

Forxiga[®] (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2

Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań

Adres do korespondencji:

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez AstraZeneca Pharma Poland.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

AstraZeneca Pharma Poland
ul. Postępu 18
02-676 Warszawa
tel. +48 (22) 874 35 00
fax +48 (22) 874 35 10

Spis treści

Spis treści.....	3
1 Uwaga nr 1.....	4
2 Uwaga nr 2.....	20
3 Uwaga nr 3	22
4 Uwaga nr 4	28
5 Uwaga nr 5	30
Spis rysunków.....	31
Spis tabel	32
Bibliografia	33

1 Uwaga nr 1

Zgodnie z wytycznymi PTD z 2019 r. w przypadku nieskuteczności metforminy, zaleca się dołączenie sulfonilomocznika, inhibitora DPP-4, agonisty receptora GLP-11, inhibitora SGLT-2 lub agonisty PPAR-γ. Wydaje się zatem, że dodanie dapagliflozyny do nieskutecznej monoterapii powinno zostać porównane z dodaniem innego z aktualnie refundowanych leków przeciwcukrzycowych, np. w schemacie dapagliflozyna + metformina vs. sulfonilomocznik + metformina. Wnioskodawca nie przedstawił zatem przeglądu systematycznego zawierającego porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). Również w analizie ekonomicznej brak porównania z refundowaną technologią opcjonalną, tj. analiza podstawowa nie zawiera oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§ 5. ust.2 pkt 2 Rozporządzenia).

Przedmiotowy wniosek refundacyjny dla dapagliflozyny w postaci preparatu Forxiga® (30 tabl. po 10 mg, tj. 30 DDD w opakowaniu) dotyczy wskazania:

*cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z **bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:***

- 1) **potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub**
- 2) **uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub**
- 3) **obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.**

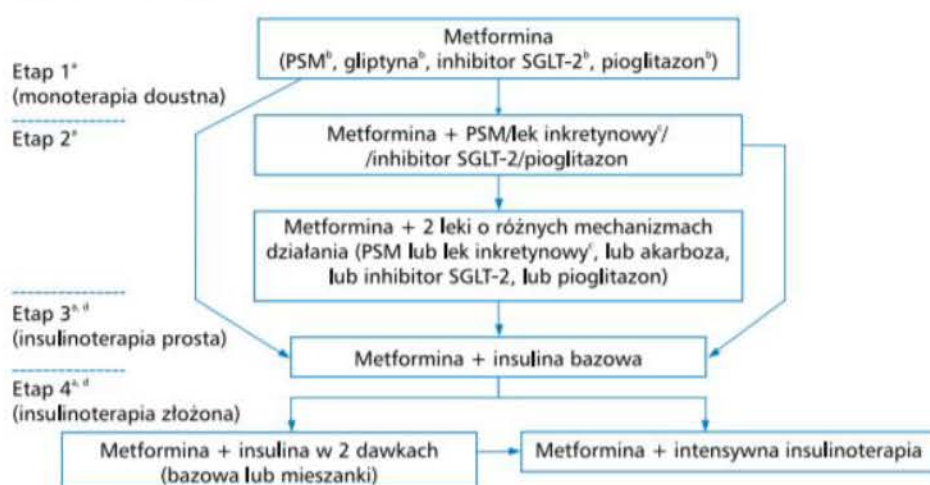
Warunek **bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego** został wypracowany z Ministerstwem Zdrowia i środowiskiem klinicznym na bazie definicji zawartej w dokumencie 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD (ESC/EASD 2019).

Tab. 1. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą wg ESC/EASD z 2019 r. (ESC/EASD 2019).

Bardzo wysokie ryzyko	chorzy z cukrzycą i rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub z innymi uszkodzeniami narządowymi (białkomocz, eGFD < 30 ml/min/1,73 m ² , przerost lewej komory serca lub retinopatia) lub 3 i więcej czynników ryzyka, tj. wiek, NT, dyslipidemia, palenie tytoniu, otyłość lub cukrzyca typu 1 wcześniej rozpoznana trwająca ≥20 lat.
Wysokie ryzyko	chorzy z cukrzycą trwającą > 10 lat bez powikłań i obecnym jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego
Umiarkowane ryzyko	młodzi chorzy (z cukrzycą typu 1 < 35 r.ż. lub z cukrzycą typu 2 < 50 r.ż.) trwającą < 10 lat, bez innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego

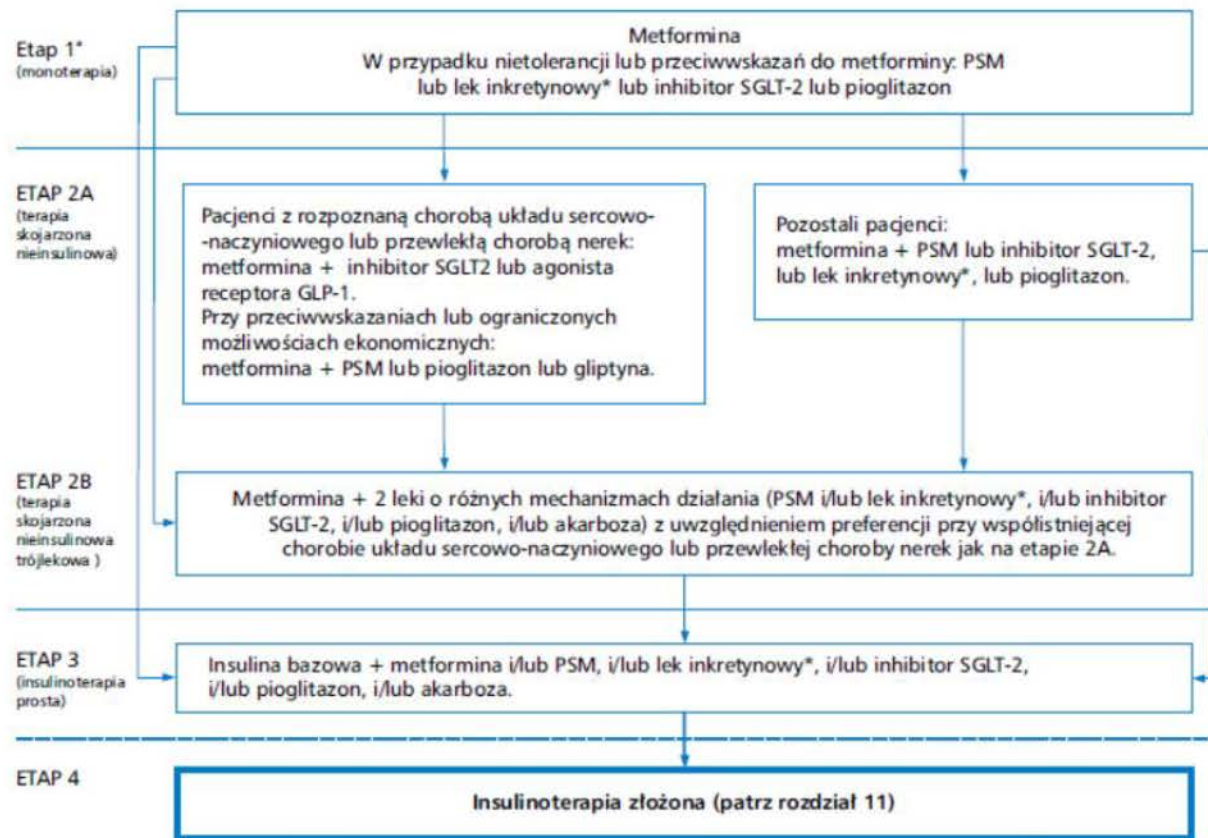
Zalecenia kliniczne PTD od 2019 roku a tym samym również dostępne zalecenia PTD z 2020 roku wyraźnie rozróżniają dwie ścieżki postępowania i wskazują odmienne leki do zastosowania w przypadku nieskuteczności metforminy w etapie 2A w zależności od **rozpoznanej choroby układu sercowo-naczyniowego lub przewlekłej choroby nerek**. Jest to istotna i przełomowa **zmiana paradygmatu leczenia** w porównaniu do zaleceń PTD z 2018 roku, gdzie na tym etapie choroby dotychczas nie było wskazywane takie rozróżnienie a pochodna sulfonilomocznika była rekomendowana na równi z inhibitorami kotransportera glukozy-sodowego (SGLT-2) i agonistami receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1). Dla porównania i zobrazowania tej zmiany poniżej grafy odpowiednio z 2018 roku i następnie z 2019/2020.

Ryc. 1. Zalecenia PTD 2018.



Rycina 10.1. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2. PSM — pochodna sulfonilomocznika, ^ana każdym etapie leczenia zalecana jest modyfikacja stylu życia, ^bw przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do metforminy, ^cagonista receptora GLP-1 lub gliptyna, ^distnieje możliwość kojarzenia z insuliną także innych — oprócz metforminy — leków przeciwcukrzycowych, zgodnie z ich rejestracją

Ryc. 2. Zalecenia PTD 2019 i 2020.



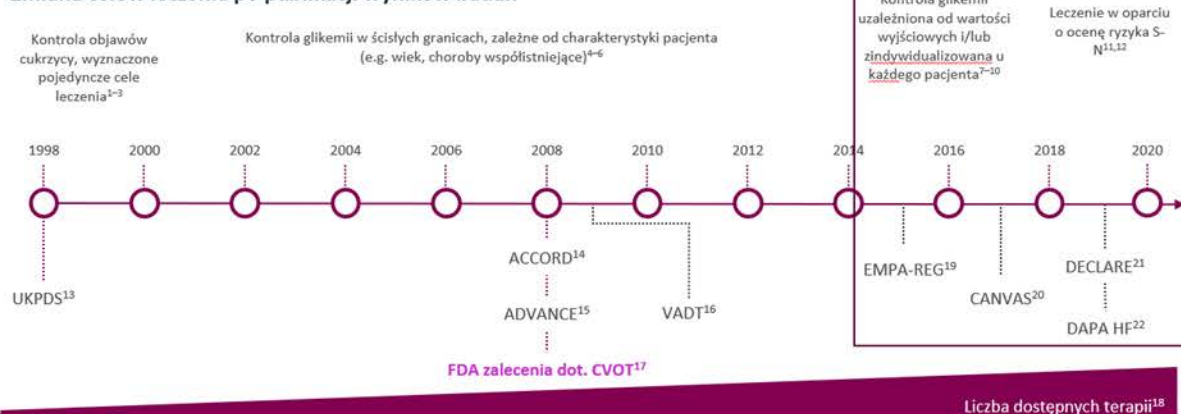
lek inkretynowy*, tj. gliptyna lub agonista receptora GLP-1; zastosowanie leków powinno być zgodne z ChPL

Rycina 10.1. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2. PSM — pochodna sulfonilomocznika. * na każdym etapie leczenia zalecana jest modyfikacja stylu życia

Tym samym wytyczne PTD od 2019 roku uwzględniają całkowity **przełom w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2**, który zadział się za sprawą znanych od wielu lat leków z grupy inhibitorów SGLT-2 (dapagliflozyna oceniana przez Agencję pierwszy raz w 2013 roku) i agonistów receptora GLP-1, dla których od końca 2015 roku były publikowane przełomowe wyniki badań typu CVOT (tj. z wynikami sercowo-naczyniowymi, ang. *cardiovascular outcomes*), czyli udowadniające ich działanie kardioprotekcyjne u pacjentów obciążonych kardiologicznie. Tymi badaniami były: EMPAREG OUTCOME (empagliflozyna) - wrzesień 2015, SUSTAIN (semaglutyd) - listopad 2016, CANVAS (kanagliflozyna) - sierpień 2017, DECLARE (dapagliflozyna) - listopad 2018, REWIND (dulaglutyd) - lipiec 2019.

Ryc. 3. Ewolucja zaleceń dotyczących leczenia cukrzycy typu 2 - zmiana celów leczenia po publikacji wyników badań (dane wewnętrzne Wnioskodawcy).

Zmiana celów leczenia po publikacji wyników badań



1. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1991;14(Suppl. 2):10-13; 2. Alberti KGMM, Gries FA. *Diabetic Med* 1988;5:275-281; 3. Meltzer S, et al. *Can Med Assoc J* 1998;159(Suppl. 8):51-529; 4. European Diabetes Policy Group. *Diabetic Med* 1999;16:716-730; 5. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl. 1):S12-S54; 6. Nathan DM, et al. *Diabetologia* 2009;52:17-30; 7. Garber AJ, et al. *Endocr Pract* 2013;19(Suppl. 2):1-48; 8. Inzucchi SE, et al. *Diabetes Care* 2015;38:140-149; 9. Harper W, et al. *Can J Diabetes* 2013;37:561-568; 10. Garber AJ, et al. *Endocr Pract* 2018;24:91-120; 11. Houlden RL, et al. *Can J Diabetes* 2018;42:51-55; 12. Davies M, et al. *Diabetologia* 2018 [Epub ahead of print]; 13. UKPDS Group. *Lancet* 1998;352:837-853; 14. Gerstein HC, et al. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559; 15. Patel A, et al. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572; 16. Duckworth W, et al. *N Engl J Med* 2009;360:129-139; 17. FDA. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071627.pdf> (Accessed November 2018); 18. Bailey AV, Day C. *Clin Pharmacist* 2018;10(4). DOI: 10.1211/CP.2018.20204351 [Epub]; 19. Zinman B, et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128; 20. Neal B, et al. *N Engl J Med* 2017;377:644-657; 21. *Vivott SD i wsp.* *N Engl J Med* 2019;380:347-357; 22. *McMurray J i wsp.* Prezentacja ustna podczas zjazdu ESC, Paryż, 2019

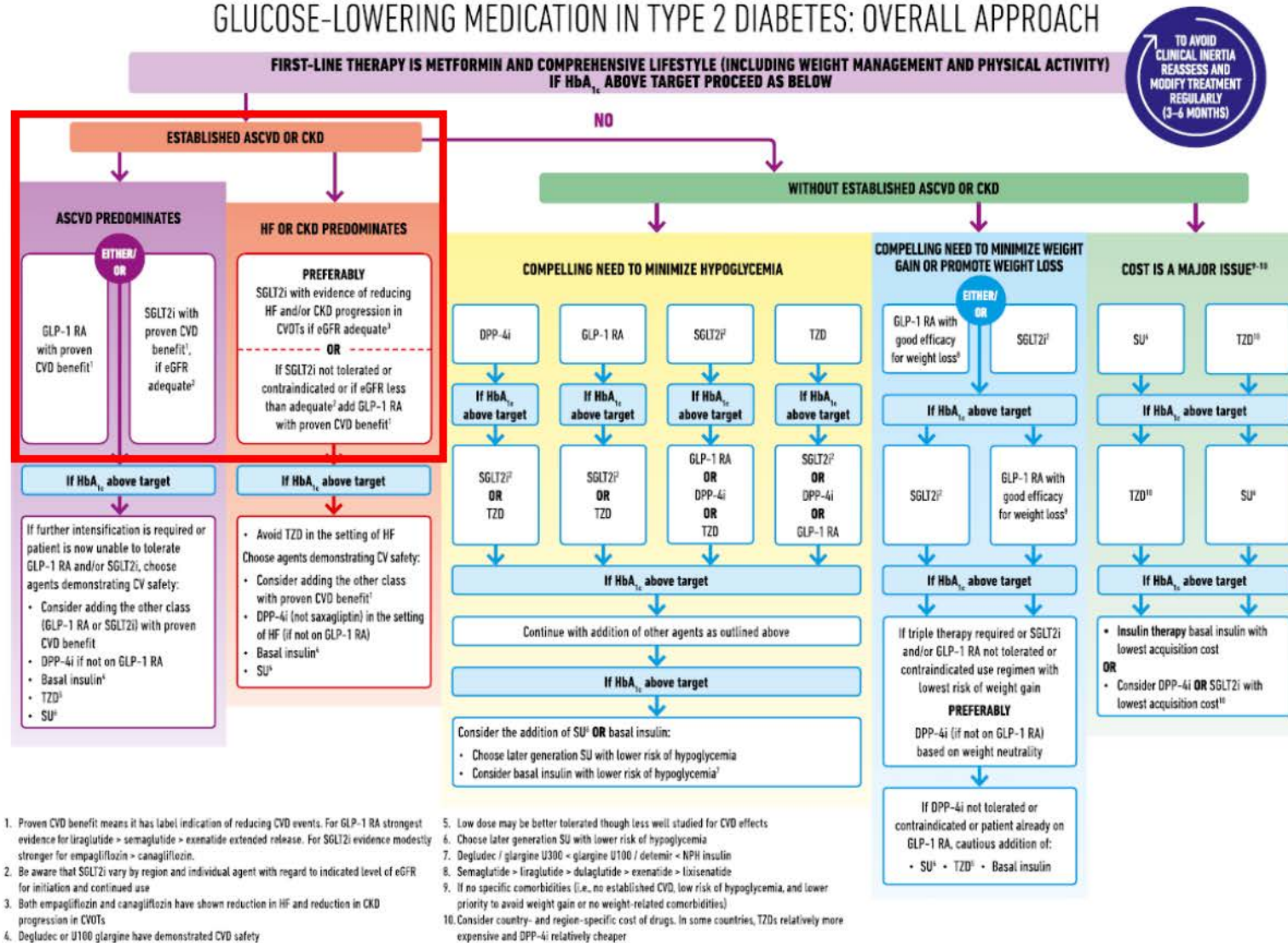
Te przełomowe wyniki badań dla inhibitorów SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1 spowodowały opublikowanie nowego konsensusu ADA i EASD w 2018 roku „*Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*”, w którym jeszcze wyraźniej niż w Zaleceniach PTD 2019/2020 widać, że **bezsprzecznie we wnioskowanym wskazaniu zalecane są inhibitory SGLT-2 lub agonści receptora GLP-1. Sulfonylomocznik jest rekomendowany w całkowicie odmiennym ramieniu, którego wskazanie wnioskowane nie dotyczy.**

Ponadto dostępna jest już aktualizacja konsensusu ADA i EASD z 2019 r. oraz wytyczne ADA 2020, zgodnie z którymi leki z grup inhibitorów SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1 powinny być stosowane po metforminie niezależnie od poziomu kontroli HbA_{1c} i też przy czynnikach wysokiego ryzyka a nie tylko udokumentowanej ASCVD (miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa, ang. *Atherosclerotic Cardiovascular Disease*), a także w przypadku niewydolności serca lub przewlekłej niewydolności nerek (ang. *chronic kidney disease*, CKD) a nie tylko CKD.

Co więcej, w przypadku braku kontroli glikemii u tych pacjentów mimo stosowania inhibitorów SGLT-2 lub agonistów receptora GLP-1 zalecane jest w pierwszej kolejności dodanie odpowiednio agonisty receptora GLP-1 lub inhibitora SGLT-2 a dopiero w przypadku przeciwwskazań SU lub insulinę.

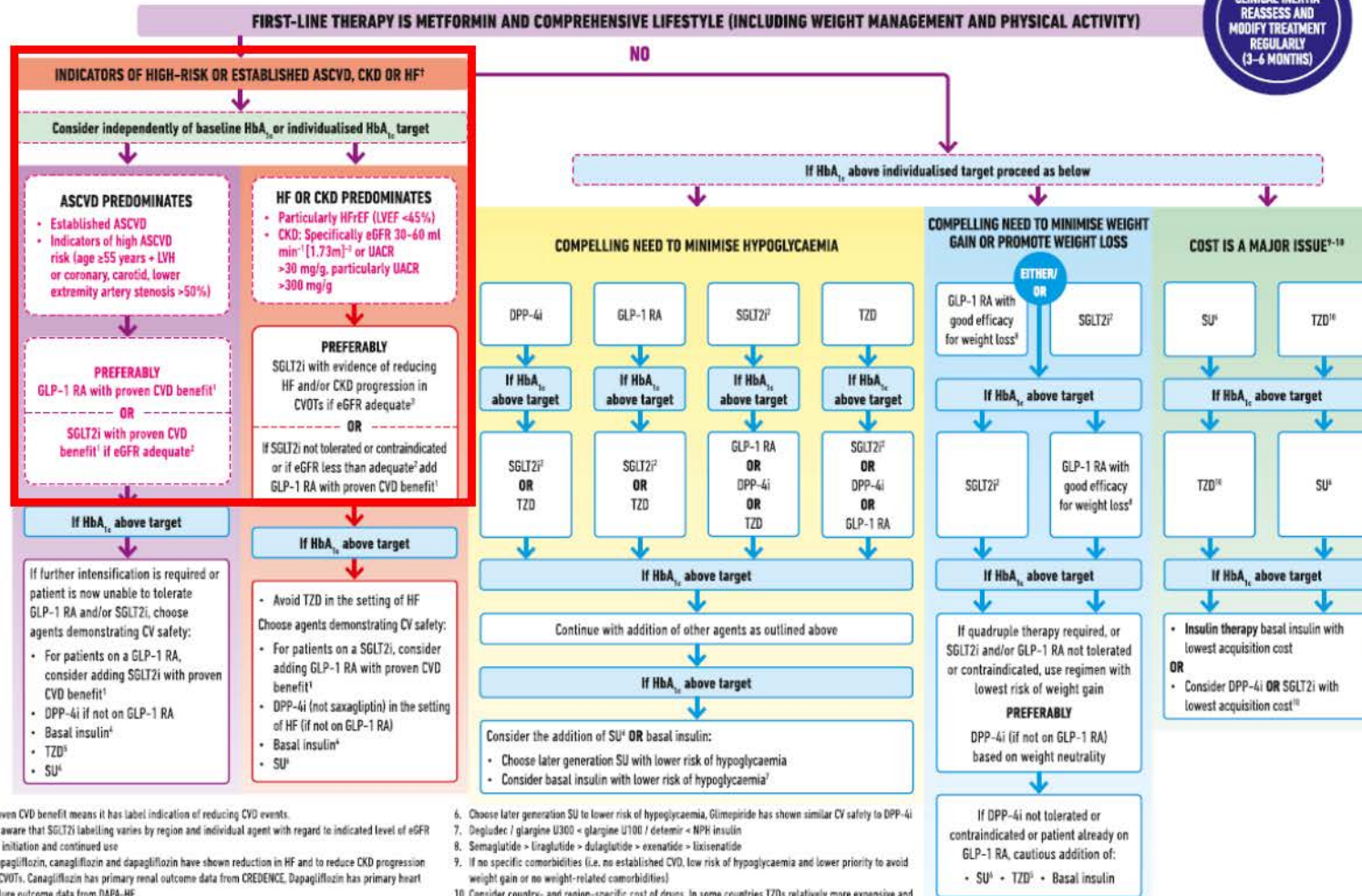
Ryc. 4. Konsensus ADA/EASD 2018.

GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH



Ryc. 5. Konsensus ADA/EASD aktualizacja 2019.

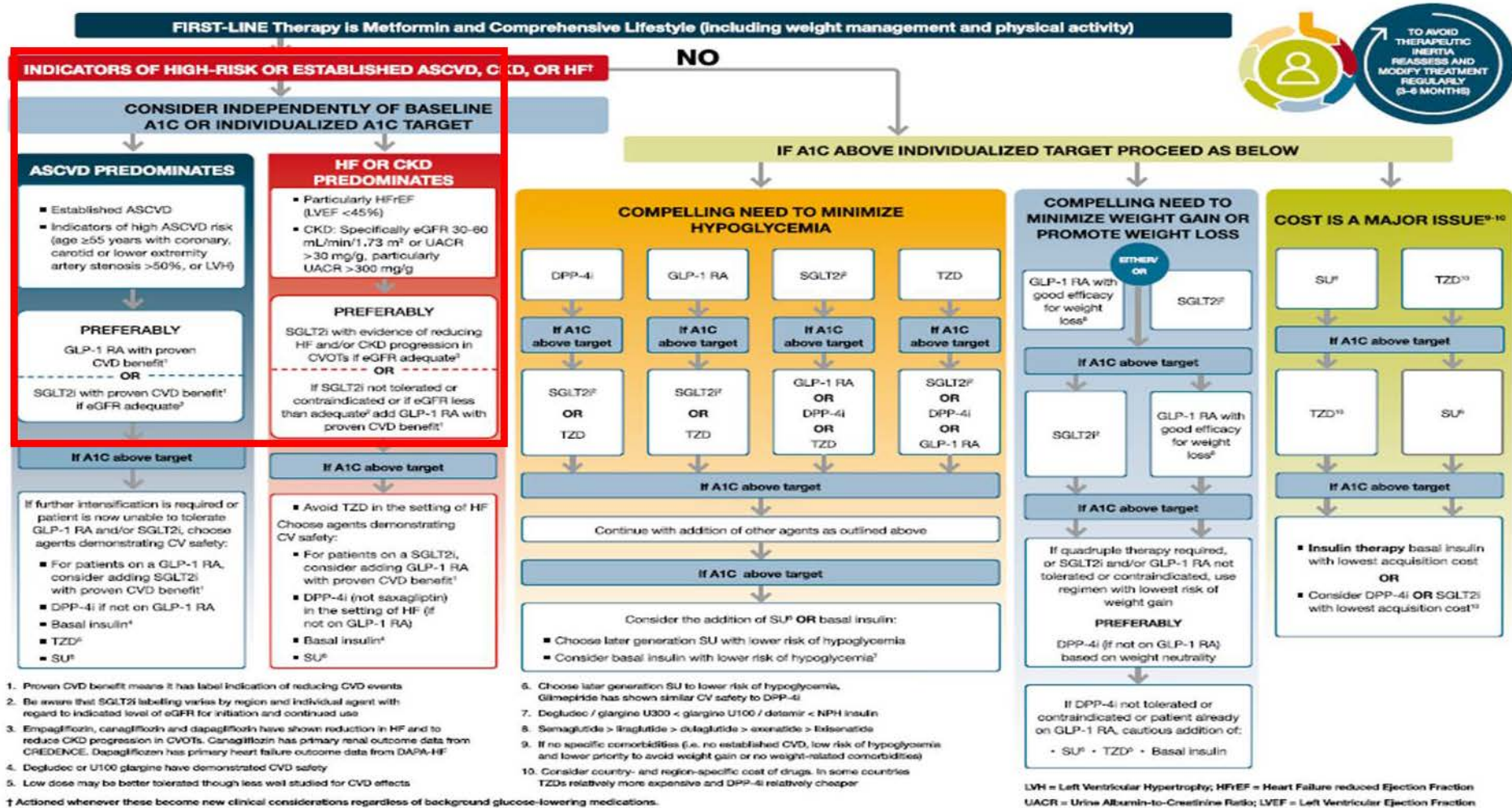
GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH



1. Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events.
 2. Be aware that SGLT2i labelling varies by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
 3. Empagliflozin, canagliflozin and dapagliflozin have shown reduction in HF and to reduce CKD progression in CVOTs. Canagliflozin has primary renal outcome data from CREDESCENCE. Dapagliflozin has primary heart failure outcome data from DAPA-HF
 4. Degludec and U100 glargine have demonstrated CVD safety
 5. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects
 † Actioned whenever these become new clinical considerations regardless of background glucose-lowering medications. Updates to the 2018 consensus report are indicated in magenta text

LVH = Left Ventricular Hypertrophy; HF rEF = Heart Failure reduced Ejection Fraction
 UACR = Urine Albumin-to-Creatinine Ratio; LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction

Ryc. 6. Terapia przeciwhiperglykemiczna w cukrzycy typu 2 zgodnie z wytycznymi ADA 2020.



Wymienione przez analityków AOTMiT grupy leków są więc wymieniane w zaleceniach klinicznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, jednakże wskazane jest w tym miejscu w wytycznych, że „**wybór leku na tym etapie powinien uwzględniać schorzenia towarzyszące, w pierwszym rzędzie zdiagnozowaną chorobę układu sercowo-naczyniowego oraz przewlekłą chorobę nerek, a także współistnienie otyłości**, ryzyko hipoglikemii oraz możliwości finansowe pacjenta (nie płatnika). U pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego powinno się rozważyć w pierwszej kolejności zastosowanie preparatów o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe” (PTD 2020) i takiej populacji dotyczy wnioskowane wskazanie, gdzie kryterium zawężającym jest bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe rozumiane jako:

- 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
- 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
- 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

Należy zauważyć, że spośród potencjalnych wymienionych powyżej przez Agencję opcji leczniczych, autorzy wytycznych PTD z 2020 r. wskazują, że u pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego **powinno się rozważyć w pierwszej kolejności zastosowanie preparatów o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe (agoniści GLP-1, inhibitory SGLT-2)**. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, obejmującą spadek filtracji kłębuszkowej i/lub zwiększoną utratę białek w moczu, należy preferować wybór leków z obu tych grup, w pierwszym rzędzie flozyn, o ile nie ma przeciwwskazań do ich stosowania, w następnej kolejności agonistów receptora GLP-1, ze względu na wykazane działanie nefroprotektoryjne obu tych klas leków. Inhibitory SGLT-2 są też preferowane przy współistniejącej niewydolności serca. Także w przypadku współistnienia otyłości wskazane jest preferowanie leków z grupy agonistów receptora GLP-1 lub inhibitorów SGLT-2. Przy dużym ryzyku hipoglikemii należy rozważyć te same grupy leków oraz inhibitor DPP-4 lub agonistę PPAR-gamma (PTD 2020), **jednakże leki z grupy inhibitorów DPP-4 i agonistów PPAR-gamma nie są refundowane w Polsce. Wytyczne nie wskazują na sulfonilomocznik jako lek rekomendowany w tych grupach chorych. Jest on inicjowany obecnie u chorych, których opisuje przedmiotowe wskazanie tylko w pojedynczych przypadkach ze względów ekonomicznych lub w przypadku przeciwwskazań do inhibitorów SGLT-2 lub agonistów receptora GLP-1.**

Tab. 2. Rekomendowane grupy leków we wnioskowanym wskazaniu w odniesieniu do części kardiologicznej wskazania.

Rekomendacje PTD 2020 - wskazanie i rekomendowane grupy leków		Wnioskowane wskazanie
choroba układu sercowo-naczyniowego z przewlekłą chorobą nerek, obejmującą spadek filtracji kłębuszkowej i/lub zwiększoną utratę białek w moczu, przy współistniejącej niewydolności serca	inhibitory SGLT-2, agonści GLP1 inhibitory SGLT-2 (jako pierwsze), agonści GLP1	potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię
w przypadku współistnienia otyłości	inhibitory SGLT-2, agonści GLP1	potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa , lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet; dyslipidemia; nadciśnienie tętnicze; palenie tytoniu; otyłość

W związku z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym¹ w analizie jako właściwe pod względem klinicznym opcje alternatywne dla dapagliflozyny w tej grupie chorych przyjęto zatem inhibitory SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1 (porównanie wnioskowanego wskazania z rekomendacjami PTD 2019 patrz tabela powyżej). W związku z tym, że kanagliflozyna i empagliflozyna (inhibitory SGLT-2) są refundowane w tym samym wskazaniu, w którym jest już refundowana dapagliflozyna (zawężonym w odniesieniu do wnioskowanego), a dulaglutyd i semaglutyd (agonści receptora GLP-1) refundowane są we wskazaniu stanowiącym jednocześnie szczególny przypadek obecnego wskazania refundacyjnego dla flozyn, zarówno agonści receptora GLP-1, jak i inhibitory SGLT-2 nie stanowią komparatora dla dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu. **Nie ma więc obecnie alternatywy dla dapagliflozyny u chorych z cukrzycą typu 2 ze wskazaniami kardiologicznymi.**

W przypadku refundacji, dapagliflozyna będzie dodawana (terapia *add-on*) do aktualnej terapii, a nie będzie zastępowała istniejącej. Może to mieć miejsc na każdym etapie leczenia u dedykowanej grupy chorych z obciążeniami kardiologicznymi, stąd klasyczna sekwencyjność terapii (np. drugi lek dodany, trzeci lek dodany), może w tym przypadku nie mieć zasadniczego znaczenia dla procesu terapeutycznego.

¹ Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: **białkomocz** lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet; dyslipidemia; nadciśnienie tętnicze; palenie tytoniu; otyłość.

Zgodnie z treścią europejskich wytycznych *European Society of Cardiology* (ESC) i *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) z 2019 r. (ESC/EASD 2019), w myśl których, inhibitory SGLT2 (w tym dapagliflozyna) jako klasa leków są rekomendowane u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym **na każdym etapie leczenia cukrzycy**. Leki z grupy inhibitorów SGLT-2 zalecane są nawet przed metforminą u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym jednak ze względów kosztowych ten etap leczenia nie jest uwzględniony we wniosku refundacyjnym.

Ryc. 7. Wytyczne ESC/EASD 2019.

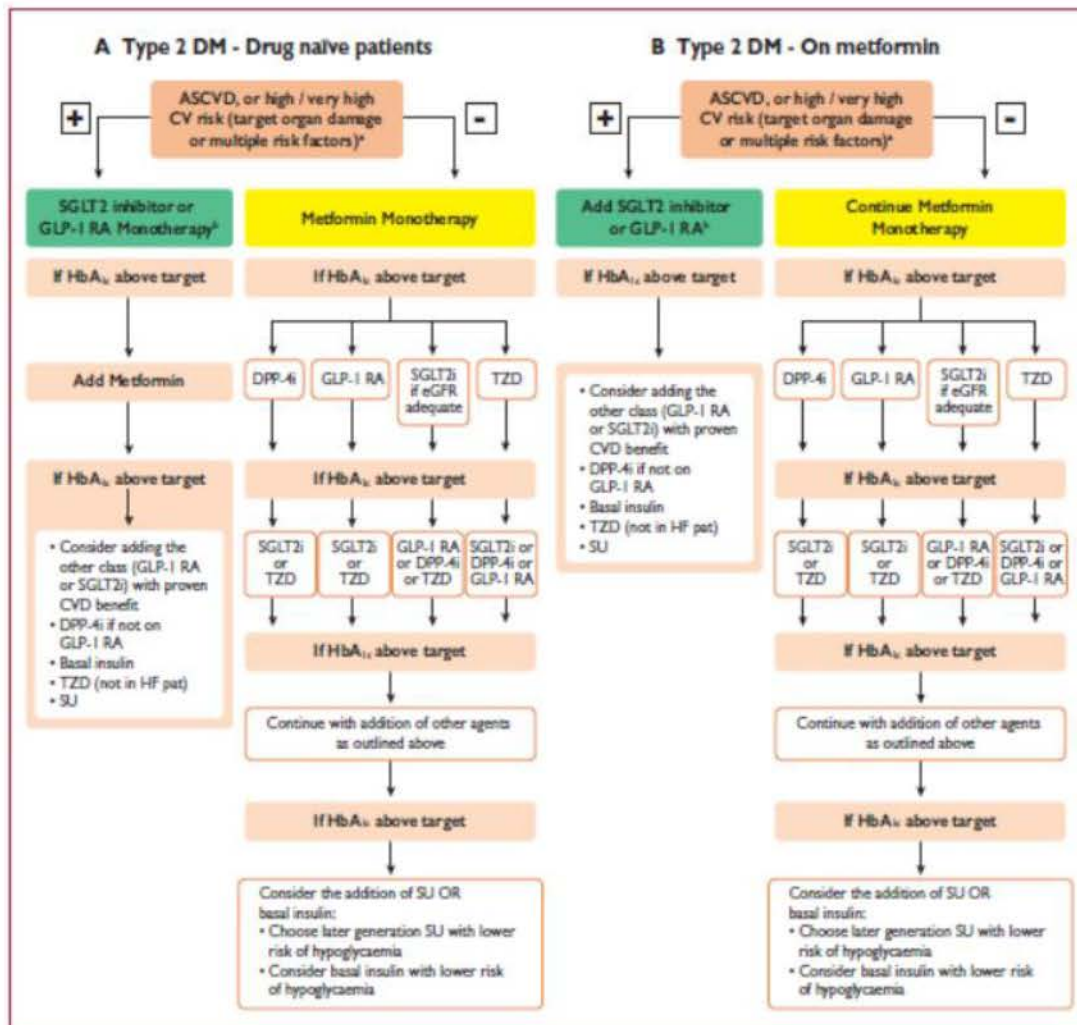


Figure 3 Treatment algorithm in patients with type 2 diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease, or high/very high CV risk Treatment algorithms for (A) drug-naïve and (B) metformin-treated patients with diabetes mellitus. ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus; DPP4i = dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; eGFR = estimated glomerular filtration rate; GLP1-RA = glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HbA1c = haemoglobin A1c; HF = heart failure; SGLT2i = sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor; SU = sulphonylureas; T2DM = type 2 diabetes mellitus; TZD = thiazolidinedione. *See Table 7. †Use drugs with proven CVD benefit.

W związku z powyższym, uwzględniając wytyczne praktyki klinicznej, obecną praktykę kliniczną i status finansowania ze środków publicznych poszczególnych substancji czynnych stosowanych w cukrzycy typu 2, **komparatorem dla dapagliflozyny we wnioskowanej populacji w warunkach polskich, bez względu na etap leczenia (tj. w terapii podwójnej, np. z metforminą lub insuliną i terapii potrójnej), jest placebo, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowego leczenia.**

Dotychczas dostępne terapie (oprócz inhibitorów SGLT-2) nie mają udowodnionego działania kardioprotekcyjnego ani nefroprotekcijnego w oparciu o duże badania kliniczne i w myśl rekomendacji klinicznych, u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym powinny być stosowane dopiero w kolejnych liniach leczenia (w przypadku braku kontroli cukrzycy, pomimo stosowania inhibitora SGLT-2).

Brak innej alternatywnej refundowanej opcji leczenia nakierowanej na chorych z dużym ryzykiem lub chorobą sercowo-naczyniową, którą dapagliflozyna mogłaby by zastąpić w praktyce klinicznej oznacza, że najbardziej odpowiednim komparatorem dla dapagliflozyny jest kontynuacja dotychczasowego leczenia (formalnie placebo).

Powyższe potwierdza opinia prof. dr hab. n. med. Leszka Czupryniaka, specjalisty chorób wewnętrznych i diabetologii, kierownika Kliniki Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, przytoczona poniżej.

Ryc. 8. Opinia prof. Leszka Czupryniaka nt. miejsca inhibitorów SGLT-2 i pochodnych sulfonilomocznika we współczesnej terapii cukrzycy typu 2



UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO
Centralny Szpital Kliniczny
Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych

Warszawa, 25.08.2020 r.

OPINIA
nt. miejsca inhibitorów SGLT-2 i pochodnych sulfonilomocznika
we współczesnej terapii cukrzycy typu 2

Zgodnie z Zaleceniami PTD od 2019^{1,2} roku w przypadku nieskuteczności metforminy u pacjentów z cukrzycą typu 2 rozróżniamy dwie ścieżki postępowania:

- 1) gdy u pacjenta rozpoznano chorobę sercowo-naczyniową lub przewlekłą chorobą nerek zalecane i stosowane są leki z grupy inhibitorów SGLT-2 lub agonistów receptora GLP-1. W pojedynczych przypadkach – na co też pozwalają Zalecenia – przy przeciwwskazaniach lub ograniczonych możliwościach ekonomicznych możliwa jest intensyfikacja leczenia za pomocą pochodnych sulfonilomocznika, pioglitazonu lub gliptyny dodanych do terapii metforminą.
- 2) u pacjentów nie obciążonych chorobami sercowo-naczyniowymi lub przewlekłą chorobą nerek w przypadku konieczności intensyfikacji leczenia jako dodatek do metforminy zalecane są na równi pochodne sulfonilomocznika, inhibitory SGLT-2, leki inkretynowe lub pioglitazon.

Tak jak opisują Zalecenia PTD wygląda obecna praktyka kliniczna w Polsce. Pierwsza ścieżka postępowania charakteryzuje wskazanie, które jest oceniane obecnie przez AOTMiT³:

„Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowonaczyniowym rozumianym jako:

- 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
- 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
- 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:
 - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet,
 - dyslipidemia,
 - nadciśnienie tętnicze,
 - palenie tytoniu,
 - otyłość.”

¹ Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2019. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabetologia Praktyczna 2019, tom 5, nr 1. https://cukrzyca.info.pl/zalecenia_kliniczne

² Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2020. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabetologia Praktyczna 2020, tom 6, nr 1. https://cukrzyca.info.pl/zalecenia_kliniczne

³ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6659-68-2020-zlc>

ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
NIP: 526-00-02-529, REGON: 000288975
KRS: 0000073036
tel. 22 599 25 83
fax 22 599 25 82
e-mail: kdw.csk@uckwum.pl
www.uckwum.pl

Należy tu ponadto podkreślić, iż w wytycznych międzynarodowych leki z grupy inhibitorów SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1 zajmują jeszcze silniejszą pozycję:

- Wg stanowiska ADA i EASD z 2018 r., aktualizowanego w roku 2019⁴, **inhibitory SGLT-2 i agoniści receptora GLP-1 powinny być stosowane po metforminie niezależnie od poziomu HbA_{1c} u pacjentów z udokumentowaną ASCVD (miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa, ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*), w przypadku występowania wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, rozpoznanej niewydolności serca lub przewlekłej niewydolności nerek (ang. *chronic kidney disease*, CKD). W przypadku złej kontroli glikemii u tych pacjentów mimo stosowania metforminy i któregoś z tych leków w pierwszej kolejności rekomenduje się dodanie drugiego leku (aby uzyskać połączenie metformina + inhibitor SGLT2 + agonista receptora GLP-1) a dopiero w przypadku przeciwwskazań SU lub insulinę.**
- Wg *European Society of Cardiology* (ESC) i *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) z 2019 r. (ESC/EASD 2019)⁵, inhibitory SGLT2 rekomendowane są u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym **na każdym etapie leczenia cukrzycy typu 2**, a przy inicjacji leczenia cukrzycy typu 2 nawet przed zastosowaniem metforminy.

Od 2015 roku, tj. od czasu gdy nastąpiło ogłoszenie wyników badania EMPA-REG OUTCOME⁶, w którym wykazano, że zastosowanie inhibitorów SGLT-2 wiąże się ze znamiennej statystycznie redukcją zgonów z przyczyn kardiologicznych i redukcją ryzyka wystąpienia zawałów serca i udarów mózgu niezakończonych zgonem zmieniły się istotnie zalecenia dotyczące leczenia chorych na cukrzycę. Przesłanie płynące z badania EMPA-REG OUTCOME zostało potwierdzone i wzmocnione przez wyniki badań CANVAS (2017)⁷ i DECLARE (2018)⁸, gdy okazało się, że również korzystne działanie inhibitorów SGLT-2 dotyczy całego spektrum, pacjentów z cukrzycą typu 2 – od osób z czynnikami ryzyka wystąpienia powikłań naczyniowych do pacjentów z już rozpoznaną chorobą układu krążenia czy niewydolnością nerek.

Podstawową przyczyną opisanej zmiany jest fakt, że stosowanie inhibitorów SGLT-2 oprócz obniżania stężenia glukozy we krwi (podobnie jak robią to pochodne sulfonilocznika, oczywiście w zupełnie innym mechanizmie) prowadzi do spektakularnego zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego, co bezpośrednio przekłada się na dłuższe życie i rzadsze występowanie tak poważnych powikłań jak zawał czy niewydolność serca lub udar mózgu. Inhibitory SGLT-2 ponadto nie są w stanie wywoływać hipoglikemii, zjawiska obecnie szczególnie silnie unikane przez chorych i lekarzy ze względu na jego jednoznacznie niekorzystny wpływ stan naczyń krwionośnych, uszkodzanych równoległe w przebiegu hiperglikemii. Obecnie w zasadzie uważa się, że nieoferowanie choremu leczenia z

⁴ Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A i wsp. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2020; 63: 221–228. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05039-w>

⁵ Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V i wsp. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal* 2020; 41: 255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>

⁶ Zinman B, Wanner Ch, Lachin JM i wsp. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373:2117–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>

⁷ Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW i wsp. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>

⁸ Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP i wsp. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>

zastosowaniem inhibitorów SGLT-2 jest nieetyczne; powinien on być co najmniej poinformowany, że istnieje taka korzystna opcja terapeutyczna.

Inhibitory SGLT-2 są lekami zalecanymi do stosowania niemal od początku cukrzycy (nie prowadzą do hipoglikemii, ułatwiają redukcję masy ciała) do dużo bardziej zaawansowanych jej stadiów (pacjenci z chorobą niedokrwienną serca, po zawale serca, po udarze mózgu, z niewydolnością nerek).

Zachodząca w zasadach leczenia cukrzycy typu 2 zmiana jest ze wszech miar korzystna. Inhibitory SGLT-2 bowiem nie tylko zmniejszają ryzyko sercowo-naczyniowe, o czym wspomniano powyżej, ale również obniżając częstość przyjęć do szpitala z powodu zaostrzenia niewydolności serca zwiększają szanse przeżycia pacjentów ze współistniejącą niewydolnością serca.⁹ Ponadto ta grupa leków zapobiega wystąpieniu i nasilaniu się przewlekłej choroby nerek, zmniejsza nasilenie stłuszczeniowej choroby wątroby, redukuje masę ciała, a także o 40-50% zmniejsza konieczność wprowadzenia insulinoterapii. Jako lekarze opiekujący się osobami z cukrzycą nie widzimy najmniejszego powodu, aby odmawiać im korzystania z dobrodziejstwa tej grupy leków. Warto podkreślić, że w niektórych krajach pochodne sulfonilomocznika w ogóle zarzucono (np. w Danii, Finlandii, Grecji, Portugalii) na rzecz inhibitorów DPP-4 (wcześniej) i inhibitorów SGLT-2 (obecnie). W roku 2020 opublikowane zostało stanowisko ekspertów w sprawie zasadności stosowania pochodnych sulfonilomocznika¹⁰, gdzie jednoznacznie wskazano ich miejsce w terapii pacjentów z cukrzycą typu 2. Głównym uzasadnieniem do stosowania tej grupy leków jest brak możliwości ekonomicznych pacjentów do stosowania rekomendowanych grup leków, posiadających właściwości kardioprotekcyjne.

Inhibitory SGLT-2 są dostępne w UE od listopada 2012 r. i to prawie 10-letnie doświadczenie pozwala też stwierdzić, że są to leki o bardzo wysokim profilu bezpieczeństwa (główny objaw niepożądany – grzybicze zakażenie narządów płciowych – występuje u 3-4% leczonych tymi lekami) i bardzo dobrze akceptowane przez chorych. Pochodne sulfonilomocznika, będące na rynku od końca lat 50. ub. wieku, nie charakteryzują choćby ułamkiem tych możliwości terapeutycznych w porównaniu do inhibitorów SGLT-2, ponadto skuteczność pochodnych sulfonilomocznika wyraźnie maleje po kilku latach stosowania, co nie ma miejsca w przypadku inhibitorów SGLT-2. Nie powinno zatem dziwić, że te ostatnie w minionych 2-3 latach stały się kamieniem węgielnym każdej skutecznej terapii przeciwcukrzycowej.


dr hab. n. med. Leszek Czupryniak
specjalista chorób wewnętrznych
i diabetologii
2176677

⁹ McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE i wsp. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995-2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>

¹⁰ Consoli, A, Czupryniak, L, Duarte, R, et al. Positioning sulphonylureas in a modern treatment algorithm for patients with type 2 diabetes: Expert opinion from a European consensus panel. *Diabetes Obes Metab.* 2020; 1– 9. <https://doi.org/10.1111/dom.14102>

Potwierdzeniem zmiany paradygmatu leczenia w cukrzycy typu 2 i rezygnacji ze stosowania pochodnych sulfonilomocznika u pacjentów obciążonych kardiologicznie i wymagających intensyfikacji leczenia jest istotne zmniejszenie sprzedaży tej grupy leków w ostatnich

latach oraz istotne zmniejszenie refundacji tej grupy leków obserwowane od 2019 roku (tj. w momencie publikacji wytycznych klinicznych PTD, które marginalizują ich stosowanie, patrz Uwaga nr 1).

Aby zanalizować, co w zamian SU ordynują lekarze diabetolodzy posłużono się danymi IMS, które zawierają dane sprzedażowe dla całego rynku, tj. leków refundowanych i nierefundowanych.

Dane sprzedażowe IMS przedstawione w poniższej tabeli wskazują jednoznacznie na spadek zużycia pochodnych sulfonilomocznika na rzecz wzrostu sprzedaży nowszych leków, głównie pełnopłatnych² inhibitorów SGLT-2 od 2016 roku, czyli od czasu pierwszej publikacji na temat wyników sercowo-naczyniowych (ang. *cardiovascular outcomes*, CVOT) dla inhibitora SGLT-2³. Jest to dowód na to, że praktyka kliniczna lekarzy diabetologów w Polsce zmieniła się i nowym pacjentom z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym ordynują leki pełnopłatne a pozostałym wciąż SU.

Tab. 3. Sprzedaż dziennych terapii leków stosowanych w leczeniu cukrzycy w Polsce według danych IMS (dane wewnętrzne Wnioskodawcy).

Lata	2016 vs 2015	2017 vs 2016	2018 vs 2017	2019 vs 2018
NIADs	+32 681 143	+22 331 841	+33 920 625	+49 526 701
METFORMINA	+28 935 889	+24 600 726	+31 229 210	+40 699 862
SU	-2 850 094	-8 476 206	-1 909 410	-379 587
SGLT-2	+1 731 015	+3 079 326	+2 961 271	+6 193 493
DPP-4	+4 429 850	+3 381 656	+1 844 358	+1 899 282
GLP-1	+350 590	+83 287	+19 598	+1 436 974
Inne OADs	+83 893	-336 948	-224 402	-323 323

NIADs - nie insulinowe leki przeciwcukrzycowe (ang. *Noninsulin Antidiabetic Drugs*); OADs - doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. *oral antidiabetic drugs*).

W 2019 roku obserwowano 10% spadek liczby zrefundowanych opakowań pochodnych sulfonilomocznika w odniesieniu do 2018 roku (dane ze sprawozdań NFZ za lata 2016-2019 zebrano w poniższej tabeli; Uchwała Nr 6/2020/III, Uchwała Nr 3/2019/III, Uchwała Nr 2/2018/III, Uchwała nr 4/2017/III), przy średnio 3% rocznym wzroście liczby chorych na cukrzycę. Tym samym pomimo oczekiwanego proporcjonalnego wzrostu zużycia leków obserwowano ich znaczne zmniejszenie. Raportowane zmniejszenie zużycia wynika z braku rozpoczęcia terapii pochodną sulfonilomocznika u nowych pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wskazuje to na dostosowywanie praktyki klinicznej do rekomendacji klinicznych.

² termin wejścia w życie decyzji refundacyjnej dla refundacja inhibitorów SGLT-2 to 01.11.2019 r.

³ 2015 wrzesień - EMPAREG OUTCOME, 2016 listopad - SUSTAIN, 2017 sierpień - CANVAS, 2018 listopad - DECLARE, 2018 - nowe wytyczne ADA/EASD, 2019 - nowe wytyczne PTD, lipiec 2019 - REWIND, 2019 - nowe wytyczne ESC/EAD

Tab. 4. Liczba zrefundowanych opakowań pochodnych sulfonilomocznika, metforminy i insuliny (oraz zmiana % w odniesieniu do poprzedniego roku) według sprawozdań NFZ za lata 2016-2019 (Uchwała Nr 6/2020/III, Uchwała Nr 3/2019/III, Uchwała Nr 2/2018/III, Uchwała nr 4/2017/III).

Lata	SU	MET	INS
2016	7 819 142	19 124 090	6 464 162
2017	7 815 963 (0,0%)	19 870 419 (3,9%)	6 570 218 (1,6%)
2018	7 845 084 (0,4%)	20 513 231 (3,2%)	6 497 826 (-1,1%)
2019	7 054 863 (-10,1%)	23 382 175 (14,0%)	6 420 186 (-1,2%)

2 Uwaga nr 2

Wnioskodawca nie przedstawił badania RCT dowodzącego wyższości wnioskowanej technologii nad innymi, refundowanymi schematami dwulekowymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy. Zachodzą zatem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, jednak analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji urzędowej cena zbytu leku w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (§ 5. ust.6 pkt 1-3 Rozporządzenia)..

Komparatorem dla dapagliflozyny jest kontynuacja dotychczasowego leczenia (formalnie placebo) - patrz uzasadnienie przedstawione w odpowiedzi na uwagę nr 1. Przewagę dapagliflozyny w dodaniu do dotychczasowego leczenia w bezpośrednim porównaniu z kontynuacją dotychczasowego leczenia wykazano w badaniu DECLARE-TIMI 58 na twardych punktach końcowych, które włączono do Analizy klinicznej. Tym samym nie zachodzą żadne okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Zgodnie z wytycznymi PTD 2020 „u pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego powinno się rozważyć w pierwszej kolejności zastosowanie preparatów o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe” – **agoniści GLP1, inhibitory SGLT-2** (PTD 2019). U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, obejmującą spadek filtracji kłębuszkowej i/lub zwiększoną utratę białek w moczu, należy preferować wybór leków z obu tych grup, w pierwszym rzędzie flozyn, o ile nie ma przeciwwskazań do ich stosowania, w następnej kolejności agonistów receptora GLP-1, ze względu na wykazane działanie nefroprotektoryjne obu tych klas leków. Inhibitory SGLT-2 są też preferowane przy współistniejącej niewydolności serca. Także w przypadku współistnienia otyłości wskazane jest preferowanie leków z grupy agonistów receptora GLP-1 lub inhibitorów SGLT-2. Przy dużym ryzyku hipoglikemii należy rozważyć te same grupy leków oraz inhibitor DPP-4 lub agonistę PPAR-gamma (PTD 2019), **jednakże leki z grupy inhibitorów DPP-4 i agonistów PPAR-gamma nie są refundowane w Polsce.**

Wytyczne nie wskazują sulfonilomocznika w tych grupach chorych. Jest on stosowany obecnie tylko w pojedynczych przypadkach u tych chorych ze względów ekonomicznych lub w przypadku przeciwwskazań do inhibitorów SGLT-2 lub agonistów receptora GLP-1, nie wnosząc korzyści kardiologicznych. **Nie jest to zatem odpowiedni lek dla chorych ze wskazaniami kardiologicznymi.**

Ponadto należy podkreślić, że w ogólnej populacji chorych z cukrzycą typu 2 (bez ograniczeń kardiologicznych) niewystarczającą kontrolowaną na metforminie, długofalowe (4-letnie) wyniki bezpośredniego porównania dapagliflozyny z pochodną sulfonilomocznika jako terapii dodanych do metforminy, wskazują na istotną statystycznie przewagę dapagliflozyny w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika, zarówno w odniesieniu do parametrów diabetologicznych (HbA_{1c}, masa ciała) jak i kardiologicznych (skurczowe ciśnienie tętnicze, SBP) – patrz tabela poniżej (Del Prato 2015). Podobny odsetek pacjentów w grupach otrzymujących dapagliflozynę i sulfonilomocznik doświadczył przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego (87,7% vs 87,0%) lub poważnego zdarzenia niepożądanego (18,5%

vs 19,9%), podczas gdy odsetek pacjentów ze zdarzeniami hipoglikemii był mniejszy w grupie dapagliflozyny niż w grupie sulfonilomocznika (5,4% vs 51,5% w 208 tygodniu; Del Prato 2015).

Wykazana przewaga pod kątem skuteczności (większa redukcja HbA_{1c}, większa redukcja masy ciała, większa redukcja skurczonego ciśnienia krwi) oraz bezpieczeństwa (mniej epizodów hipoglikemii), jednoznacznie wskazują na wyższość dapagliflozyny względem pochodnej sulfonilomocznika. Zatem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy również w tym teoretycznym przypadku nie zachodzą.

Tab. 5. Wyniki porównania dapagliflozyny z pochodną sulfonilomocznika jako terapii dodanych do metforminy u chorych z cukrzycą typu 2 niewystarczającą kontrolowaną na metforminie (Del Prato 2015).

Parametr	DAPA vs SU - MD [95%CI]
HbA _{1c} , %	-0,30 [-0,51; -0,09]
masa ciała, kg	-4,38 [-5,31; -3,46]
SBP, mmHg	-3,67 [-5,92; -1,41]

95%CI - 95% przedział ufności; DAPA - dapagliflozyna; MD - średnia różnica; SU - pochodna sulfonilomocznika.

Potwierdzeniem zmiany praktyki klinicznej również w Polsce może być opublikowane w czerwcu obecnego roku europejskie stanowisko eksperckie (drugim autorem publikacji jest prof. Leszek Czupryniak z Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego) na temat pozycjonowania pochodnych sulfonilomocznika w nowoczesnym algorytmie leczenia chorych. Zgodnie z wydanym stanowiskiem w związku z tym, że inhibitory SGLT-2 i agoniści receptora GLP-1 są związane z niskim ryzykiem hipoglikemii, sprzyjają utracie wagi i wywierają pozytywny wpływ na naczyniowe, sercowe i nerkowe punkty końcowe, **stosowanie SU zamiast tych leków może pozbawić pacjentów kluczowych korzyści i potencjalnie ważnych korzyści sercowo-nerkowych.** U osób ze stwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową lub z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, inhibitory SGLT-2 i / lub agonistów receptora GLP-1 należy stosować w ramach leczenia cukrzycy, jeśli nie ma przeciwwskazań (Consoli 2020).

3 Uwaga nr 3

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). W ramach wyszukiwania analitycy Agencji odnaleźli dwie publikacje (w tym jedna opublikowana przed datą wyszukiwania wskazaną w analizie klinicznej), które w ocenie Agencji powinny zostać włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy:

- Cahn A. i wsp., *Efficacy and Safety of Dapagliflozin in the Elderly: Analysis From the DECLARE-TIMI 58 Study*, *Diabetes Care* 2020 Feb;43(2):468-475.
- Cahn A. i wsp., *Safety of dapagliflozin in a broad population of patients with type 2 diabetes: Analyses from the DECLARE-TIMI 58 study*, *Diabetes Obes Metab.* 2020;22:1357-1368.

Wymienione publikacje dotyczą badania DECLARE-TIMI 58 – zaktualizowana tabela badań włączonych poniżej.

Tab. 6. Spis badań włączonych do analizy.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania randomizowane (1 badanie - 10 publikacji + 11 abstraktów)		
1	DECLARE TIMI-58	<ol style="list-style-type: none"> 1) Publikacja pełnotekstowa (główna): Wiviott SD., Raz I, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes" <i>N Engl J Med</i> 2019;380(4) 347-57. 2) Publikacja pełnotekstowa (projekt badania): Wiviott SD, Raz I, et al. The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Trial. <i>American Heart Journal</i> 2018;200:83-9. 3) Publikacja pełnotekstowa (charakterystyka początkowa): Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP, et al. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 2018 20:5 (1102-1110). 4) Publikacja pełnotekstowa (wyniki nerkowe): Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. <i>The Lancet Diabetes and Endocrinology</i> 2019 7:8 (606-617). 5) Publikacja pełnotekstowa (subpopulacja z MI): Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction: Subanalysis From the DECLARE-TIMI 58 Trial. <i>Circulation</i> 2019 139:22 (2516-2527). 6) Publikacja pełnotekstowa (ocena bezpieczeństwa): Cahn A. i wsp., Safety of dapagliflozin in a broad population of patients with type 2 diabetes: Analyses from the DECLARE-TIMI 58 study, <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2020;22:1357-1368. 7) Publikacja pełnotekstowa (wyniki w specyficznych podgrupach): Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of Dapagliflozin

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Circulation</i> 2019 139:22 (2528-2536).
8)	Publikacja pełnotekstowa (wyniki w specyficznych podgrupach):	Bajaj H. S., Raz I., Mosenson O., Cardiovascular and renal benefits of dapagliflozin in patients with short and long-standing type 2 diabetes: analyses from the DECLARE-TIMI 58 trial, <i>Diabetes Obes Metab</i> , 2020 Feb 23. doi: 10.1111/dom.14011 [Epub ahead of print].
9)	Publikacja pełnotekstowa (wyniki w specyficznych podgrupach):	Zelniker T. A. Bonaca M. P., Furtado R., et al., Effect of Dapagliflozin on Atrial Fibrillation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Insights from the DECLARE-TIMI 58 Trial, <i>Circulation</i> , 2020, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044183. [Epub ahead of print].
10)	Publikacja pełnotekstowa (wyniki w specyficznych podgrupach):	Zelniker T. A. Bonaca M. P., Furtado R., et al., Effect of Dapagliflozin on Atrial Fibrillation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Insights from the DECLARE-TIMI 58 Trial, <i>Circulation</i> , 2020, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044183. [Epub ahead of print].
11)	Publikacja pełnotekstowa (wyniki w specyficznych podgrupach):	Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, Zelniker TA, Mosenson O, Cahn A, Kuder J, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Nicolau JC, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Langkilde AM, Sabatine MS, Wiviott SD. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction. <i>Circulation</i> . 2019 May 28;139(22):2516-2527.
12)	Publikacja pełnotekstowa (wyniki w specyficznych podgrupach):	Cahn A. i wsp., Efficacy and Safety of Dapagliflozin in the Elderly: Analysis From the DECLARE-TIMI 58 Study, <i>Diabetes Care</i> 2020 Feb;43(2):468-475.
13)	Abstrakt (projekt i charakterystyka początkowa):	Raz I, Bonaca MP, Mosenson O, et al. DECLARE-TIMI 58: Design and baseline characteristics. <i>Diabetes</i> 2017 66 Supplement 1 (A333-).
14)	Abstrakt (charakterystyka początkowa):	Raz I, Bonaca MP, Mosenson O, et al. Baseline characteristics of the DECLARE-TIMI 58 trial population. <i>Diabetologia</i> 2017 60:1 Supplement 1 (S519-S520).
15)	Abstrakt (wyniki nerkowe):	McEwan P., Kartman B., Bennett H., Edmonds C., Gause-Nilsson I.A. Renal outcomes from the DECLARE-TIMI 58 trial: Quantifying the health-care implications. <i>Diabetes</i> 2019 68 Supplement 1.
16)	Abstrakt (wyniki nerkowe):	Mosenson O, Heerspink L, et al. Prevention of CKD with Dapagliflozin: Analysis of the DECLARE-TIMI 58 Trial. <i>American Society of Nephrology, Kidney Week, ABSTRACT: TH-PO1205</i> .
17)	Abstrakt (wyniki nerkowe):	Mosenson O, Wiviott SD, Zelniker TA, et al. Effects of dapagliflozin on progression of diabetic kidney disease: Analysis from declaretimi 58 trial. <i>Diabetes</i> 2019 68 Supplement 1.
18)	Abstrakt (wyniki nerkowe):	Raz I, Wiviott SD, Yanuv I, et al. Effects of dapagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes: A predefined analysis from the declare-timi 58 randomised, placebo-controlled trial. <i>Diabetes</i> 2019

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		68 Supplement 1.
		19) Abstrakt (subpopulacja z MI): de Mendonca Furtado RH, Bonaca M, Raz I, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes In Patients with Type 2 Diabetes and Prior Myocardial Infarction: a Sub-Analysis From DECLARE TIMI-58 Trial. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 2019;73:(9,suppl 1):1-.
		20) Abstrakt (wyniki w specyficznych podgrupach): Zelniker TA, Raz I, et al. Effect of dapagliflozin on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes according to baseline renal function and albuminuria status: Insights from DECLARE-TIMI 58. <i>European Heart Journal</i> 2019;40:54.
		21) Abstrakt (wyniki w podgrupach): O'Donoghue M. L., Kato E. T., Mosenzon O., The Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Women and Men With Type 2 Diabetes Mellitus: Insights From The DECLARE-TIMI 58 Trial, <i>Circulation</i> , 2019, 140:A10083.
		22) Abstrakt (wyniki w specyficznych podgrupach): Zelniker T. A., Morrow D. A., Mosenzon O., Relationship between baseline cardiac biomarkers and cardiovascular death or hospitalization for heart failure in declare-timi 58, <i>Circulation</i> , 2019, 140:A15670.
Badania efektywności praktycznej (1 badanie - 2 publikacje + abstrakt)		
1	Norhammar 2019	1) Publikacja pełnotekstowa: Norhammar A, Bodegård J, Nyström T, Thuresson M, Nathanson D, Eriksson JW. Dapagliflozin and cardiovascular mortality and disease outcomes in a population with type 2 diabetes similar to that of the DECLARE-TIMI 58 trial: A nationwide observational study. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 2019 21:5 (1136-1145).
		2) Publikacja pełnotekstowa: Norhammar A., Bodegard J, Nyström T, Thuresson M, Rikner K, Nathanson D, Eriksson JW. Dapagliflozin vs non-SGLT-2i treatment is associated with lower healthcare costs in type 2 diabetes patients similar to participants in the DECLARE-TIMI 58 trial: A nationwide observational study. [In Process] <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 2019 21:12 (2651-2659).
		3) Abstrakt: Norhammar A, Bodegard J, Nyström T, Thuresson M, Nathanson D, Eriksson JW. Dapagliflozin and cardiovascular mortality and disease outcomes in type 2 diabetes patients similar to the DECLARE-TIMI 58 participants: A nationwide observational study. <i>Endocrine Practice</i> 2019 25:1 (30A-31A).
Opracowania wtórne (0)		

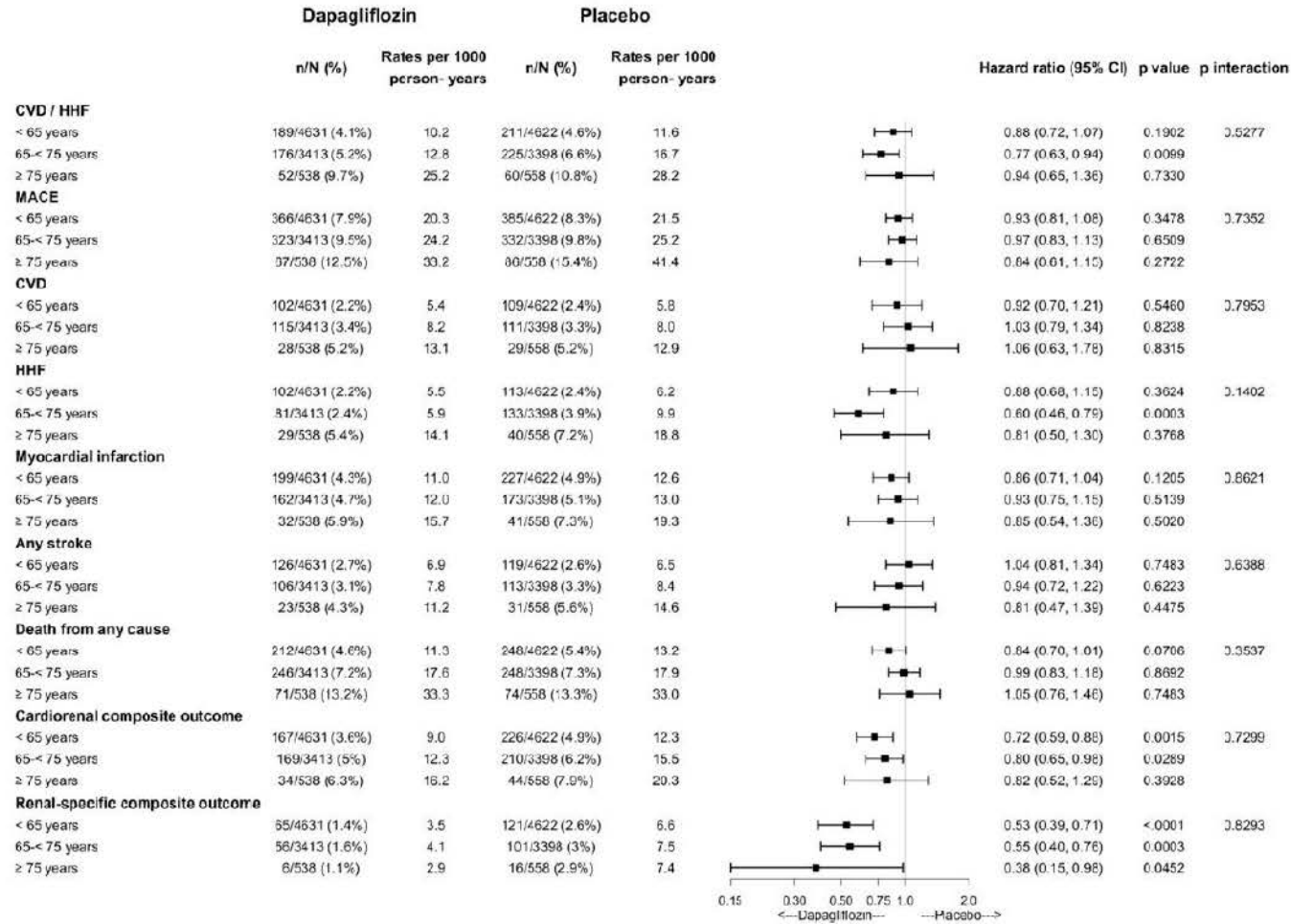
Pierwsza z wymienionych publikacji dotyczy wyników w trzech podgrupach chorych z badania DECLARE-TIMI 58 – chorych <65 r.ż., chorych ≥65 r.ż. i <75 r.ż. oraz chorych ≥75 r.ż., stąd nie wnosi dodatkowych istotnych wyników do Analizy klinicznej. Druga publikacja z kolei dotyczy bezpieczeństwa chorych w badaniu DECLARE-TIMI 58 (Wiviott 2019) – przedstawione w niej wyniki w większości pokrywają się z wynikami z publikacji głównej badania DECLARE-TIMI 58 i również nie wnosi dodatkowych wyników, które powinny zostać uwzględnione w Analizie klinicznej. Pomimo tego w poniższej tabeli i na poniższych wykresach przedstawiono dodatkowo wybrane wyniki z tych publikacji.

Tab. 7. Analiza bezpieczeństwa w Cahn 2020b: DUR vs PLA. Najważniejsze zdarzenia niepożądane.

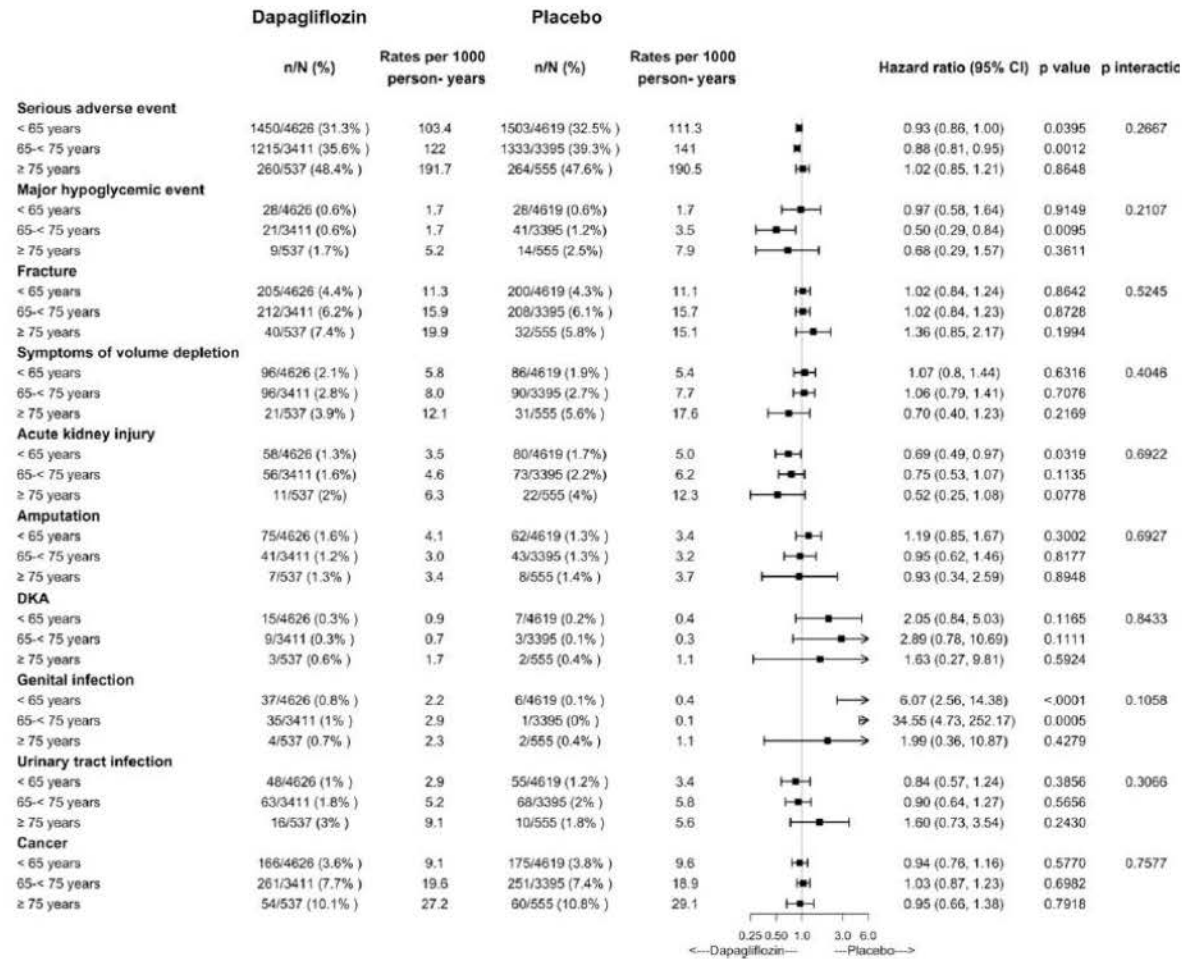
Punkt końcowy- choroby, u których raportowano:	Ni/Nk	ni (%) / nk (%)	HR [95% CI]
Zdarzenie ciężkiej hipoglikemii	8574/ 8569	58 (0,7)/ 83 (1,0)	0,68 [0,49; 0,95]
Cukrzycowa kwasica ketonowa*	8574/ 8569	27 (0,3)/ 12 (0,1)	2,18 [1,10; 4,30]
Amputacja	8574/ 8569	123 (1,4)/ 113 (1,3)	1,09 [0,84; 1,40]
Złamanie	8574/ 8569	457 (5,3)/ 440 (5,1)	1,04 [0,91; 1,18]
Objawy hipowolemii	8574/ 8569	213 (2,5)/ 207 (2,4)	1,00 [0,83; 1,21]
Ostre uszkodzenie nerek	8574/ 8569	125 (1,5)/ 175 (2,0)	0,69 [0,55; 0,87]
Infekcje narządów płciowych	8574/ 8569	76 (0,9)/ 9 (0,1)	8,36 [4,19; 16,68]
Nowotwór	8574/ 8569	481 (5,6)/ 486 (5,7)	0,99 [0,87; 1,12]

Brak danych odnośnie poziomu istotności statystycznej.

Ryc. 9. Analiza skuteczności w Cahn 2020: DUR vs PLA.



Ryc. 10. Analiza bezpieczeństwa w Cahn 2020: DUR vs PLA.



4 Uwaga nr 4

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).

Kryteria włączenia do Analizy klinicznej w odniesieniu do punktów końcowych były następujące:

- ocena skuteczności:

- poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, tj. zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny),
- zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF,
- złożony „nerkowy” punkt końcowy ($\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych),
- zgon niezależnie od przyczyny,
- hospitalizacje z powodu niewydolności serca,
- zawał mięśnia sercowego,
- udar niedokrwienny,
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe,
- złożony „nerkowy” punkt końcowy ($\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek),
- poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c),
- masa ciała,
- skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP),
- rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP);

- ocena bezpieczeństwa:

- ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- najważniejsze zdarzenia niepożądane,
- ciężkie zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 2\%$ w którymkolwiek ramieniu badania.

Wyniki dla wymienionych powyżej punktów końcowych oceny skuteczności znajdują się: w przypadku wyników dychotomicznych w tabeli „Ocena skuteczności DAPA vs PLA na

podstawie badania DECLARE-TIMI 58 - dychotomiczne punkty końcowe”, a w przypadku wyników ciągłych w tabeli „Ocena skuteczności DAPA vs PLA na podstawie badania DECLARE-TIMI 58 - ciągłe punkty końcowe” w rozdziale 5 („Analiza kliniczna - ocena skuteczności”) Analizy klinicznej.

Wyniki dla wymienionych powyżej punktów końcowych oceny bezpieczeństwa znajdują się: w tabeli „Ocena bezpieczeństwa DAPA vs PLA na podstawie badania DECLARE-TIMI 58” w rozdziale 6 („Analiza kliniczna - ocena bezpieczeństwa”) Analizy klinicznej.

W przypadku badania pierwotnego włączonego do oceny efektywności praktycznej dapagliflozyny, wszystkie kliniczne wyniki badania przedstawiono w tabeli „Ocena efektywności praktycznej DAPA vs inne leki przeciwcukrzycowe na podstawie badania Norhammar 2019” w rozdz. 7 („Analiza efektywności praktycznej”) Analizy klinicznej.

5 Uwaga nr 5

Próba uruchomienia modelu ekonomicznego kończy się komunikatem błędu „The DLL file T2Diabetes_20170112.dll could not be found”. W tym sensie analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, który umożliwia powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań analizy ekonomicznej (§ 5. ust.2 pkt 7 Rozporządzenia).

Poza plikiem programu Microsoft Excel w SOLR znajduje się również biblioteka do modelu w postaci pliku .dll (Diab2Sampling.dll). Dla poprawnego działania modelu plik .dll należy zapisać w tym samym folderze co model.

Spis rysunków

Ryc. 1. Zalecenia PTD 2018.	5
Ryc. 2. Zalecenia PTD 2019 i 2020.	6
Ryc. 3. Ewolucja zaleceń dotyczących leczenia cukrzycy typu 2 - zmiana celów leczenia po publikacji wyników badań (dane wewnętrzne Wnioskodawcy).	7
Ryc. 4. Konsensus ADA/EASD 2018.	8
Ryc. 5. Konsensus ADA/EASD aktualizacja 2019.	9
Ryc. 6. Terapia przeciwhiperlikemiczna w cukrzycy typu 2 zgodnie z wytycznymi ADA 2020.	10
Ryc. 7. Wytyczne ESC/EASD 2019.	13
Ryc. 8. Opinia prof. Leszka Czupryniaka.	14
Ryc. 9. Analiza skuteczności w Cahn 2020: DUR vs PLA.	26
Ryc. 10. Analiza bezpieczeństwa w Cahn 2020: DUR vs PLA.	27

Spis tabel

Tab. 1. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą wg ESC/EASD z 2019 r. (ESC/EASD 2019).	5
Tab. 2. Rekomendowane grupy leków we wnioskowanym wskazaniu w odniesieniu do części kardiologicznej wskazania.	12
Tab. 3. Sprzedaż dziennych terapii leków stosowanych w leczeniu cukrzycy w Polsce według danych IMS (dane wewnętrzne Wnioskodawcy). Error! Bookmark not defined.	
Tab. 4. Liczba zrefundowanych opakowań pochodnych sulfonilomocznika, metforminy i insuliny (oraz zmiana % w odniesieniu do poprzedniego roku) według sprawozdań NFZ za lata 2016-2019 (Uchwała Nr 6/2020/III, Uchwała Nr 3/2019/III, Uchwała Nr 2/2018/III, Uchwała nr 4/2017/III). Error! Bookmark not defined.	
Tab. 5. Wyniki porównania dapagliflozyny z pochodną sulfonilomocznika jako terapii dodanych do metforminy u chorych z cukrzycą typu 2 niewystarczającą kontrolowaną na metforminie (Del Prato 2015).	21
Tab. 6. Spis badań włączonych do analizy.	22
Tab. 7. Analiza bezpieczeństwa w Cahn 2020b: DUR vs PLA. Najważniejsze zdarzenia niepożądane.	25

Bibliografia

- ADA/EASD 2018** Davies MJ, D'Alessio SA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018 Sep; dci180033.
- ADA/EASD 2019** Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020 Feb;43(2):487-493. doi: 10.2337/dci19-0066. Epub 2019 Dec 19.
- ADA 2020** American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan;43(Suppl 1):S98-S110. doi: 10.2337/dc20-S009.
- Analiza kliniczna** ██████████ Forxiga® (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2020.
- Cahn 2020** Cahn A. i wsp., Efficacy and Safety of Dapagliflozin in the Elderly: Analysis From the DECLARE-TIMI 58 Study, *Diabetes Care* 2020 Feb;43(2):468-475.
- Cahn 2020b** Cahn A. i wsp., Safety of dapagliflozin in a broad population of patients with type 2 diabetes: Analyses from the DECLARE-TIMI 58 study, *Diabetes Obes Metab*. 2020;22:1357-1368.
- Consoli 2020** Consoli A, Czupryniak L, Duarte R, et al. Positioning sulphonylureas in a modern treatment algorithm for patients with type 2 diabetes: Expert opinion from a European consensus panel. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Jun 1. doi: 10.1111/dom.14102. Online ahead of print.
- DECLARE-TIMI 58** Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Bansilal S, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JP, Gause-Nilsson IA, Langkilde AM, Johansson PA, Sabatine MS. The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Trial. *Am Heart J*. 2018 Jun;200:83-89. doi: 10.1016/j.ahj.2018.01.012. Epub 2018 Feb 7.
- Del Prato 2015** Del Prato S, Nauck M, Durán-García S, Maffei L, Rohwedder K, Theuerkauf A, Parikh S. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Jun;17(6):581-590. doi: 10.1111/dom.12459. Epub 2015 Apr 6.
- ERA-EDTA** Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, Ortiz A, Malyszko J, Hojs R, Khazim K, Ekart R, Valdivielso J, Fouque D, London GM, Massy Z, Ruggenenti P, Porrini E, Wiecek A, Zoccali C, Mallamaci F, Hornum M. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Feb 1;34(2):208-230.
- ESC/EASD 2019** Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2019 Aug 31. pii: ehz486. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486. [Epub ahead of print]; <https://www.escardio.org/>, <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehz486/5556890> [stan na 27.02.2020 r.]
- PTD 2018** Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2019). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018. *Diabetologia Praktyczna* 2019;5(1):1-110. 2018 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clin Diabet* 2019; 8, 1.

- PTD 2019** Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2018). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018. Diabetologia Praktyczna 2019;5(1):1-110. 2019 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. Clin Diabet 2018; 4, 1. DOI: 10.5603/DK.2019.0001.
- PTD 2020** Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2020). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018. Diabetologia Praktyczna 2019;5(1):1-110. 2020 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. Clin Diabet 2020; 6, 1.
- Uchwała nr 4/2017/III** Uchwała nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r.
- Uchwała Nr 2/2018/III** Uchwała Nr 2/2018/III Rady NFZ z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r.
- Uchwała Nr 3/2019/III** Uchwała Nr 3/2019/III Rady NFZ z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r.
- Uchwała Nr 6/2020/III** Uchwała Nr 6/2020/III Rady NFZ z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r.