6. § 3. Rozporządzenia, jako że nie określono w nim kryteriów selekcji badań.	TAK	Bez uwag.
Analiza wpływu na budżet nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją lub decyzji o podwyższeniu ceny (§ 6. ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia). Dodatkowo, zwraca uwagę, iż pomimo faktu deklarowania, iż obecnie dapagliflozyną jest leczonych 14 000 pacjentów w Polsce (BIA, str. 26) to w perspektywie pacjenta w scenariuszu istniejącym (str. 66, 69 i 72 BIA) wydatki pacjenta ponoszone na zakup dapagliflozyny nie są wyszczególnione i wydają się być zerowe, co stoi w sprzeczności z wcześniejszymi założeniami.	?	Wnioskodawca zadeklarował, że wszyscy pacjenci, którzy aktualnie stosują produkt leczniczy Forxiga nabywany całkowicie ze środków własnych, stosują go we wskazaniach innych niż wnioskowane. Jednak założenie takie wydaje się być ograniczeniem.
Analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności analiz, ekspertyz i opinii – str. 26 BIA „zgodnie z danymi Wnioskodawcy 84% pacjentów zarówno w I jak i II roku analizy będzie skłonnych zakupić preparat Forxiga (...)” (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia). Nie jest jasne, skąd wynika założony odsetek.	TAK	Bez uwag.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza kliniczna:

- nie przekazano niepublikowanych danych z których zaczerpnięto informacje do analizy klinicznej.

Analiza ekonomiczna:

- nie przeprowadzono walidacji wewnętrznej modelu.

Analiza wpływu na budżet:

- nie przekazano danych wnioskodawcy na podstawie, których oszacowano udział w rynku produktu leczniczego Forxiga, w razie wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Bała 2011	Bała M. et al.: ARETAEUS Study Group. Is newly diagnosed type 2 diabetes treated according to the guidelines? Results of the Polish ARETAEUS1 study. <i>Pol Arch Med Wewn.</i> 2011 Jan-Feb;121(1-2):7-17.
DECLARE-TIMI 58	Wiviott S. et al.: Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes; <i>N Engl J Med</i> 380;4, January 24, 2019, DOI: 10.1056/NEJMoa1812389
Golicki 2015	Golicki D. et al.: Quality of life in patients with type 2 diabetes in Poland - comparison with the general population using the EQ-5D questionnaire; <i>Adv Clin Exp Med.</i> 2015 Jan-Feb;24(1):139-46. doi: 10.17219/acem/38137.
Matthaei 2015	Matthaei S. et al.: 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.
	Matthaei 2015b
Nyström 2017	Nyström T. et al.: 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 Jan 24. doi:10.1111/dom.12889
LEAD-5	Russell-Jones D. et al.: Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial; <i>Diabetologia</i> (2009) 52:2046–2055, DOI 10.1007/s00125-009-1472-y
Sieradzki 2006	Sieradzki J. et al.: Badanie PolDiab. Część I. Analiza leczenia cukrzycy w Polsce. <i>Diabet. Prak.</i> 2006;7(1):8-15.
Sieradzki 2008	Sieradzki J. et al.: Próba oceny postępów w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2 na podstawie badań przesiewowych HbA1c wykonanych w latach 2002 i 2005. <i>Diabet. Prakt.</i> 2008; 9: 132–139
Witek 2012	Witek P. et al.: The Polish Diabetes Registry for Adults - a pilot study. <i>Diabet. Klin.</i> 2012;1,1:3–11.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AACE/ACE 2018	Garber A. et al.: Consensus Statement By The American Association of Clinical Endocrinologists And American College of Endocrinology On The Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2018 Executive Summary; <i>Endocrine Practice</i> Vol 24 No. 1 January 2018 91
ACP 2017/2018	Qaseem A. et al.: Hemoglobin A1c Targets for Glycemic Control With Pharmacologic Therapy for Nonpregnant Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: A Guidance Statement Update From the American College of Physicians; <i>Annals of Internal Medicine</i> Vol. 168 No. 8, 17 April 2018
ADA 2019	Riddle M. et al.: Standards of Medical Care in Diabetes—2019; <i>Diabetes Care</i> 2019;42(Suppl. 1):S1–S2 https://doi.org/10.2337/dc19-SINT01
ADS 2016	Rekomendacje kliniczne Australian Diabetes Society: Australian Blood Glucose Treatment Algorithm For Type 2 Diabetes
CADTH 2016	Rekomendacja refundacyjna Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; Cadth Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation- DAPAGLIFLOZIN Indication: Type 2 Diabetes
CDA 2018	Houlden R. et al.: 2018 Clinical Practice Guidelines Committees; <i>Can J Diabetes</i> 42 (2018) A6–A16, https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2017.10.001
IDF 2017	Aschner P. et al.: IDF Clinical Practice Recommendations for managing Type 2 Diabetes in Primary Care – 2017, https://www.idf.org/our-activities/care-prevention/type-2-diabetes.html (dostęp: 07.03.2019 r.)
NICE 2016	Rekomendacja refundacyjna National Institute for Health and Care Excellence: Dapagliflozin in triple therapy for treating type 2 diabetes
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence guideline: Type 2 diabetes in adults: management
PBAC 2015	Rekomendacje refundacyjne Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC); DAPAGLIFLOZIN 10 mg tablet, 28, Forxiga®, AstraZeneca Australia Pty Ltd.; March 2015
PTD 2019	Gumprecht J. et al.: 2019 Guidelines on the management of diabetic patients; <i>Journal Of The Diabetes Poland</i> 2019, Vol. 8, No. 1, DOI: 10.5603/DK.2019.0001
RACGP 2016	Arthur I. et al.: General practice management of type 2 diabetes; Royal Australian College of General Practitioners
SIGN 2017	Petrie J. et al.: Scottish Intercollegiate Guidelines: Network Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes
SMC 2014	Rekomendacje refundacyjne The Scottish Medicines Consortium (SMC); Re-Submission- dapagliflozin 5mg and 10mg film-coated tablet (Forxiga®) SMC No. (799/12); July 2014
Inne:	
AOTM-OT-4350-42/2014	Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2
ChPL Forxiga	Charakterystyka Produktu Leczniczego Forxiga https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 12.04.2019 r.)
ICD-10 wersja 2016	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10 wersja 2016, WHO; https://icd.who.int/browse10/2016/en#/E10-E14 (dostęp: 12.04.2019 r.)
Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski 2017	Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski 2017 http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2017/12/polska_28_12.pdf (dostęp: 12.04.2019 r.)
Moczulski 2010	Moczulski D., red. Wielka Interna, Diabetologia 2010, Warszawa: Medical Tribune Polska.

NICE STA Raport HTA	http://www.nice.org.uk/guidance/ta203/resources/novo-nordisk2 (data dostępu: 8.11.2018 r.)
Obwieszczenie MZ z 27.02.2019 r.	Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2019-02-27. Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2019-03-01
Obwieszczenie MZ z 28.10.2018 r.	Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2018-10-26 (poz.105). Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2018-11-01
Rekomendacja Prezesa nr 110/2013	Rekomendacja nr 110/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego” Forxiga (dapagliflozyna), 10 mg, 30 tabletek powlekanych.
Rekomendacja Prezesa nr 2/2015	Rekomendacja nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego” Forxiga (dapagliflozyna), 10 mg, 30 tabletek powlekanych.
Rocznik demograficzny GUS 2017	Rozkrut D. et al.: Rocznik demograficzny GUS 2017; Główny Urząd Statystyczny
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 176/2013	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 176/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna).
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2015	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) (EAN: 5909990975884).
Szczeklik 2017	Gajewski P., red., Interna Szczeklika 2017, Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, IX: 2191.
URPL 01/2019	Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący stosowania inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (ang. <i>sodium-glucose-co-transporter 2</i> , <i>SGLT2</i>) – ryzyko zgorzeli Fourniera (martwicze zapalenie powięzi krocza), Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Warszawa, 21.01.2019 r.
	http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komun_kat-dgl.7262.html (data dostępu: 12.04.2019 r.)
	http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20180001794/O%20/D20181794.pdf (data dostępu: 20.03.2019 r.)

15. Załączniki

- Zał. 1. [REDACTED], Dapagliflozyna (Forxiga) w leczeniu cukrzycy typu 2, Analiza problemu decyzyjnego, Health Quest, Warszawa, grudzień 2018 r.,
- Zał. 2. [REDACTED], Dapagliflozyna (Forxiga) w leczeniu cukrzycy typu 2, Analiza kliniczna, Health Quest, Warszawa, grudzień 2018 r.,
- Zał. 3. [REDACTED], Dapagliflozyna (Forxiga) w leczeniu cukrzycy typu 2, Analiza ekonomiczna, Health Quest, Warszawa, grudzień 2018 r.,
- Zał. 4. [REDACTED], Dapagliflozyna (Forxiga) w leczeniu cukrzycy typu 2, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Health Quest, Warszawa, grudzień 2018 r.,
- Zał. 5. [REDACTED], Dapagliflozyna (Forxiga) w leczeniu cukrzycy typu 2, Analiza racjonalizacyjna, Health Quest, Warszawa, listopad 2018 r.,
- Zał. 6. [REDACTED], Dapagliflozyna (Forxiga) w leczeniu cukrzycy typu 2, Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań, Health Quest, Warszawa, marzec 2019 r.

Załącznik 7. Produkty lecznicze refundowane we wskazaniu: cukrzyca* w ramach listy A1 Obwieszczenia MZ z 27.02.2019 r. Produkty stanowiące podstawę limitu w danej grupie zostały wyboldowane.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
Acarbosum	Adeksa, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990893423	17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory alfa-glukozydazy – akarboza	10,15	10,66	14,29	14,29	30%	4,29
	Adeksa, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990893386		5,19	5,45	7,55	7,15	30%	2,55
	Glucobay 100, tabl., 100 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990285518		13,28	13,94	17,57	14,29	30%	7,57
	Glucobay 50, tabl., 50 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990285419		7,45	7,82	9,92	7,15	30%	4,92
	Glucobay 50, tabl., 50 mg	90 szt. (6 blist.po 15 szt.)	05909990335541		22,36	23,48	28,18	21,44	30%	13,17
Gliclazidum	Clazicon, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	05909991267155#	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – pochodne sulfonylomoczn ka	9,72	10,21	12,58	8,23	ryczałt	7,55
	Clazicon, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991267162#		9,72	10,21	12,58	8,23	ryczałt	7,55
	Diabrezide, tabl., 80 mg	40 szt. (2 blist.po 20 szt.)	05909990359912#		8,86	9,30	10,96	5,49	ryczałt	8,67
	Diagen, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	05909990795093#		14,15	14,86	17,23	8,23	ryczałt	12,20
	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt. (2 blist.po 30 szt.)	05909990443017#		20,90	21,95	24,32	8,23	ryczałt	19,29
	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909990774746#		21,38	22,45	24,82	8,23	ryczałt	19,79
	Diazidan, tabl., 80 mg	60 szt. (3 blist.po 20 szt.)	05909990911127#		13,50	14,18	16,55	8,23	ryczałt	11,52
	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	120 tabl.	05909991200237#		25,81	27,10	31,09	16,46	ryczałt	21,03
	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	05909990647224#		12,96	13,61	15,98	8,23	ryczałt	10,95
	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	90 szt.	05909990647231#		19,44	20,41	23,72	12,35	ryczałt	16,17
	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991056100#		14,04	14,74	17,11	8,23	ryczałt	12,08
	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	05909991056131#		28,08	29,48	33,47	16,46	ryczałt	23,41
	Gliclada, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 90 mg	30 tabl.	05909991267230#		19,39	20,36	23,67	12,35	ryczałt	16,12
	Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	05909991004002#		9,57	10,05	12,42	8,23	ryczałt	7,39
	Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	90 tabl.	05909991004026#		17,82	18,71	22,02	12,35	ryczałt	14,47
	Gliclazide Zentiva, tabletki o	30 szt.	05909991205867#		9,67	10,15	12,52	8,23	ryczałt	7,49

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
	zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg									
	Glikuron, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991256548#		9,18	9,64	12,01	8,23	ryczałt	6,98
	Glikuron, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	05909991263171#		18,36	19,28	23,27	16,46	ryczałt	13,21
	Oziclide MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	05909991226299#		12,92	13,57	15,93	8,23	ryczałt	10,90
	Oziclide MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 tabl.	05909991226305#		25,84	27,13	31,12	16,46	ryczałt	21,06
	Salson, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	05909991267186#		8,91	9,36	11,73	8,23	ryczałt	6,70
	Salson, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 tabl.	05909991267193#		17,82	18,71	22,70	16,46	ryczałt	12,64
	Symazide MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	05909990828340#		14,04	14,74	17,11	8,23	ryczałt	12,08
	Symazide MR 30, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	05909991291648#		8,75	9,19	11,56	8,23	ryczałt	6,53
	Symazide MR 60, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	05909991257392#		9,57	10,05	12,42	8,23	ryczałt	7,39
	Symazide MR 60, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	05909991257408#		17,50	18,38	22,37	16,46	ryczałt	12,31
Glimepiridum	Amaryl 1, tabl., 1 mg	30 szt.	05909990744817#		4,61	4,84	6,09	4,12	ryczałt	5,17
	Amaryl 2, tabl., 2 mg	30 szt.	05909990744916#		7,78	8,17	10,53	8,23	ryczałt	5,50
	Amaryl 3, tabl., 3 mg	30 szt.	05909990745012#		12,96	13,61	16,92	12,35	ryczałt	9,37
	Amaryl 4, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990745111#		11,88	12,47	16,46	16,46	ryczałt	6,40
	Avaron, tabl., 1 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909991090715#		2,16	2,27	3,52	3,52	ryczałt	3,20
	Avaron, tabl., 2 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909991090814#		5,58	5,86	8,23	8,23	ryczałt	3,20
	Avaron, tabl., 3 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909991090913#		8,61	9,04	12,35	12,35	ryczałt	4,80
	Avaron, tabl., 4 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909991091019#		12,42	13,04	17,03	16,46	ryczałt	6,97
	Diaril, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990566082#		4,10	4,31	5,56	4,12	ryczałt	4,64
	Diaril, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990566105#		6,70	7,04	9,41	8,23	ryczałt	4,38
	Diaril, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990566129#		9,61	10,09	13,40	12,35	ryczałt	5,85
	Diaril, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990566143#		11,83	12,42	16,41	16,41	ryczałt	6,40

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
	Glibetic 1 mg, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991097615#		3,88	4,07	5,32	4,12	ryczałt	4,40
	Glibetic 2 mg, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991097516#		7,85	8,24	10,61	8,23	ryczałt	5,58
	Glibetic 3 mg, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991097417#		11,55	12,13	15,44	12,35	ryczałt	7,89
	Glibetic 4 mg, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991097318#		13,81	14,50	18,49	16,46	ryczałt	8,43
	Glidamid, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990430543#		6,32	6,64	9,01	8,23	ryczałt	3,98
	Glidamid, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990430567#		12,58	13,21	17,20	16,46	ryczałt	7,14
	GlimeHexal 1, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990337453#		2,97	3,12	4,37	4,12	ryczałt	3,45
	GlimeHexal 2, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990337521#		5,94	6,24	8,61	8,23	ryczałt	3,58
	GlimeHexal 3, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990338078#		8,91	9,36	12,67	12,35	ryczałt	5,12
	GlimeHexal 4, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990338146#		11,83	12,42	16,41	16,41	ryczałt	6,40
	GlimeHexal 6, tabl., 6 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990338207#		18,36	19,28	24,52	24,52	ryczałt	9,60
	Glimepiride Genoptim, tabl., 1 mg	30 szt.	05909991075378#		2,72	2,86	4,11	4,11	ryczałt	3,20
	Glimepiride Genoptim, tabl., 2 mg	30 szt.	05909991075590#		5,44	5,71	8,08	8,08	ryczałt	3,20
	Glimepiride Genoptim, tabl., 3 mg	30 szt.	05909991075798#		8,10	8,51	11,82	11,82	ryczałt	4,80
	Glimepiride Genoptim, tabl., 4 mg	30 szt.	05909991075996#		10,80	11,34	15,33	15,33	ryczałt	6,40
	Glimorion, tabl., 1 mg	30 szt.	05909991325282#		2,43	2,55	3,80	3,80	ryczałt	3,20
	Glimorion, tabl., 2 mg	30 szt.	05909991325305#		4,59	4,82	7,19	7,19	ryczałt	3,20
	Glimorion, tabl., 3 mg	30 szt.	05909991325312#		6,91	7,26	10,57	10,57	ryczałt	4,80
	Glimorion, tabl., 4 mg	30 szt.	05909991325329#		8,64	9,07	13,06	13,06	ryczałt	6,40
	Glitoprel, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990085903#		3,11	3,27	4,52	4,12	ryczałt	3,60
	Glitoprel, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990085927#		5,68	5,96	8,33	8,23	ryczałt	3,30
	Glitoprel, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990085934#		8,55	8,98	12,28	12,28	ryczałt	4,80
	Glitoprel, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990085941#		11,53	12,11	16,10	16,10	ryczałt	6,40
	Symglic, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990570348#		2,72	2,86	4,11	4,11	ryczałt	3,20
	Symglic, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990570355#		5,57	5,85	8,22	8,22	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
		10 szt.)								
	Symglic, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990570362#		7,68	8,06	11,37	11,37	ryczałt	4,80
	Symglic, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990573196#		10,80	11,34	15,33	15,33	ryczałt	6,40
	Symglic, tabl., 6 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990570379#		17,81	18,70	23,93	23,93	ryczałt	9,60
Glipizidum	Glipizide BP, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990791712		5,35	5,62	6,87	4,12	ryczałt	5,95
Glucagonum	GlucaGen 1 mg HypoKit, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	05909990693313#	85.0, Hormony trzustki – glukagon	51,81	54,40	64,34	64,34	ryczałt	3,20
Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum	Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990915613#	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	85,68	89,96	102,70	97,62	ryczałt	9,08
	Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990238323#		89,68	94,16	106,91	97,62	ryczałt	13,29
	Mixtard 40 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990347124#		90,29	94,80	107,54	97,62	ryczałt	13,92
	Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990348121#		90,29	94,80	107,54	97,62	ryczałt	13,92
	Polhumin Mix – 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991022921#		80,46	84,48	97,22	97,22	ryczałt	4,00
	Polhumin Mix – 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991023027#		80,46	84,48	97,22	97,22	ryczałt	4,00
	Polhumin Mix – 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991023126#		80,46	84,48	97,22	97,22	ryczałt	4,00
	Polhumin Mix – 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991023324#		80,46	84,48	97,22	97,22	ryczałt	4,00
Insulini injectio neutralis	Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990237920#		81,77	85,86	98,60	97,62	ryczałt	4,98
	Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990914715#		85,68	89,96	102,70	97,62	ryczałt	9,08
Insulinum aspartum	NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	05909990879915#		115,94	121,74	134,48	97,62	ryczałt	40,86
	NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3ml	05909990614981#		117,56	123,44	136,18	97,62	ryczałt	42,56
	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	05909990451814#		115,51	121,29	134,03	97,62	ryczałt	40,41
Insulinum detemirum	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml (Penfil)	05909990005741#	14.3, Hormony trzustki – długodziałające analogi insulin*	201,48	211,55	228,26	178,86	30%	103,06
Insulinum glargine	Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909991201982#		320,76	336,80	357,72	357,72	30%	107,32

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar)	05909990895717#		172,80	181,44	198,15	178,86	30%	72,95
	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990617555#		172,80	181,44	198,15	178,86	30%	72,95
	Semglee, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml	5 wstrzyk. Po 3 ml	05901797710040#		114,48	120,20	136,91	136,91	30%	41,07
	Toujeo, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j/ml	10 wstrzykiwaczy SoloStar po 1,5 ml	05909991231538#		481,14	505,20	530,33	530,33	30%	159,10
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiol.po 10 ml	05909990008483#		72,10	75,71	85,87	65,08	ryczałt	23,99
	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł.po 3 ml OPTIPEN	05909990008575#		108,15	113,56	126,30	97,62	ryczałt	32,68
	Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrz.po 3 ml	05909990617197#		108,15	113,56	126,30	97,62	ryczałt	32,68
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.po 10 ml	05909990853014#	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	52,65	55,28	65,45	65,08	ryczałt	3,57
	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990853113#		80,84	84,88	97,62	97,62	ryczałt	4,00
	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990853311#		80,84	84,88	97,62	97,62	ryczałt	4,00
	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990853519#		80,84	84,88	97,62	97,62	ryczałt	4,00
	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.po 10 ml	05909990852314#		52,65	55,28	65,45	65,08	ryczałt	3,57
	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990852413#		80,84	84,88	97,62	97,62	ryczałt	4,00
	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.po 10 ml	05909990852017#		52,65	55,28	65,45	65,08	ryczałt	3,57
	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990852116#		80,84	84,88	97,62	97,62	ryczałt	4,00
	Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990246014#		82,26	86,37	99,11	97,62	ryczałt	5,49
	Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990246717#		82,26	86,37	99,11	97,62	ryczałt	5,49
	Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990247011#		82,26	86,37	99,11	97,62	ryczałt	5,49
	Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990672448#		80,46	84,48	97,22	97,22	ryczałt	4,00
	Insuman Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990672585#		80,46	84,48	97,22	97,22	ryczałt	4,00

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
	wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml									
	Insuman Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990672363#		80,46	84,48	97,22	97,22	ryczałt	4,00
	Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991022525#		80,46	84,48	97,22	97,22	ryczałt	4,00
	Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991022822#		80,46	84,48	97,22	97,22	ryczałt	4,00
Insulinum isophanum	Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990348923#		81,77	85,86	98,60	97,62	ryczałt	4,98
	Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990915019#		85,68	89,96	102,70	97,62	ryczałt	9,08
Insulinum lisprum	Insulin Lispro Sanofi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j./ml	10 szt.	05909991333553#		173,03	181,68	198,42	195,24	ryczałt	11,18
	Liprolog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909990005536#		173,02	181,67	198,41	195,24	ryczałt	11,17
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990455010#		115,35	121,12	133,86	97,62	ryczałt	40,24
	Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990455614#		115,35	121,12	133,86	97,62	ryczałt	40,24
Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990692422#		114,70	120,44	133,18	97,62	ryczałt	39,56
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	90 tabl.	05903792661600#	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina	13,12	13,78	18,80	18,80	ryczałt	4,80
	Avamina, tabl. powł., 500 mg	90 tabl.	05903792661563#		6,57	6,90	10,04	10,04	ryczałt	3,20
	Avamina, tabl. powł., 850 mg	90 tabl.	05903792661587#		11,16	11,72	16,21	16,21	ryczałt	4,08
	Etform, tabletki powlekane, 1000 mg	120 tabl.	05909991352417#		21,49	22,56	28,58	28,58	ryczałt	6,40
	Etform, tabletki powlekane, 1000 mg	60 tabl.	05909991352400#		10,75	11,29	15,14	15,14	ryczałt	3,20
	Etform 500, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990698141#		5,34	5,61	7,87	7,80	ryczałt	3,27
	Etform 500, tabl. powł., 500 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990698172#		8,00	8,40	11,54	11,54	ryczałt	3,20
	Etform 850, tabl. powł., 850 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990698257#		7,94	8,34	11,83	11,83	ryczałt	3,20
	Etform 850, tabl. powł., 850 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990698271#		11,88	12,47	16,96	16,96	ryczałt	4,08
	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990078974#		5,65	5,93	8,19	7,80	ryczałt	3,59
	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990078981#		11,86	12,45	16,30	15,59	ryczałt	3,91

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
	Formetic, tabl. powl., 500 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990078943#		3,21	3,37	4,54	3,90	ryczałt	3,84
	Formetic, tabl. powl., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990078950#		6,40	6,72	8,98	7,80	ryczałt	4,38
	Formetic, tabl. powl., 850 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990079001#		4,74	4,98	6,98	6,63	ryczałt	3,55
	Formetic, tabl. powl., 850 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990079025#		9,49	9,96	13,45	13,25	ryczałt	3,40
	Metfogamma 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990654598#		5,40	5,67	7,93	7,80	ryczałt	3,33
	Metfogamma 850, tabl. powl., 850 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991032913#		4,00	4,20	6,20	6,20	ryczałt	3,20
	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	05909990053056#		5,71	6,00	8,26	7,80	ryczałt	3,66
	Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	05909990126316#		3,39	3,56	4,73	3,90	ryczałt	4,03
	Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	05909990450718#		5,28	5,54	7,54	6,63	ryczałt	4,11
	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909990652112#		7,87	8,26	9,43	3,90	ryczałt	8,73
	Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	30 tabl.	05909991271756#		12,61	13,24	15,50	7,80	ryczałt	10,90
	Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 tabl.	05909991271763#		25,23	26,49	30,34	15,59	ryczałt	17,95
	Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 tabl.	05909991271695#		6,31	6,63	7,80	3,90	ryczałt	7,10
	Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 tabl.	05909991271701#		12,61	13,24	15,50	7,80	ryczałt	10,90
	Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 tabl.	05909991271732#		9,46	9,93	11,69	5,85	ryczałt	9,04
	Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 tabl.	05909991271749#		18,92	19,87	23,01	11,69	ryczałt	14,52
Metforminum	Avamina, tabl. powl., 1000 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990765423#	5,40	5,67	7,93	7,80	ryczałt	3,33	
	Avamina, tabl. powl., 1000 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990765430#	11,23	11,79	15,64	15,59	ryczałt	3,25	
	Avamina, tabl. powl., 500 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990765379#	2,59	2,72	3,89	3,89	ryczałt	3,20	
	Avamina, tabl. powl., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990765386#	5,62	5,90	8,16	7,80	ryczałt	3,56	
	Avamina, tabl. powl., 850 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990765393#	4,32	4,54	6,54	6,54	ryczałt	3,20	
	Avamina, tabl. powl., 850 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990765409#	9,55	10,03	13,52	13,25	ryczałt	3,47	
	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	90 szt. (9 blist.po	05909990078998#	17,14	18,00	23,02	23,02	ryczałt	4,80	

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
		10 szt.)								
	Formetic, tabl. powł., 500 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990078967#		8,56	8,99	12,13	11,69	ryczałt	3,64
	Formetic, tabl. powł., 850 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990079032#		14,58	15,31	19,80	19,80	ryczałt	4,08
	Glucophage, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909990789306#		9,55	10,03	13,52	13,25	ryczałt	3,47
	Glucophage 1000 mg, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990717248#		5,67	5,95	8,21	7,80	ryczałt	3,61
	Glucophage 500 mg, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990789276#		3,99	4,19	5,36	3,90	ryczałt	4,66
	Glucophage 850 mg, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990789290#		5,51	5,79	7,79	6,63	ryczałt	4,36
	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909990864461#		31,53	33,11	36,96	15,59	ryczałt	24,57
	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990624751#		7,80	8,19	9,36	3,90	ryczałt	8,66
	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	05909990624768#		15,76	16,55	18,81	7,80	ryczałt	14,21
	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990213429#		11,70	12,29	14,05	5,85	ryczałt	11,40
	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	05909990213436#		23,64	24,82	27,96	11,69	ryczałt	19,47
	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05909991252069#		22,14	23,25	29,27	29,27	ryczałt	6,40
	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909990933181#		11,38	11,95	15,79	15,59	ryczałt	3,40
	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 tabl.	05909990933198#		16,84	17,68	22,70	22,70	ryczałt	4,80
	Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	05909990935253#		5,69	5,97	8,23	7,80	ryczałt	3,63
	Metformax 850, tabl., 850 mg	60 szt.	05909990935260#		9,69	10,17	13,66	13,25	ryczałt	3,61
	Metformax 850, tabl., 850 mg	90 szt.	05909990935277#		14,31	15,03	19,52	19,52	ryczałt	4,08
	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909990933167#		15,61	16,39	18,65	7,80	ryczałt	14,05
	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	05909990933174#		23,38	24,55	27,69	11,69	ryczałt	19,20
	Metformin Bluefish, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990705894#		3,94	4,14	6,40	6,40	ryczałt	3,20
	Metformin Bluefish, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990705474#		2,00	2,10	3,27	3,27	ryczałt	3,20
	Metformin Bluefish, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990705726#		3,02	3,17	5,18	5,18	ryczałt	3,20
	Metformin Galena, tabl., 500 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990462018#		2,81	2,95	4,12	3,90	ryczałt	3,42
	Metformin Galena, tabl., 850 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990928019#		4,75	4,99	6,99	6,63	ryczałt	3,56
	Metifor, tabl., 500 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990495115#		2,81	2,95	4,12	3,90	ryczałt	3,42
	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt. (8 blist.po 15 szt.)	05909990221028#		22,36	23,48	29,50	29,50	ryczałt	6,40

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDS
	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990220984#		5,59	5,87	8,14	7,80	ryczałt	3,54
	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	05909990220991#		11,18	11,74	15,59	15,59	ryczałt	3,20
	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 szt. (6 blist.po 15 szt.)	05909990221004#		16,77	17,61	22,63	22,63	ryczałt	4,80
	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	120 szt. (12 blist.po 10 szt.)	05909990457236#		11,19	11,75	15,60	15,59	ryczałt	3,21
	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990457212#		3,19	3,35	4,52	3,90	ryczałt	3,82
	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990457229#		5,59	5,87	8,14	7,80	ryczałt	3,54
	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	90 tabl.	04013054024331#		8,39	8,81	11,95	11,69	ryczałt	3,46
	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	120 szt. (8 blist.po 15 szt.)	05909990457335#		19,07	20,02	25,51	25,51	ryczałt	5,44
	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990457311#		4,75	4,99	6,99	6,63	ryczałt	3,56
	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	60 tabl.	05909990457328#		9,45	9,92	13,42	13,25	ryczałt	3,37
	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	04013054024348#		14,31	15,03	19,52	19,52	ryczałt	4,08

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna; WLF – wysokość poziomu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy;

*Zakres wskazań objętych refundacją: <1>Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; <2>Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).

Leki przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm.) [Lista D Obwieszczenia MZ]