



## Rekomendacja nr 29/2019

z dnia 30 kwietnia 2019 r.

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c $\geq 8\%$**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c  $\geq 8\%$ , **pod warunkiem** pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.

Wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści zdrowotne dla pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c  $\geq 8\%$  stosujących dapagliflozynę.

Wyniki porównania pośredniego terapii trójlekowej dapagliflozyną, metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu z terapią metforminą, pochodną sulfonilomocznika i placebo oraz terapii insuliną glargine, metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu z terapią metforminą, pochodną sulfonilomocznika i placebo (analiza zbieżnych punktów końcowych z badań Matthaehi 2015 i Russel-Jones 2009) wskazują na różnice istotnie statystycznie na korzyść dapagliflozyny w zakresie zmiany masy ciała i zmiany ciśnienia tętniczego skurczowego.

Badanie DECLARE-TIMI-58 wykazało, że dapagliflozyna u chorych na cukrzycę typu 2 wpływała na redukcję ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego, obejmującego hospitalizację z powodu niewydolności serca i zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Analiza profilu bezpieczeństwa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy dapagliflozyną i placebo, w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych.



Należy jednak podkreślić, że analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami, do których należą m.in. brak badań bezpośrednio porównujących dapagliflozynę z insuliną po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, przeprowadzone porównanie pośrednie obarczone jest niepewnością ze względu na znacznie różniące się czasy obserwacji.

Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie dapagliflozyny (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonylomocznika) w miejsce insuliny bazowej (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonylomocznika) w wariacie bez uwzględnienia RSS generuje wyższe koszty dla płatnika publicznego .

Analiza wpływu na budżet wskazuje na dodatkowe obciążenie budżetu płatnika publicznego, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów, z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji, tym samym zalecane jest pogłębienie przedstawionej propozycji wnioskodawcy w zakresie instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych 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 sulfonylomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c  $\geq 8\%$ .

Proponowana cena zbytu netto (zgodna z wnioskiem refundacyjnym) to [REDACTED]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym z odpłatnością [REDACTED] w ramach nowej grupy limitowej. Wniosek zawiera propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **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 niewydolności różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. Najistotniejszy wpływ na rokowanie w cukrzycy typu II mają powikłania sercowo-naczyniowe. Cukrzyca jest ważnym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, jednak w przypadku wystąpienia powikłań makroangiopatycznych intensywne leczenie hipoglikemizujące nie przynosi tak istotnych korzyści jak leczenie nadciśnienia tętniczego. W związku z powyższym konieczne jest rozpoznanie stanu przedcukrzycowego i postępowanie behawioralne, mające udowodnioną skuteczność w zapobieganiu lub opóźnianiu rozwoju cukrzycy typu 2.

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. Liczba hospitalizacji na 100 tys. ludności była najniższa w województwie pomorskim – (160,6), a najwyższa w województwie łódzkim (291,3).

### **Alternatywna technologia medyczna**

Odnalezione wytyczne wskazują, że podstawowym lekiem doustnym pierwszego rzutu w terapii cukrzycy typu 2, na każdym etapie jej leczenia, jest metformina (MET). W przypadku nietolerancji metforminy dopuszcza się stosowanie inhibitora SGLT-2 (dapagliflozyny, DAPA) na I etapie leczenia. W dwulekowej terapii skojarzonej, gdy monoterapia razem z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają właściwej kontroli glikemii można zastosować opcje terapeutyczne oparte przede wszystkim na metforminie (MET) w terapii skojarzonej z pochodnymi sulfonylomocznika (SU), agonistą receptora

GLP-1, inhibitorami SGLT-2. W ramach terapii trójlekowej, zaleca się terapię insuliną w stopniowo intensyfikowanych modelach. Rekomendowana jest insulinoterapia prosta (przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej z ewentualną kontynuacją MET (lub innych leków przeciwcukrzycowych), zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze. Wytyczne wskazują na konieczność indywidualizacji schematów leczenia cukrzycy typu 2 uwzględniającego kliniczne obciążenie pacjenta, jego wiek, rokowania oraz aktywność zawodową. W wytycznych podkreśla się także istotną rolę postępowania niefarmakologicznego, tj. redukcji masy ciała oraz zwiększenia aktywności fizycznej.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego główną alternatywną technologią wobec Forxiga (dapagliflozyna) są leki: metformina, sulfonamoczniki, inhibitor DPP-4, agoniści PPAR $\gamma$ , inhibitory alfa-glukozydazy (acarbose).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2019 r., poz. 19), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są akarboza, metformina, pochodne sulfonilomocznika, hormony trzustki, insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej, długodziałające analogi insuliny oraz biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym.

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA<sub>1c</sub>  $\geq$ 8% wskazał dla terapii trójlekowej DAPA+MET+SU – metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika oraz insuliną bazalną (MET+SU+INS).

Wybór uznaje się za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Forxiga zawiera substancję czynną dapagliflozynę (DAPA).

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 endogenego wytwarzania glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny.

Wnioskowany lek, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), 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 jest węższe niż wskazanie rejestracyjne ocenianego leku.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które*

w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do analizy klinicznej włączono 2 badania pierwotne:

- Matthaer 2015 – wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy IIIb z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika. Liczba pacjentów z cukrzycą typu 2 włączona do badania wynosiła: grupa DAPA+MET+SU – 108, grupa PLA+MET+SU – 108. Okres interwencji wynosił 24 tygodni w fazie podstawowej oraz 52 tygodnie w fazie przedłużonej obejmującej 28 tygodni obserwacji po zakończeniu leczenia. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration zostało oceniane na niskie dla domen: randomizacja, ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie oceny efektów, selektywne raportowanie, inne czynniki oraz nieznanne dla domeny: niekompletne dane zaadresowane;
- Russel-Jones 2009 (LEAD-5) – międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, podwójnie zaślepienie. W badaniu zastosowano interwencje: liraglutyd + MET + glimepiryd, GLA + MET + glimepiryd oraz PLA + MET + glimepiryd. Do badania włączono 346 osób z cukrzycą typu 2, w tym 232 do grupy GLA + MET + SU oraz 114 do grupy PLA + MET + SU. Okres obserwacji wynosił 26 tygodni. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration zostało oceniane na niskie dla domen: randomizacja, selektywne raportowanie oraz nieznanne dla domeny: ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie oceny efektów, niekompletne dane zaadresowane, inne czynniki.

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 Matthaer 2015 (DAPA + MET + SU vs PLA + MET + SU) i LEAD-5 (GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU).

Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono randomizowane badanie kliniczne DECLARE-TIMI 58, którego celem była ocena wpływu dapagliflozyny na układ sercowo-naczyniowy i funkcjonowanie nerek w porównaniu z placebo. Populacja obejmowała pacjentów z cukrzycą typu 2 (HbA1c na poziomie co najmniej 6,5%, ale mniej niż 12,0%, przy klirensie kreatyniny  $\geq 60$  ml/min) i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową. Do badania włączono 17 160 pacjentów w wieku co najmniej 40 lat. Mediana czasu obserwacji wynosiła 4,2 lata.

#### *Skuteczność kliniczna*

##### Porównanie pośrednie DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU

#### *Zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c)*

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami (DAPA+MET+SU vs GLA+MET+SU) w zakresie zmiany poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c).

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

Analiza wyników punktów końcowych nie wykazała różnic istotnych statystycznie w zakresie stężenia HbA1c na poziomie poniżej 7%.

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.

#### *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.

#### *Zmiana masy ciała*

Analiza wyników zbieżnych punktów końcowych z badań Matthaei 2015 i Russel-Jones 2009 wykazała istotnie statystycznie redukcję masy ciała na korzyść dapagliflozyny:

- po 24 tygodniach – średnia ważona różnic wynosiła WMD (ang. *weighted mean difference*) = 4,09 kg (95%CI: 2,52; 5,48);
- po 52 tygodniach - średnia ważona różnic wynosiła WMD=4,00 kg (95%CI: 2,52; 5,48).

#### *Zmiana obwodu talii*

Analiza wyników punktów końcowych nie wykazała różnic istotnych statystycznie w zakresie zmiany obwodu talii.

#### *Zmiana ciśnienia tętniczego skurczowego*

Analiza wyników zbieżnych punktów końcowych z badań Matthaei 2015 i Russel-Jones 2009 wykazała istotnie statystycznie redukcję ciśnienia tętniczego skurczowego na korzyść dapagliflozyny po 8 tygodniach stosowania - średnia ważona różnic na korzyść dapagliflozyny wynosiła WMD=5,70 (95%CI: 0,52; 10,88).

Stosowanie dapagliflozyny przez 52 tyg. powodowało redukcję ciśnienia tętniczego skurczowego (brak istotnej statystycznie różnicy), natomiast stosowanie insuliny glargine przez 26 tyg. powodowało jego wzrost w porównaniu do wartości początkowej.

#### *Bezpieczeństwo*

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

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa ocenianej technologii w badaniu Matthaei 2015 wykazały istotne statystycznie różnice na niekorzyść dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo po 24 tygodniach obserwacji w zakresie:

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – ponad dwukrotnie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem u pacjentów przyjmujących dapagliflozynę w porównaniu do pacjentów stosujących placebo – RR (ryzyko względne, ang. *relative risk, risk ratio*) =2,25 (95%CI: 1,02; 4,95);
- hipoglikemia łagodna – ponad trzykrotnie wyższe ryzyko wystąpienia hipoglikemii łagodnej u pacjentów przyjmujących dapagliflozynę w porównaniu do pacjentów stosujących placebo - RR=3,50 (95%CI: 1,19; 10,30).

##### 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 $\geq 2\%$*

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

### Występowanie zdarzeń niepożądanych po 52 tygodniach leczenia dapagliflozyną

#### *Zdarzenia niepożądane ogółem*

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

#### *Hipoglikemia*

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

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

#### *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 istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą dapagliflozyny oraz insuliny glargine.

### Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

W badaniu DECLARE-TIMI 58 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 niewydolność 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.

#### Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

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 i jelit 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).

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) odnaleziono dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny.

Zgodnie z komunikatem URPL stosowanie leków z grupy inhibitorów SGLT-2 może powodować ryzyko wystąpienia zgorzeli Fourniera.

Pozostałe odnalezione komunikaty (Agencji ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration – FDA) oraz Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency – EMA)) dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych pokrywały się z profilem bezpieczeństwa z ChPL Forxiga.

#### *Ograniczenia*

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności wyników analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednich porównujących ocenianą interwencję względem refundowanego komparatora. Porównanie pośrednie zawsze wiąże się z pewnymi ograniczeniami wynikającymi z metody jego wykonania. Tym samym wyniki porównania metodą Buchera za pomocą wspólnej referencji - placebo, należy interpretować ostrożnie.

Na wiarygodność analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- w badaniach przedstawiono różne definicje hipoglikemii łagodnej, co skutkuje brakiem możliwości jednoznacznej oceny częstości występowania hipoglikemii w populacji chorych nieskutecznie leczonych metforminą i pochodną sulfonylomocznika;
- 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 sulfonylomocznika jest ograniczone;
- w badaniu Matthaai 2015 nie została przedstawiona formalna hipoteza kliniczna - pomimo braku opisu dla porównań aktywnego komparatora z ramieniem placebo można założyć hipotezę typu *superiority* (wykazanie wyższości). Badanie LEAD-5 opisano jako *superiority* (porównanie liraglutyd vs PLA) oraz *non-inferiority* (porównanie liraglutyd vs GLA);
- stopień utraty pacjentów z badania i jego przyczyny były podobne w porównywanych grupach w obu badaniach z wyjątkiem badania Matthaai 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;
- kryteria włączenia do badania Matthaai 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 analizy i w populacji, w której wnioskowana technologia ma być stosowana są zatem rozbieżne;

Ponadto na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekt wymieniony poniżej:

- 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 sulfonylomocznika;
- 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;
- nie przeprowadzono ilościowej syntezy wyników (metaanalizy).

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**



#### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.



Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów, z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) oraz z perspektywy pacjenta (w ramach analizy wrażliwości). Przyjęto roczny horyzont czasowy. W analizie porównano:

- 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.

W modelu ekonomicznym uwzględniono koszt wnioskowanego leku (produkt leczniczy Forxiga), koszty komparatora (insulina bazowa), koszt podania leków (igły do podania insuliny) oraz koszt monitorowania poziomu glukozy (paski diagnostyczne do oznaczania stężenia glukozy we krwi i nakłuwacze).

Wyniki podstawowej analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie dapagliflozyny (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonylomocznika) w miejsce insuliny bazowej (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonylomocznika) generuje koszty na poziomie:

- z perspektywy NFZ: [redacted] (0,00 PLN z RSS);
- z perspektywy wspólnej: [redacted]

Wartość ceny zbytu netto dla opakowania Forxiga wynosi:

- z perspektywy NFZ :
  - [redacted] - w wariantcie bez RSS;
  - [redacted] - w wariantcie z RSS;
- z perspektywy wspólnej:
  - [redacted] - w wariantcie bez RSS;
  - [redacted] - w wariantcie z RSS.

Przeprowadzana jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki miało:

- zmniejszenie kosztów o 10% (poza kosztami zakupu DAPA) różnica kosztów wyniosła [redacted] PLN (cena progowa: [redacted]);
- zwiększenie kosztów o 10% (poza kosztami zakupu DAPA) różnica kosztów wyniosła [redacted] PLN (cena progowa: [redacted]).

#### Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników przedstawionych oszacowań mają wpływ następujące czynniki:

- 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;
- w analizie przyjęto dane kosztowe dla igieł do penów i dla lenacetów na podstawie cen z jednej apteki internetowej. Dodatkowo nie przedstawiono danych źródłowych na podstawie których można by zweryfikować poprawność cen igieł do penów i lancetów zaimplementowanych do modelu.

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad obecnie dostępnym leczeniem standardowym zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Urzędowa cena zbytu leku Forxiga wynosi z perspektywy płatnika publicznego w wariantcie bez RSS [redacted] (w wariantcie z RSS [redacted]), zaś z perspektywy wspólnej, w wariantcie bez RSS [redacted] (w wariantcie z RSS [redacted]).

#### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, analiza wpływu na budżet płatnika pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Forxiga (DAPA, dapagliflozyna) we wnioskowanym wskazaniu. Ocena wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 2 lata z perspektywy NFZ, z perspektywy wspólnej oraz z perspektywy pacjenta. Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie DAPA po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi 66 025 i 72 849 w kolejnym latach finansowania.

Wprowadzenie finansowania wnioskowanej technologii będzie wiązało się z inkrementalnymi kosztami z perspektywy NFZ w wysokości ok. [redacted] i 0 PLN (z RSS) w I roku refundacji oraz [redacted] i 0 PLN (z RSS) w II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że największy wpływ na wydatki inkrementalne płatnika publicznego w porównaniu z wynikami analizy podstawowej wystąpił w przypadku uwzględnienia minimalnej i maksymalnej liczebności populacji:

- w wariacie bez uwzględnienia RSS w maksymalnym wariacie populacyjnym: z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego w wysokości [redacted] PLN w I roku refundacji i [redacted] PLN w II roku refundacji;
- w wariacie bez uwzględnienia RSS w minimalnym wariacie populacyjnym: z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego w wysokości [redacted] PLN w I roku refundacji i [redacted] PLN w II roku refundacji.

#### *Obliczenia własne Agencji*

W obliczeniach własnych Agencji wykorzystano najbardziej aktualne komunikaty DGL i Obwieszczenia MZ. Dodatkowymi modyfikacjami wprowadzonymi w modelu były:

- uwzględnienie populacji osób w wieku 75 lat i więcej;
- uwzględnienie populacji osób z nefropatią;
- koszt insuliny zaczerpnięty z danych NFZ (komunikaty DGL).

Oszacowania Agencji wykazały, iż objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga wiąże się z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego:

- w wariacie bez RSS:
  - [redacted] - w I roku refundacji;
  - [redacted] w II roku refundacji;
- w wariacie z RSS:
  - ok. 0,02 mln PLN - w I roku refundacji;
  - ok. 0,02 mln PLN - w II roku refundacji.

#### *Ograniczenia analizy*

Wątpliwości budzi oszacowana liczebność populacji. 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.

Dodatkowo definitywne wykluczenie pacjentów w wieku 75 lat i więcej oraz osób z nefropatią z możliwości przyjmowania dapagliflozyny jest ograniczeniem modelu, ponieważ Charakterystyka Produktu Leczniczego Forxiga (ChPL Forxiga) nie wskazuje na bezwzględne przeciwwskazania do przyjmowania dapagliflozyny w tej grupie chorych.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

[Redacted]

[Redacted]

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

W ramach analizy racjonalizacyjnej przedstawiono rozwiązanie polegające na możliwości uwolnienia środków 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

W wyniku wprowadzenia rozwiązań wskazanych w analizie, płatnik publiczny zaoszczędzi 56,46 mln PLN rocznie, łącznie 112,92 mln PLN w dwóch latach.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 10 publikacji dotyczących praktyki klinicznej w leczeniu cukrzycy typu 2, w tym 1 polskie:

- American Diabetes Association (ADA) 2019 (USA);
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) 2019 (Polska);

- American Association Of Clinical Endocrinologist And American College Of Endocrinology (AACE/ACE) 2018 (USA);
- Canadian Diabetes Association (CDA) 2018 (Kanada);
- American College of Physicians (ACP) 2017/2018 (USA);
- International Diabetes Federation (IDF) 2017 (Międzynarodowe);
- National Institute for Health and Care (NICE) 2017 (Wielka Brytania);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2017 (Szkocja);
- Australian Diabetes Society (ADS) 2016 (Australia);
- Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) 2016 (Australia).

Polskie wytyczne kliniczne (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 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), jeżeli 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.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania produktu leczniczego Forxiga we wskazaniach zbliżonych do wnioskowanego tj. w terapii trójlekowej, z metforminą i pochodną sulfonilomocznika:

- 3 pozytywne:
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2016 – rekomendacja pozytywna we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2;
  - Scottish Medicines Consortium (SMC) 2014 – rekomendacja pozytywna we wskazaniu: pacjenci w wieku 18 lat i starsi chorzy na cukrzycę typu 2;
  - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2013 - rekomendacja pozytywna we wskazaniu: pacjenci z HbA1c > 7% pomimo leczenia najwyższą możliwą dawką terapii dwulekowej metforminą + pochodnymi sulfonilomocznika.
- 1 negatywną:

- o Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2016 – rekomendacja negatywna we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2. W uzasadnieniu wskazano m.in., że przedstawione badanie nie daje pewności co do korzyści z zastosowania dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 z uwagi na liczne ograniczenia (m.in. mała liczebność próby, czy też znaczne rozbieżności w charakterystyce wyjściowej pacjentów).

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

### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zleceń z dnia 15.02.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.4627.2018.3.MN), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie 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%, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 31/2019 z dnia 29 kwietnia 2019 roku w sprawie oceny leku 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%.

### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 31/2019 z dnia 29 kwietnia 2019 roku w sprawie oceny leku 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%;
2. Raport nr OT.4330.6.2019. 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. Data ukończenia: 18 kwietnia 2019.