



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Forxiga (dapagliflozyna)
we wskazaniu we wskazaniu określonym stanem
klinicznym
Analiza weryfikacyjna

nr OT.4330.9.2020

Data ukończenia: 3 września 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHRQ	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
AKL	analiza kliniczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
bd	brak danych
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. <i>defined daily dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DTP	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. <i>European Article Number</i>)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. <i>European Free Trade Association</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IS	istotne statystyczne
ITT	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat analysis</i>)
jw.	jak wyżej
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczebność próby
n	liczba zdarzeń
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
ns	nie stwierdzono
p	prawdopodobieństwo
PICO	populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (ang. <i>population, intervention, comparator, outcomes</i>)

PKB	Produkt Krajowy Brutto
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk, risk ratio</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i>)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku.....	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	25
3.5. Refundowane technologie medyczne	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	27
4. Ocena analizy klinicznej	29
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	29
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	31
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.5. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.6. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	34
4.2.2. Wyniki analizy skuteczności	34
4.2.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	35
4.2.4. Informacje na podstawie innych źródeł	37
4.2.4.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	37

4.2.4.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	37
4.3.	Komentarz Agencji	38
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	39
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	39
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	39
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	39
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	40
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	40
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	40
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	41
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	41
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	41
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	42
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	42
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	42
5.4.	Komentarz Agencji	42
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	43
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	43
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	43
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	44
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	45
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	47
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	47
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	48
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	49
6.4.	Komentarz Agencji	50
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	52
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	54
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	57
10.	Kluczowe informacje i wnioski	59
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	64
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	65
13.	Źródła.....	66

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 30.03.2020
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.254.2020

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tab. (30 x 1), kod EAN 5909990975884
 - Wnioskowane wskazanie:
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 poniżej:
 - wiek \geq 55 lat dla mężczyzn,
 - \geq 60 lat dla kobiet,
 - dyslipidemia,
 - nadciśnienie tętnicze,
 - palenie tytoniu,
 - otyłość.
-

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

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Szwecja

Wnioskodawca

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Szwecja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 30.03.2020 r., znak PLR.4500.254.2020 (data wpływu do AOTMiT 30.03.2019 r. Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

we wskazaniu:

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 poniżej:
 - wiek \geq 55 lat dla mężczyzn,
 - \geq 60 lat dla kobiet,
 - dyslipidemia,
 - nadciśnienie tętnicze,
 - palenie tytoniu,
 - otyłość.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 7.08.2020 r., znak OT.4330.9.2020.KD.11, Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 31.08.2020 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- ██████████, Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2, Analiza problemu decyzyjnego, Health Quest, Warszawa 2020
- ██████████, Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2, Analiza kliniczna, Health Quest, Warszawa 2020
- ██████████, Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2, Analiza ekonomiczna, Health Quest, Warszawa 2020
- ██████████, Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2, Analiza wpływu na budżet, Health Quest, Warszawa 2020
- ██████████, Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2, Analiza racjonalizacyjna, Health Quest, Warszawa 2020
- ██████████, Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2, Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań, Health Quest, Warszawa 2020

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tab. (30 x 1), kod EAN 5909990975884
Kod ATC	A10BK01
Substancja czynna	dapagliflozyna
Wnioskowane wskazanie	<p>Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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: <ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, • \geq 60 lat dla kobiet, • dyslipidemia, • nadciśnienie tętnicze, • palenie tytoniu, • otyłość.
Dawkowanie	<p><u>Cukrzyca typu 2</u> Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę. W przypadku stosowania dapagliflozyny z insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny, takimi jak pochodna sulfonilomocznika, należy rozważyć zmniejszenie dawki tych leków, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.</p>
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Dapagliflozyna jest bardzo silnym (ki: 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem SGLT2. SGLT2 ulega selektywnej ekspresji w nerkach, z jednoczesnym brakiem tego typu ekspresji w ponad 70 innych rodzajach tkanek (m. in. w wątrobie, tkance mięśniowej, tkance tłuszczowej, piersiach, pęcherzu moczowym i mózgu). SGLT2 jest głównym transporterem odpowiedzialnym za wchłanianie zwrotne glukozy z filtracji kłębuszkowej do krwi. W przebiegu cukrzycy typu 2, cały czas odbywa się w nerkach proces wchłaniania zwrotnego glukozy, pomimo istniejącej hiperglikemii. Dapagliflozyna poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo jak i po posiłku przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, prowadząc do wydalania glukozy z moczem. Wydalanie glukozy obserwowane jest po zastosowaniu pierwszej dawki i trwa w ciągu 24-godzinnej przerwy między kolejnymi dawkami i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Ilość glukozy usuwanej przez nerki dzięki mechanizmowi ich działania zależy od stężenia glukozy we krwi i stopnia filtracji kłębuszkowej (GFR). Dapagliflozyna nie zaburza prawidłowego endogennego wytwarzania glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny. W badaniach klinicznych dotyczących produktu Forxiga obserwowano poprawę wskaźnika HOMA <i>betacell</i> (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta).</p>

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

- Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 5 mg, 14 tab., EAN 5909990975761
- Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 5 mg, 28 tab., EAN 5909990975778
- Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 5 mg, 30 tab., EAN 05000456055208

- Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 5 mg, 90 tab. (90 x 1), EAN 5909990975808
- Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 5 mg, 98 tab., EAN 05909990975785
- Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 14 tab., EAN 5909990975853
- Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 28 tab., EAN 5909990975860
- Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 90 tab. (90 x 1), Kod EAN 5909990975891
- Forxiga (dapagliflozyna) tabletki powlekane, 10 mg, 98 tab., EAN 5909990975877

Źródło: ChPL Forxiga, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>, dostęp 24.08.2020 r.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	12.11.2012 r. (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Cukrzyca typu 2</u> Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne</p> <ul style="list-style-type: none"> - w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji. - w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2. <p>Wyniki badań dotyczące terapii skojarzonych, wpływu na kontrolę glikemii, zdarzeń w obrębie układu sercowo-naczyniowego oraz analizowanych populacji.</p> <p><u>Cukrzyca typu 1</u> Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 1 w skojarzeniu z insuliną u pacjentów ze wskaźnikiem BMI ≥ 27 kg/m², gdy insulina nie zapewnia wystarczającej kontroli glikemii pomimo optymalnej insulinoaterapii.</p>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy

Źródło: ChPL Forxiga

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 29/2019 z dnia 30 kwietnia 2019 r.	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonylomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c $\geq 8\%$, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoeconomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.</p> <p>Wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści zdrowotne dla pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych metforminą i pochodną sulfonylomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c $\geq 8\%$ stosujących dapagliflozynę.</p> <p>Wyniki porównania pośredniego terapii trójlekowej dapagliflozyną, metforminą i pochodną sulfonylomocznika w porównaniu z terapią metforminą, pochodną sulfonylomocznika i placebo oraz terapii insuliny glargine, metforminą i pochodną sulfonylomocznika w porównaniu z terapią metforminą, pochodną sulfonylomocznika i placebo (analiza zbieżnych punktów końcowych z badań Matthaiei 2015 i Russel-Jones 2009) wskazują na różnice istotnie statystycznie na korzyść dapagliflozyny w zakresie zmiany masy ciała i zmiany ciśnienia tętniczego skurczowego.</p> <p>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 zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.</p> <p>Analiza profilu bezpieczeństwa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy dapagliflozyną</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>i placebo, w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych.</p> <p>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 sulfonilomocznika, przeprowadzone porównanie pośrednie obarczone jest niepewnością ze względu na znacznie różniące się czasy obserwacji.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie dapagliflozyny (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) w miejsce insuliny bazowej (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) w wariantcie bez uwzględnienia RSS generuje wyższe koszty dla płatnika publicznego.</p> <p>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.</p>
<p style="text-align: center;">Stanowisko Rady Przejrzystości nr 31/2019 z dnia 29 kwietnia 2019 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie 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 $\geq 8\%$, w ramach nowej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością w wysokości 30%.</p> <p>Rada Przejrzystości proponuje pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) w stosunku do proponowanego, z uwagi na dużą niepewność dotyczącą oszacowania populacji.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> <u>Problem decyzyjny</u> Cukrzyca jest dużym problemem medycznym w Polsce, a nowoczesne przeciwcukrzycowe leki nieinsulinowe nie są w Polsce, inaczej niż w większości państw europejskich, refundowane, co budzi protest zarówno środowiska lekarskiego (Polskie Towarzystwo Diabetologiczne), jak i grup pacjentów. Fiozyny inhibitory kanalikowego kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT2) mają korzystny wpływ na zdarzenia sercowo-naczyniowe u chorych na cukrzycę. Dapagliflozyna jest bardzo silnym, wybiórczym i odwracalnym inhibitorem SGLT2.</p> <p><u>Dowody naukowe</u> Dla potrzeb tej analizy wykorzystano porównanie pośrednie z insuliną, przeprowadzone na podstawie badań Matthaai 2015 i LEAD-5.</p> <p><u>Problem ekonomiczny</u> Analizę przeprowadzono metodą minimalizacji kosztów. Stosowanie dapagliflozyny (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) w miejsce insuliny bazowej (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) w wariantcie z uwzględnieniem RSS: nie będzie się wiązało ani z dodatkowymi wydatkami, ani oszczędnościami dla płatnika publicznego.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u> Nowoczesna terapia cukrzycy, która nie stanowi obciążenia finansowego dla płatnika publicznego. Badanie DECLARE-TIMI-58 (N Engl J Med 2019;380:347-57) wykazało, że dapagliflozyna u chorych na cukrzycę typu 2 zredukowała ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego, obejmującego hospitalizację z powodu niewydolności serca i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, o 17%.</p> <p><u>Uwaga Rady</u> W maju 2017 r. Rada wydała pozytywne stanowisko odnośnie do empagliflozyny, a w grudniu 2018 r. odnośnie do kanagliflozyny. Rada stoi na stanowisku, że powyższe fiozyny powinny wejść do jednej grupy limitowej.</p>
<p style="text-align: center;">Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Forxiga (dapagliflozyna), 10 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN: 5909990975884 we wskazaniu: Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat:</p> <p>W terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI ≥ 30 kg/m²;</p> <p>W skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI ≥ 30 kg/m².</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> „Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa że brak skuteczności dapagliflozyny w omawianym wskazaniu w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych (tj. śmiertelność, występowanie powikłań sercowo-naczyniowych) i ograniczona skuteczność terapii w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych (tj. poziom hemoglobiny glikowanej, poziom glikemii, zmiana masy ciała pacjentów) nie uzasadniają prognozowanego wpływu na budżet płatnika publicznego, z którym wiązałyby się refundacja wnioskowanej technologii”.</p> <p>„Za powyższym przemawia fakt, że jedynie badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika do chwili obecnej nie zostało opublikowane w recenzowanych czasopiśmiech</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>naukowych w postaci pełnotekstowej, przez co wnioskowanie o efektywności klinicznej terapii na jego podstawie ma ograniczoną wiarygodność. Przeprowadzone dodatkowo porównanie pośrednie, które samo w sobie obarczone jest dużą niepewnością wnioskowania, nie wykazało istotnych statystycznie różnic odnośnie: redukcji poziomu hemoglobiny glikowanej, redukcji poziomu glukozy na czczo. Wnioskowana technologia okazała się skuteczna względem insuliny glargine wyłącznie w ocenie drugorzędowych punktów końcowych (tj. zmiana masy ciała oraz zmiana ciśnienia krwi) w krótkim horyzoncie czasowym. Ocena analizy ekonomicznej wskazuje, że efektywność kosztowa dapagliflozyny jest zależna przede wszystkim od wpływu dapagliflozyny na masę ciała. Co jest spójne z zastrzeżeniem NICE dotyczącym wyboru użyteczności związanej ze zmianą masy ciała oraz duża wrażliwość modelu wnioskodawcy na ten parametr. Zmiana tego parametru (wpływ dapagliflozyny na masę ciała) w analizie wrażliwości sugeruje, że w przypadku przyjęcia wartości alternatywnych (na podstawie publikacji Bagust 2005), efektywność kosztowa terapii w perspektywie wspólnej przekracza próg opłacalności”.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna), 10 mg, 30 tabletek powlekanych; kod EAN 5909990975884, we wskazaniu: Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat: W terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 30 kg/m²; W skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 30 kg/m².</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> „Trzy badania randomizowane bezpośrednio porównujące skuteczność dapagliflozyny i jej komparatorów w populacji zbliżonych do wymienionej we wnioskowanym wskazaniu prowadzone były na ograniczonych liczebnie populacjach. Jedno z nich w chwili obecnej nie zostało opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych w postaci pełnotekstowej. Korzystne wyniki porównań dapagliflozyny odnoszą się wyłącznie do zastępczych punktów końcowych, takich jak m.in. poziom glikemii, poziom hemoglobiny glikowanej czy masa ciała badanych. W porównaniach pośrednich z insuliną nie wykazano różnic w odniesieniu do redukcji poziomów glikemii i hemoglobiny glikowanej. Brak jest danych bezpośrednio potwierdzających skuteczność leku, w porównaniu z komparatorami, w odniesieniu do takich punktów końcowych jak śmiertelność czy powikłania sercowo-naczyniowe. Wyniki najnowszego podsumowania skuteczności dapagliflozyny u chorych z cukrzycą wskazują a jej neutralny wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe. Aktualne dane nie potwierdzają wzrostu ryzyka częstości występowania chorób nowotworowych. Stosowanie leku wiąże się natomiast z istotnym ryzykiem występowania zakażeń dróg moczowo-płciowych. Stosowanie dapagliflozyny jest, z ograniczeniami, zalecane w dokumentach narodowego towarzystwa naukowego, a analizy farmakoeconomiczne wskazują na opłacalność kosztową interwencji, wyniki modelowania pokazują jednak, że wpływ na dodatkowy efekt zdrowotny ma przede wszystkim zmiana masy ciała (o około -2.0 kg), a nie spadek liczby powikłań m kro- i makronaczyniowych. Tym samym w chwili obecnej związane z ewentualną refundacją bardzo duże obciążenia finansowe płatnika publicznego i chorych nie wydają się uzasadnione.”</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 110/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 5909990975884 w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> „Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii. Lek Forxiga (dapagliflozyna) uzyskał dopuszczenie do obrotu w listopadzie roku ubiegłego, jego kliniczna obecność na rynku jest ograniczona. Odnaleziono tylko jedno wiarygodne badanie typu non-inferiority. Wykazało ono, w odniesieniu do większości punktów końcowych, istotne statystycznie różnice na korzyść terapii dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do pochodnej sulfonilomocznika i metforminy. Wnioskowana terapia jest jednak znacznie bardziej kosztowna niż terapia komparatywna stosowana w aktualnej praktyce klinicznej. Ponadto, z uwagi na ograniczenia czasowe dostępności przedmiotowego produktu w leczeniu profil bezpieczeństwa nie został jeszcze dokładnie poznany. Rozważając możliwości finansowania Forxigi ze środków publicznych należy zachować szczególną ostrożność mając na uwadze fakt, że w badaniach postmarketingowych leku sprawdzany jest potencjalny wzrost ryzyka nowotworów piersi, pęcherza moczowego i prostaty.”</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 176/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> „Ograniczeniem analizy klinicznej w omawianym wskazaniu jest fakt, iż do bezpośredniego porównania dapagliflozyny z aktywnym komparatorem jako terapii dodanych do metforminy, przy braku kontroli glikemii w trakcie monoterapii metforminą, przy braku kontroli glikemii w trakcie monoterapii metforminą,</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	odnaleziono tylko jedno badanie kliniczne, w którym komparatorem była pochodna sulfonylomocznika – glipizyd (Nauck 2011, badanie typu non-inferiority). Mimo iż jest to wiarygodne badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, o odpowiedniej liczebności chorych i okresie obserwacji, które wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść terapii dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do pochodnej sulfonylomocznika i metforminy w odniesieniu do większości punktów końcowych, w tym zmiany zawartości hemoglobiny glikowanej HbA1c, hipoglikemii, to przedmiotowa terapia jest znacznie bardziej kosztowna niż w przypadku aktualnej praktyki klinicznej, a profil bezpieczeństwa nie został jeszcze dokładnie poznany (zaobserwowano, że znamienne większe ryzyko w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą w odniesieniu do glipizydu i metforminy występuje w okresie 52 tygodni zarówno dla zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg płciowych, jak i moczowych. Ponadto niepokój budzi fakt, że w badaniach postmarketingowych sprawdzany jest potencjalny wzrost ryzyka nowotworów piersi, pęcherza moczowego i prostaty. Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Forxiga nie jest aktualnie finansowany w krajach UE i EFTA.”

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

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

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	<p>Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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: <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, • ≥ 60 lat dla kobiet, • dyslipidemia, • nadciśnienie tętnicze, • palenie tytoniu, • otyłość.
--	--

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Analizy są zgodne z wnioskiem w zakresie wskazania. Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują włączenie leku do istniejącej grupy limitowej, co należy uznać za zasadne. Poziom odpłatności prawidłowy.

Tabela 5. Ocena ekspertów klinicznych

Ekspert	dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<p>Potencjalnym problemem może być znaczący wzrost kosztów refundacji. Mechanizmami kompensującymi ten wysoce prawdopodobny wzrost mogą być:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spadek częstości hospitalizacji z powodu incydentów sercowo-naczyniowych • Spadek częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca (redukcja tego ryzyka o połowę oznacza ok. 30.000 mniej hospitalizacji z tej przyczyny) • Odroczenie czasu inicjacji insulinoterapii, ogólny spadek częstości stosowania insuliny, a u pacjentów już leczonych insuliną, redukcja jej dawki (a nawet – u części z nich – całkowite jej odstawienie) • Spadek liczby pacjentów rozwijających schyłkową niewydolność nerek i wymagających terapii nerkozastępczej
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<p>Potencjalnym problemem może być niewłaściwa interpretacja wskazań refundacyjnych, np. brak jasno określonego pojęcia „niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy”. Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego cele HbA1c są różne dla różnych grup pacjentów, w zależności od wieku, czasu trwania cukrzycy czy chorób współistniejących. Jak wspominałem powyżej, eksperci ADA (American Diabetes Association) i EASD (European Association for the Study of Diabetes) w najnowszej aktualizacji zaleceń leczenia cukrzycy typu 2 zalecają stosowanie u pacjentów z jawną chorobą sercowo-naczyniową lub przy bardzo wysokim jej ryzyku, a także u pacjentów z niewydolnością serca, stosowanie inhibitorów SGLT-2 niezależnie od aktualnego odsetka hemoglobiny glikowanej. Z drugiej strony, mechanizm ten może działać też w drugą stronę powodując niestosowanie refundacji u pacjentów, którzy kryteria refundacyjne spełniają.</p>
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<p>Wprowadzenie refundacji dla dapagliflozyny (a także innych inhibitorów SGLT-2, dla których wykazano dodatkowe korzyści kardio- i nefrologiczne: empagliflozyny i kanagliflozyny) we wnioskowanych wskazaniach refundacyjnych ma szansę zdecydowanie poprawić losy pacjentów z cukrzycą typu 2 i obecną chorobą sercowo-naczyniową lub jej wysokim ryzykiem. Jak rozumiem – w odróżnieniu od obecnie obowiązujących wskazań – pacjenci już leczeni insuliną także będą mogli być objęci refundacją. Byłby to duży postęp w porównaniu z obecną sytuacją, gdyż pacjenci leczeni insuliną także odnoszą znamienne korzyści z dodania do terapii inhibitorów SGLT-2 (poprawa kontroli glikemii, redukcja ciśnienia tętniczego, redukcja masy ciała, zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę). Spośród pacjentów leczonych w mojej Poradni, a stosujących inhibitory SGLT-2, ok. 40% było już leczonych insuliną w chwili inicjacji terapii tą klasą leków, a obecnie obowiązujące kryteria refundacyjne spełniało ok. 12-14% (głównie ze względu na odsetek HbA1c <8,0%, gdyż zwykle staram się nie dopuszczać do głębszej dekomensacji cukrzycy i intensyfikuję terapię przy niższych wartościach hemoglobiny glikowanej, szczególnie u pacjentów z już istniejącą chorobą układu krążenia).</p> <p>Wprowadzenie refundacji bez jednoznacznie określonego progu odsetka hemoglobiny glikowanej ($\geq 8,0\%$ jest moim zdaniem zdecydowanie zbyt wysokim progiem) jest ruchem w bardzo dobrym kierunku, gdyż czekanie na dekomensację cukrzycy (HbA1c $\geq 8,0\%$ oznacza średnią glikemię na poziomie ok. 180 mg/dl lub 10,0 mmol/l), aby móc wprowadzić terapię u odokumentowanych istotnych korzyściach kardio- i nefrologicznych roznija się z pojęciem etyki lekarskiej, stąd u moich pacjentów inicjowałem terapię tą klasą leków kierując się wskazaniami klinicznymi, a nie glikemicznymi. Jest to zgodne z zaleceniami międzynarodowych towarzystw naukowych, które rekomendują inicjację terapii tą klasą leków u pacjentów z cukrzycą i chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycy i/lub niewydolnością serca niezależnie od odsetka hemoglobiny glikowanej i aktualnego sposobu leczenia cukrzycy.</p>

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

Źródło: PTD 2019

Klasyfikacja

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

- cukrzyca (bez otyłości) (z otyłością):
 - ✓ osób dorosłych

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

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

Etiologia i patogeneza

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

Czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 są:

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

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

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

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

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

Źródło: *PTD 2019, Szczeklik 2017*

Powikłania

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

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

Dzieli się je na:

I. Mikronaczyniowe:

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

II. Makronaczyniowe:

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

Źródło: *Moczulski 2010*

Diagnostyka

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

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

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

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

Cukrzycę rozpoznaje się w 4 sytuacjach:

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

Źródło: *Szczeklik 2017*

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

- glikemii (HbA1c $\leq 7\% \leq 53$ mmol/mol)),
- ciśnienia tętniczego (140/90 mmHg),
- lipidogramu:
 - ✓ stężenie cholesterolu frakcji LDL < 70 mg/dl ($< 1,9$ mmol/l) lub redukcja o co najmniej 50%, jeżeli wyjściowe stężenie LDL-C mieściło się w przedziale 70-135 mg/dl (1,9-3,5 mmol/l) u osób z cukrzycą bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego;
 - ✓ stężenie LDL-C < 100 mg/dl (2,6 mmol/l) lub redukcja o co najmniej 50%, jeżeli wyjściowo stężenie LDL-C mieściło się w przedziale 100-200 mg/dl (2,6-5,2 mmol/l) u osób z cukrzycą wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego;
 - ✓ stężenie trójglicerydów: < 150 mg/dl ($< 1,7$ mmol/l);
 - ✓ stężenie cholesterolu frakcji HDL: > 40 mg/dl ($> 1,0$ mmol/l), dla kobiet wyższe o 10 mg/dl (o 0,275 mmol/l);

- ✓ u wszystkich chorych na cukrzycę typu 1 ze zwiększonym wydalaniem albumin z moczem i/lub upośledzoną czynnością nerek zalecane jest stosowanie statyny w celu redukcji LDL-C o co najmniej 50% niezależnie od wyjściowego stężenia LDL-C;
 - ✓ u chorych na cukrzycę typu 2 z chorobą sercowo-naczyniową lub przewlekłą chorobą nerek oraz > 40. roku życia bez choroby sercowo-naczyniowej, ale z obecnymi czynnikami ryzyka (1 lub więcej) lub powikłaniami narządowymi zalecane jest leczenie hipoglikemizujące z celem dla LDL-C < 70 mg/dl (1,8 mmol/l);
 - ✓ u chorych na cukrzycę typu 2 bez powikłań i bez innych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych docelowe stężenie LDL-C wynosi < 100 mg/dl (2,6 mmol/l).
- masy ciała (BMI<25kg/m²).

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

Źródło: *PTD 2019*

Epidemiologia

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

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

Rokowanie

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

Źródło: *Szczeklik 2017*

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 6. Opinia eksperta klinicznego w zakresie danych epidemiologicznych

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii	ok. 3,3 mln	265 tys.	ok. 4-7%

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 25 sierpnia 2020 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 10 rekomendacji postępowania klinicznego.

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2019), podobnie jak najnowsze rekomendacje zagraniczne (ADA 2019, NICE 2017, CDA 2018) są zgodne co do podstawowych zasad leczenia cukrzycy typu 2. Bazą dla każdego typu leczenia farmakologicznego jest postępowanie nefarmakologiczne – 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.

Inhibitory SGLT-2 zalecane są na wszystkich etapach leczenia cukrzycy (tj. w monoterapii, terapii podwójnej, potrójnej i z insuliną) w większości wytycznych praktyki klinicznej (ADA 2020, ESC/EASD 2019 AACE/ACE 2020).

Większość wytycznych 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, ADA 2020, ESC/EASD 2019 podkreślają zasadność stosowania u pacjentów z chorobami kardiologicznymi leków z potencjalnym ochronnym wpływem na ryzyko sercowo-naczyniowe takich jak niektóre antagoniści receptora GLP-1 lub inhibitory SGLT-2.

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

Szczegóły zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja	Rekomendowane interwencje
PTD 2019 (Polska)	<p>Leczenie powinno być dostosowane do postępującego charakteru schorzenia (intensyfikacja leczenia). Leczenie cukrzycy typu 2 musi być progresywne i dostosowane etapami do postępującego charakteru schorzenia. Jeżeli stosowana na danym etapie terapia przestaje być skuteczna, tzn. nie jest osiągana docelowa dla danego pacjenta wartość HbA1c, należy przejść po 3-6 miesiącach do kolejnego etapu. [A]</p> <p>Przy wyborze leczenia należy wziąć pod uwagę choroby współtowarzyszące, przede wszystkim zdiagnozowane choroby kardiologiczne oraz przewlekłe choroby nerek, otyłość, ryzyko hiperglikemii, a także możliwości finansowe pacjenta. U pacjentów z chorobami kardiologicznymi zalecane jest stosowanie leków z potencjalnym ochronnym wpływem na ryzyko sercowo-naczyniowe takich jak niektóre antagonisty receptora GLP-1 lub inhibitory SGLT-2. [A]</p> <p>Poniżej przedstawiono II etap postępowania farmakologicznego.</p> <p>Terapia skojarzona (II etap):</p> <ul style="list-style-type: none"> • etap 2a: terapia dwulekowa modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy pochodnej sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR-g [A]; • etap 2b: terapia trójlekowa modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory α-glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agoniści receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2, agonista PPAR-y. [A] <p>Insulinoterapia prosta (III etap): modyfikacja stylu życia oraz zastosowanie insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający) z ewentualną kontynuacją metforminy oraz innych leków doustnych lub agonisty receptora GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze.</p> <p>Insulinoterapia złożona (IV etap): modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją metforminy oraz innych leków doustnych (inhibitora DPP-4, pioglitazonu, inhibitora SGLT-2, inhibitora α-glukozydazy) lub agonisty receptora GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadmiernej masie ciała.</p>
ADA 2020 (USA)	<p>Metformina zalecana jest jako preferowany lek rozpoczynający leczenie cukrzycy typu 2 (siła zaleceń A).</p> <p>Terapia metforminą powinna być kontynuowana dopóki jest tolerowana i nie jest przeciwwskazana; inne leki, włączając w to insulinę, powinny być dołączane do terapii metforminą (siła zaleceń A).</p> <p>U niektórych pacjentów na początku leczenia można rozważyć zastosowanie terapii skojarzonej w celu przedłużenia czasu do niepowodzenia leczenia (siła zaleceń A).</p> <p>Należy rozważyć wczesne rozpoczęcie terapii insuliną jeśli istnieją dowody na utrzymujący się katabolizm (utrata masy ciała), jeśli występują objawy hiperglikemii lub gdy poziom A1c (>10% (86 mmol/mol) lub stężenie glukozy we krwi (≥ 300 mg/dl [16,7 mmol/l]) są bardzo wysokie (siła zaleceń E).</p> <p>Leczenie powinno być wybierane indywidualnie, po uwzględnieniu współistniejących chorób sercowo-naczyniowych, ryzyka wystąpienia hipoglikemii, wpływu na masę ciała, kosztów, ryzyka efektów ubocznych i preferencji pacjenta (siła zaleceń E).</p> <p>Wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 ze stwierdzoną miażdżycą układu sercowo-naczyniowego lub wskaźnikami wysokiego ryzyka, ustaloną chorobą nerek lub niewydolnością serca, rekomendowane jest stosowanie inhibitorów SGLT-2 lub agonistów receptora GLP-1, z potwierdzonym pozytywnym wpływem na układ sercowo-naczyniowy jako część schematu obniżania poziomu glukozy niezależnie od A1C i biorąc pod uwagę czynniki specyficzne dla pacjenta (siła zaleceń A).</p> <p>U pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy wymagają większego obniżenia poziomu glukozy niż może być uzyskane w przypadku stosowania leków doustnych, rekomendowane jest stosowanie agonistów receptora GLP-1 a nie cukrzycy, jeśli jest to możliwe (siła zaleceń B).</p> <p>Nie należy opóźniać intensyfikacji leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy nie osiągają celów terapii (siła zaleceń B).</p> <p>Schemat leczenia powinien podlegać regularnej ocenie (co 3 – 6 miesięcy) i być dostosowany tak, aby uwzględnić określone czynniki wpływające na wybór leczenia (siła zaleceń E).</p>
ESC/EASD 2019 (Europa)	<p><u>Zalecenia dotyczące leczenia obniżającego stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą</u></p> <p><i>Inhibitory SGLT-2 (flozyny)</i></p> <p>Empagliflozyna, kanagliflozyna lub dapagliflozyna są zalecane u pacjentów z T2DM i CVD lub z bardzo wysokim / wysokim ryzykiem CV, w celu zmniejszenia zdarzeń CV (klasa zalecenia I, poziom dowodów A). Empagliflozyna jest zalecana u pacjentów z T2DM i CVD, w celu zmniejszenia ryzyka zgonu (klasa zalecenia I, poziom dowodów B).</p> <p><i>Agoniści receptora GLP-1.</i></p> <p>Liraglutyd, semaglutyd lub dulaglutyd są zalecane u pacjentów z T2DM i CVD lub z bardzo wysokim / wysokim ryzykiem CV, w celu zmniejszenia zdarzeń CV (klasa zalecenia I, poziom dowodów A).</p> <p>Liraglutyd jest zalecany u pacjentów z T2DM i CVD lub z bardzo wysokim / wysokim ryzykiem CV, w celu zmniejszenia ryzyka zgonu (klasa zalecenia I, poziom dowodów B).</p> <p>Biguanidy/Metforminę należy rozważyć u pacjentów z nadwagą z T2DM bez CVD i ze średnim ryzykiem CV (klasa</p>

Organizacja	Rekomendowane interwencje
	<p>zalecenia IIa, poziom dowodów C).</p> <p><i>Insulina</i></p> <p>U pacjentów z ACS ze znaczną hiperglikemią (> 10 mmol / L lub > 180 mg / dL) należy rozważyć kontrolę glikemii opartą na insulinie, a cel należy dostosować do chorób współistniejących (klasa zalecenia IIa, poziom dowodów C).</p> <p>Tiazolidynediony (glitazony) Tiazolidynodiony nie są zalecane u pacjentów z HF (klasa zalecenia III, poziom dowodów A).</p> <p><i>Inhibitory DPP4</i></p> <p>Saksagliptyna nie jest zalecana u pacjentów z T2DM i wysokim ryzykiem HF (klasa zalecenia III, poziom dowodów B).</p> <p><u>Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z cukrzycą w celu zmniejszenia ryzyka niewydolności serca</u></p> <p><i>Inhibitory SGLT-2 (flozyny)</i></p> <p>Inhibitory SGLT2 (empagliflozyna, kanagliflozyna, i dapagliflozyna) zaleca się w celu obniżenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF u pacjentów z cukrzycą (klasa zalecenia I, poziom dowodów A).</p> <p>Biguanidy/Metforminę należy rozważyć w leczeniu cukrzycy u pacjentów z HF, jeśli eGFR jest stabilny i > 30 ml/min/1,73 m² (klasa zalecenia IIa, poziom dowodów C).</p> <p><i>Agoniści receptora GLP-1</i></p> <p>GLP1-RA (liksyzenatyd, liraglutyd, semaglutyd, eksenatyd i dulaglutyd) mają neutralny wpływ na ryzyko hospitalizacji z powodu HF i można je rozważyć w leczeniu cukrzycy u pacjentów z HF (klasa zalecenia IIb, poziom dowodów A).</p> <p><i>Inhibitory DPP4</i></p> <p>Inhibitory DPP4 sitagliptyna i linagliptyna mają neutralny wpływ na ryzyko hospitalizacji z powodu HF i można je rozważyć w leczeniu cukrzycy u pacjentów z HF (klasa zalecenia IIb, poziom dowodów B).</p> <p>Inhibitor DPP4, saksagliptyna, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hospitalizacji z powodu HF i nie jest zalecany w leczeniu cukrzycy u pacjentów z ryzykiem HF (lub z wcześniejszą HF) (klasa zalecenia III, poziom dowodów B).</p> <p><i>Insulina</i></p> <p>Insulinę można rozważyć u pacjentów z zaawansowaną skurczową HF rEF (klasa zalecenia IIb, poziom dowodów C).</p> <p>Tiazolidynediony (glitazony) Tiazolidynodiony (pioglitazon i rozyglitazon) są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia HF u pacjentów z cukrzycą i nie są zalecane w leczeniu cukrzycy u pacjentów z ryzykiem HF (lub z wcześniejszą HF) (klasa zalecenia III, poziom dowodów A).</p> <p><u>Zalecenia dotyczące zapobiegania i leczenia przewlekłej choroby nerek u pacjentów z cukrzycą</u></p> <p><i>ACEI/ARB</i></p> <p>Zalecany jest bloker RAAS (ACEI lub ARB) w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z DM, szczególnie w obecności białkomoczu, mikroalbuminurii lub LVH (klasa zalecenia I, poziom dowodów A).</p> <p><i>Inhibitory SGLT-2 (flozyny)</i></p> <p>Leczenie inhibitorem SGLT2 (empagliflozyna, kanagliflozyna lub dapagliflozyna) wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia nerkowych punktów końcowych i jest zalecana, jeśli eGFR wynosi 30 do <90 ml/min/1,73 m² (klasa zalecenia I, poziom dowodów B).</p> <p><i>Agoniści receptora GLP-1 (GLP-1 RA)</i></p> <p>Leczenie GLP1-RA liraglutylem i semaglutylem wiąże się z niższym ryzykiem nerkowych punktów końcowych i należy je rozważyć w przypadku leczenia cukrzycy, jeśli eGFR wynosi > 30 ml/min/1,73 m² (klasa zalecenia IIa, poziom dowodów B).</p>
<p>ADA i EASD 2019 (Międzynarodowe)</p>	<p>Rekomendacje ogólne</p> <p>Metformina jest preferowanym początkowym lekiem obniżającym stężenie glukozy dla większości osób z cukrzycą typu 2.</p> <p>Stopniowe dodawanie leków obniżających stężenie glukozy (tj. Dodawanie leków do metforminy w celu utrzymania docelowego poziomu HbA1c) jest preferowane w odniesieniu do terapii skojarzonej jako leczenia początkowego.</p> <p>Wybór leków dodawanych do metforminy opiera się na preferencjach pacjenta i cechach klinicznych. Ważne cechy kliniczne obejmują obecność ustalonego ASCVD i innych chorób współistniejących, takich jak HF lub CKD; ryzyko specyficznych działań niepożądanych leków, szczególnie hipoglikemii i przyrostu masy ciała; a także bezpieczeństwo, tolerancję i koszty.</p> <p>Intensyfikacja leczenia poza podwójną terapią w celu utrzymania docelowych wartości glikemii wymaga uwzględnienia wpływu efektów ubocznych leków na choroby współistniejące, a także obciążenia związane z leczeniem i kosztami.</p> <p>U pacjentów, którzy potrzebują silniejszego działania obniżającego stężenie glukozy w leku we wstrzyknięciach, agoniści receptora GLP-1 są lepszym wyborem niż insulina. U pacjentów z ekstremalną i objawową hiperglikemią zaleca się stosowanie insuliny.</p> <p>U pacjentów, którzy nie są w stanie utrzymać docelowych poziomów glikemii na terapii insuliną bazową w</p>

Organizacja	Rekomendowane interwencje
	<p>połączeniu z lekami doustnymi, leczenie można zintensyfikować za pomocą agonistów receptora GLP-1, inhibitorów SGLT2 lub insuliny poposiłkowej.</p> <p>Przy wyborze leków obniżających stężenie glukozy należy wziąć pod uwagę dostęp, koszty leczenia i zakres ubezpieczenia.</p> <p>Wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 z rozpoznaną ASCVD w ramach leczenia glikemii zalecane są inhibitory SGLT2 lub agonisty receptora GLP-1 o udowodnionej korzyści sercowo-naczyniowej.</p> <p>W przypadku pacjentów z cukrzycą typu 2 i CKD, z CVD lub bez CVD należy rozważyć zastosowanie inhibitora SGLT2, który zmniejsza postęp CKD lub, jeśli jest przeciwwskazany lub nie jest preferowany, agonistę receptora GLP-1, który zmniejsza progresję CKD.</p> <p>Wśród pacjentów z ASCVD ze współistniejącą niewydolnością serca (HF) lub jeśli HF jest istotną kwestią, zaleca się stosowanie inhibitorów SGLT2.</p> <p>Uszczegółowienie zaleceń dla inhibitorów SGLT-2 i agonistów GLP-1</p> <ul style="list-style-type: none"> - ogólnie <p>U odpowiednich osób wysokiego ryzyka z rozpoznaną cukrzycą typu 2 decyzję o leczeniu agonistą receptora GLP-1 lub inhibitorem SGLT2 w celu zmniejszenia MACE, hHF, zgonu CV lub postępu CKD należy rozważyć niezależnie od wyjściowego HbA1c lub zindywidualizowanego celu HbA1c.</p> <ul style="list-style-type: none"> - agonisty receptora GLP-1 <p>U pacjentów z cukrzycą typu 2 i stwierdzoną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (wcześniejszy zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny, niestabilna dławica piersiowa ze zmianami w EKG, niedokrwienie mięśnia sercowego podczas obrazowania lub testu wysiłkowego lub rewaskularyzacja tętnic wieńcowych, szyjnych lub obwodowych), u których MACE jest najpoważniejszym zagrożeniem, zalecane jest stosowanie agonistów receptora GLP-1 w związku z tym, iż poziom dowodów na korzyść MACE jest najwyższy dla agonistów receptora GLP-1.</p> <p>Aby zmniejszyć ryzyko MACE, agonistów receptora GLP-1 można również rozważyć u pacjentów z cukrzycą typu 2 bez ustalonej CVD ze wskaźnikami wysokiego ryzyka, w szczególności u pacjentów w wieku 55 lat lub starszych ze zwężeniem tętnic wieńcowych, szyjnych lub kończyn dolnych > 50%, przerostem lewej komory serca, eGFR <60 ml/min/1,73 m² lub a buminurią.</p> <ul style="list-style-type: none"> - inhibitor SGLT2 <p>U pacjentów z ustaloną miażdżycową CVD lub bez, ale z HFrEF (EF <45%) lub CKD (eGFR 30 do ≤60 ml/min/1,73 m² lub UACR > 30 mg/g, szczególnie UACR > 300 mg/g) zalecane jest stosowanie inhibitorów SGLT-2 w związku z tym, iż poziom dowodów jest najwyższy (na korzyść) dla inhibitorów SGLT2.</p> <p>Inhibitory SGLT2 są zalecane u pacjentów z cukrzycą typu 2 i HF, szczególnie u tych z HFrEF, w celu redukcji hHF, MACE i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.</p> <p>Inhibitory SGLT2 są zalecane w celu zapobiegania postępowi CKD, hHF, MACE i zgonom CV u pacjentów z cukrzycą typu 2 z CKD.</p> <p>Pacjenci z wrzodami stóp lub z wysokim ryzykiem amputacji powinni być leczeni inhibitorami SGLT2 wyłącznie po starannym zaadresowaniu ryzyka i korzyści oraz kompleksowej edukacji na temat pielęgnacji stóp i zapobiegania amputacji, i wspólnej decyzji pacjenta i lekarza.</p>
<p>AACE/ACE 2020 (USA)</p>	<p>U pacjentów, którzy nie osiągnęli docelowego poziomu glikemii po monoterapii metforminą, należy kontynuować leczenie w skojarzeniu z innymi lekami, w tym z insuliną.</p> <p>Etap II (HbA1c ≥7,5%-9,0% lub nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. monoterapii): zmiana stylu życia + MET lub inny lek z etapu I + jeden z następujących leków: agonista GLP-1, inhibitor SGLT-2, inhibitor DPP-4, TZD, SU/glinidy (zalecana ostrożność). Dostępna jest również terapia skojarzona GLP-1 z insuliną bazową.</p> <p>Chorzy którzy nie przyjmowali wcześniej żadnych leków hiperglikemicznych (nowo rozpoznana T2DM), powinni rozpocząć terapię od metforminy w połączeniu z innym lekiem i zmianą stylu życia. U chorych z nietolerancją MET należy rozważyć podanie dwóch leków (z innych klas) o uzupełniającym mechanizmie działania.</p> <p>Etap III (HbA1c ≥7,5% [75 mmol/mo] lub nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. terapii podwójnej): zmiana stylu życia + MET lub inny lek z etapu I + lek z etapu II + jeden z leków wymienionych powyżej.</p> <p>Etap IV (HbA1c >9,0%*; nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. terapii trójlekowej) – należy dołączyć lub zintensyfikować insulinoterapię. W przypadku chorych objawowych największą korzyść przyniesie dodanie insuliny a w przypadku chorych bezobjawowych można rozpocząć terapię od maksymalnych dawek terapii dwu- lub trójlekowych.</p> <p>Jeśli wyjściowy poziom HbA1c > 8,0% i cukrzyca występuje u pacjenta od wielu lat (przyjmowanie dwóch leków hiperglikemicznych) szansa na osiągnięcie celów terapeutycznych przy zastosowaniu 3 leków jest niższa. Niemniej podanie agonisty receptora GLP-1 jako trzeciego leku może być skuteczne.</p> <p>Gdy leczenie insuliną staje się konieczne, należy rozpocząć terapię od insuliny bazalnej w monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi lekami.</p>
<p>ACP 2017/2018 (USA)</p>	<p>Wytyczne podkreślają rolę indywidualnego podejścia do leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2. Leczenia powinno przyczynić się do osiągnięcia poziomu HbA1c 7%-8%. Zmniejszenie leczenia farmakologicznego rozważyć należy, jeżeli HbA1c < 6,5%.</p> <p>Celem leczenia pacjentów powinno być zmniejszenie objawów hiperglikemii. Należy unikać brania pod uwagę tylko</p>

Organizacja	Rekomendowane interwencje
	<p>poziomu HbA1c u pacjentów z oczekiwaną długością życia krótszą, niż 10 lat, spowodowaną wiekiem ≥ 80.</p> <p>Terapia skojarzona: ACP zaleca dodanie do metforminy w celu poprawy kontroli glikemii, kiedy rozważa się drugą terapię doustną (stopień rekomendacji: słaba; umiarkowana jakość dowodów) jednego leku z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodnej sulfonilomocznika; • tiazolidynodionu; • inhibitora SGLT-2; • inhibitora DPP-4
<p>IDF 2017 (Międzynarodowe)</p>	<p>Terapia dwulekowa: w przypadku niewystarczającej skuteczności monoterapii metforminą (lub innym lekiem) zaleca się dodanie drugiego leku obniżającego stężenie glukozy.</p> <p>Zaleca się stosowanie metforminy w skojarzeniu z</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodną sulfonilomocznika (z wyjątkiem glibenklamidu/gliburydu); • inhibitorem DPP-4; • inhibitorem SGLT-2 • inhibitory α-glukozydazy <p>W przypadku konieczności redukcji masy ciała zaleca się zastosowanie agonisty receptora GLP-1.</p> <p>Przy wyborze odpowiedniego leku obniżającego stężenie glukozy należy uwzględnić cechy pacjenta (wiek, masa ciała, powikłania i czas trwania cukrzycy).</p> <p>Terapia trójlekowa: najczęściej wybieranym lekiem w przypadku niewystarczającej skuteczności terapii dwulekowej jest insulina bazowa. Agonista receptora GLP-1 może być rozważony w przypadku niewystarczającej redukcji masy ciała.</p> <p>Terapia trójlekowa złożona z leków doustnych może być skuteczna przed rozpoczęciem leczenia insuliną.</p>
<p>NICE 2019 (Wielka Brytania)</p>	<p>Terapia dwulekowa: Pierwsza intensyfikacja (tj. terapia podwójna) – w przypadku braku kontroli poziomu glukozy rozważyć terapię podwójną, tj. dodanie do metforminy: inhibitora DPP-4, pioglitazonu (przeciwwskazany u konkretnych chorych) lub sulfonilomocznika, SGLT-2 (tylko u konkretnych chorych).</p> <p>Jeżeli metformina jest przeciwwskazana albo nie jest tolerowana a stosowane leczenie początkowe nie przynosi efektu, należy rozważyć terapię podwójną za pomocą: inhibitora DPP-4 i pioglitazonu (przeciwwskazany u konkretnych chorych), inhibitora DPP-4 i sulfonilomocznika lub pioglitazonu (przeciwwskazany u konkretnych chorych) i sulfonilomocznika. Również leczenie inhibitorami SGLT-2 może być odpowiednie dla niektórych osób dorosłych z cukrzycą typu 2, jeśli metformina jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana</p>
<p>SIGN 2017 (Szkocja)</p>	<p>Wytyczne podkreślają, że osiągnięcie poziomu HbA1c $\leq 7\%$ (53 mmol/mol) u pacjentów ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 zmniejsza ryzyko wystąpienia makroangiopatii, ale zalecanym celem terapeutycznym jest osiągnięcie poziomu HbA1c $\leq 6,5\%$ (48 mmol/mol).</p> <p>Należy jednak pamiętać, że cele terapeutyczne w cukrzycy typu 2 powinny być wyznaczane indywidualnie przy uwzględnieniu stosunku potencjalnych korzyści z terapii do szkód (w szczególności w zakresie hipoglikemii i przyrostu masy ciała).</p> <p>Terapia dwulekowa: na bazie metforminy należy uzupełnić o jeden lek spośród [1++, 4]</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodnych sulfonilomocznika (terapia z wyboru); • tiazolidynodionów (pioglitazon); • DPP-4; • inhibitorów SGLT-2. <p>Terapia trójlekowa: jeżeli metformina / pochodne sulfonilomocznika są dobrze tolerowane należy kontynuować terapię tymi substancjami, z włączeniem dodatkowo [1++]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tiazolidynodionów (pioglitazon) lub DPP-4 [A], • leków z grupy analogów receptora GLP-1 (eksenatyd lub liraglutyd) [A], • raz dziennie przed snem insuliny NPH lub długodziałających analogów insuliny (LAA). Oba rodzaje insuliny wykazują podobną skuteczność, jednak przy stosowaniu LAA występuje mniej epizodów hipoglikemii nocnej i hipoglikemii ogółem (przy braku różnic w częstości występowania epizodów hipoglikemii ciężkiej), <p>W przypadku braku zadowalającej kontroli glikemii należy włączyć krótko działające insuliny posiłkowe.</p>
<p>CDA 2018</p>	<p>Leczenie osób z cukrzycą typu 2, u których nie osiągnięto celów glikemicznych po zastosowaniu leków przeciwwglukemicznych</p> <p>W celu osiągnięcia docelowego poziomu HbA1c zalecane jest dostosowanie dawki stosowanych leków i/lub dodanie kolejnego leku przeciwwglukemicznego w ciągu 3-6 miesięcy (stopień rekomendacji D, konsensus).</p> <p>Jeśli docelowy poziom glikemii nie został osiągnięty, należy dodać do stosowanej terapii lek z innej klasy. Wybór powinien być zindywidualizowany (stopień rekomendacji B, poziom 2).</p> <p>U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową, u których nie osiągnięto celu glikemicznego oraz z eGFR >30 ml/min/1,73 m² należy rozważyć dodanie leku przeciwwglukemicznego z potwierdzoną</p>

Organizacja	Rekomendowane interwencje
	<p>korzystać sercowo-naczyniową w celu redukcji ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienia dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych (stopień rekomendacji A, poziom 1A dla empagliflozyny, stopień rekomendacji A, poziom 1A dla liraglutynu, stopień rekomendacji C, poziom 2 dla kanagliflozyny); hospitalizacji z powodu niewydolności serca (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla empagliflozyny, stopień rekomendacji C, poziom 2 dla kanagliflozyny); progresji nefropatii (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla empagliflozyny, stopień rekomendacji C, poziom 3 dla kanagliflozyny). <p>U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 bez choroby sercowo-naczyniowej, u których nie osiągnięto celu glikemicznego, zaleca się rozważenie dodania leki inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1) i/lub inhibitora SGLT-2 jako uzupełnienie terapii lekami pobudzającymi wydzielanie insuliny, insuliną i pochodnymi tiazolidynodionu w celu poprawy kontroli glikemii w przypadku, gdy priorytetami są: zmniejszenie ryzyka wystąpienia hipoglikemii i/lub konieczność przyrostu masy ciała (stopień rekomendacji A, poziom 1A).</p> <p>U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 z dekomensacją metaboliczną np. znaczna hiperglikemia, ketoza lub niezamierzona utrata masy ciała) należy zastosować terapię insuliną (stopień rekomendacji D, konsensus).</p> <p>Insulina może być stosowana w dowolnym momencie leczenia cukrzycy typu 2 (stopień rekomendacji D, konsensus). W przypadku braku osiągnięcia celu glikemicznego podczas terapii bez insuliny należy rozważyć leczenie insuliną bazową w przypadku, gdy priorytetami są: zmniejszenie ryzyka wystąpienia hipoglikemii i/lub konieczność przyrostu masy ciała (stopień rekomendacji B, poziom 2).</p> <p>U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną bazową, jeśli priorytetem jest zmniejszenie ryzyka hipoglikemii:</p> <ul style="list-style-type: none"> należy rozważyć dodanie długodziałających analogów insuliny (insulina glargine, insulina detemir, insulina degludec) zamiast insuliny NPH w celu redukcji ryzyka wystąpienia nocnej i objawowej hipoglikemii (stopień rekomendacji A, poziom 1A); należy rozważyć stosowanie insuliny degludec zamiast insuliny glargine U-100 w celu redukcji ogólnej i nocnej hipoglikemii (stopień rekomendacji B, poziom 2 u chorych z co najmniej 1 czynnikiem ryzyka wystąpienia hipoglikemii, stopień rekomendacji C, poziom 3 u pozostałych chorych) oraz ciężkiej hipoglikemii u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (stopień rekomendacji C, poziom 3); należy rozważyć stosowanie insuliny glargine U-300 zamiast insuliny glargine U-100 w celu zmniejszenia ogólnej i nocnej hipoglikemii (stopień rekomendacji C, poziom 3). <p>U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną należy dostosować dawki i/lub dodać kolejny lek (lub kolejne leki) przeciwhiperglikemiczne (doustne lub insulinę bolus), jeśli nie zostały osiągnięte cele glikemiczne (stopień rekomendacji D, konsensus):</p> <ul style="list-style-type: none"> należy rozważyć dodanie agonisty receptora GLP-1 przed rozpoczęciem leczenia insuliną bolus lub intensyfikacją leczenia insuliną w celu poprawy kontroli glikemii i redukcji masy ciała, a także zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w porównaniu z pojedynczym lub wielokrotnym podawaniem insuliny bolus (stopień rekomendacji C, poziom 3); należy rozważyć dodanie inhibitora SGLT-2 w celu poprawy kontroli glikemii i redukcji masy ciała, a także zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w porównaniu z dodaniem insuliny (stopień rekomendacji A, poziom 1A); należy rozważyć dodanie inhibitora DPP-4 w celu poprawy kontroli glikemii bez przyrostu masy ciała lub zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w porównaniu z dodaniem insuliny (stopień rekomendacji A, poziom 1A). <p>W przypadku dodania insuliny bolus do leków przeciwhiperglikemicznych można użyć analogów szybko działających zamiast insuliny krótko działającej (regular) w celu poprawy kontroli glikemii (stopień rekomendacji B, poziom 2).</p> <p>Terapię insuliną bolus można rozpoczynać stopniowo (1 podanie przy 1 posiłku i dodatkowe podania w razie potrzeby) w celu uzyskania zbliżonej redukcji A1c oraz mniejszego ryzyka hipoglikemii w porównaniu z rozpoczynaniem pełnego schematu basal-bolus (stopień rekomendacji B, poziom 2).</p> <p>Należy poinformować chorych z cukrzycą typu 2 stosujących lub rozpoczynających terapię insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny o zapobieganiu, rozpoznawaniu i leczeniu hipoglikemii (stopień rekomendacji D, konsensus).</p> <p>Stosowanie metforminy, leków zwiększających wydzielanie insuliny i inhibitorów SGLT-2 powinno być czasowo wstrzymane podczas ostrych chorób utrudniających przyjmowanie doustne lub podczas odwodnienia (stopień rekomendacji D, konsensus).</p> <p>Stosowanie inhibitorów SGLT-2 powinno być czasowo wstrzymane przed poważnym zabiegiem chirurgicznym oraz podczas ostrych infekcji i poważnych chorób w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia kwasicy ketonowej (stopień rekomendacji D, konsensus).</p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycy Agencji zwrócili się do 5 ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie znanych im danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dot. rozpatrywanego problemu decyzyjnego. W niniejszym opracowaniu uwzględniono jedną opinię.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Aktualnie stosowane technologie medyczne w ocenianym wskazaniu	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Uzasadnienie
		Aktualnie	W przypadku objęcia refundacją			
dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii	pochodne sulfonilomocznika	ok. 45%	ok. 30-40%	TAK	-	większość leków z tej klasy, zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe (oprócz gliklazynu, który wpływa też na białkomocz)
	pioglitazon	ok. 2%	ok. 2%	-	-	przeciwwskazany w niewydolności serca, redukcją dawki w niewydolności nerek
	Inhibitor DPP-4 (dipeptydylo-peptydazy typu 4)	ok. 2-4%	ok. 2-3%	-	-	brak dodatkowych korzyści sercowo-naczyniowych, saksa- i alogliptyna zwiększają ryzyko niewydolności serca, redukują białkomocz, ale nie hamują spadku eGFR
	agoniści receptora dla GLP-1	<1,0%	<1,0%	-	TAK	Sema- i dulaglutyd zmniejszają ryzyko sercowo-naczyniowe i białkomocz, ale nie hamują spadku eGFR, nie mają wpływu na wydolność serca
	inhibitory SGLT-2	ok. 2-3%	ok. 4-7%	-	TAK	empa-, kana- i dapagliflozyna redukują ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, w tym ryzyko zgonu, redukują ryzyko niewydolności serca i zgonu z tego powodu o >40%, redukują ryzyko wystąpienia/progresji przewlekłej choroby nerek o >40%)
	insulina (zazwyczaj bazowa)	ok. 25%	ok. 15%	-	-	skutki pozytywne: obniżenie glikemii, ustąpienie objawów hiperglikemii, skutki negatywne: przyrost masy ciała, wzrost ryzyka ciężkich hipoglikemii skutkujących upadkami lub wypadkami oraz incydentami sercowo-naczyniowymi
	Akarboza	<1,0%	<1,0%	-	-	Lek słabo działający, często źle tolerowany, potencjalne korzyści sercowo-naczyniowe

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18.02.2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu cukrzycy są:

- inhibitory alfa-glukozydazy – *acarbosum*,
- flozyny – *canagliflozinum*, *dapagliflozinum*, *empagliflozinum*
- antagoniści GLP-1 – *dulaglutidum*, *semaglutidum*
- pochodne sulfonylomocznika – *gliclazidum*, *glimepiridum*, *glipizidum*,
- biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - *metformini hydrochloridum*, *metforminum*.
- hormony trzustki – *glucagonum*,
- insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej: *insulini injectio neutralis + insulinum isophanum*, *insulini injectio neutralis*, *insulinum aspartum*, *insulinum glulisinum*, *insulinum humanum*, *insulinum isophanum*, *insulinum lisprum*, *insulinum lisprum zinci protaminati injectio + insulinum lisprum*, *injectio neutralis*, *insulinum lisprum+ injectio neutralis*,
- długodziałające analogi insuliny – *insulinum detemirum* i *insulinum glargine*, *insulinum degludecum + Insulinum aspartum*, *Insulinum glarginum*

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Forxiga we wnioskowanym wskazaniu wskazał kontynuację dotychczasowego leczenia (optymalizacja leczenia).

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

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
kontynuacja dotychczasowego leczenia (optymalizacja leczenia)	<p>Uwzględniając polskie wytyczne leczenia cukrzycy jako komparator dla dapagliflozyny po nieskuteczności leczenia hipoglikemizującego należy rozważyć następujące leki (stosowane w różnych skojarzeniach między sobą i z metforminą): pochodną sulfonilomocznika, inhibitory α-glukozydazy, inhibitory DPP-4, inne inhibitory SGLT-2, agonistów receptora GLP-1, agonistów PPAR-γ, insulinę.</p> <p>Wszystkie te grupy leków stanowią teoretycznie komparatory dla dapagliflozyny, jednakże w związku z tym, iż wnioskowane wskazanie dotyczy specyficznej grupy chorych, tj. z chorobą układu sercowo-naczyniowego i/lub z sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka, zgodnie z wytycznymi u chorych tych powinno się rozważyć w pierwszej kolejności zastosowanie preparatów o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe, tj. leków z grupy agonistów GLP1 lub inhibitorów SGLT-2.</p> <p>Zarówno inhibitory SGLT-2 jak i agoniści receptora GLP-1 są od niedawna refundowane w Polsce. Fiozyna (dapagliflozyna, kanagliflozyna, empagliflozyna) refundowane są we wskazaniu: „cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c \geq 8 % oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość”, a więc we wskazaniu częściowo pokrywającym się z wnioskowanym. W związku z tym, iż we wskazaniu refundacyjnym dapagliflozyna jest już refundowana a poza tym wskazaniem fiozyny nie są refundowane, inne inhibitory SGLT-2 nie stanowią komparatora dla dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu. <p>Z kolei dulaglutyd i semaglutyd refundowane są we wskazaniu: „cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c \geq 8 %, z otyłością definiowaną jako BMI \geq35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu”, a więc we wskazaniu częściowo pokrywającym się z wnioskowanym i stanowiącym jednocześnie szczególny przypadek obecnego wskazania refundacyjnego dla fiozyny (wyłącznie chorzy z otyłością). W związku z tym, że dapagliflozyna jest już refundowana we wskazaniu pokrywającym wskazanie refundacyjne dla agonistów GLP1, agoniści receptora GLP-1 te nie stanowią komparatora dla dapagliflozyny w nowym wnioskowanym wskazaniu. <p>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, komparator 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), stanowi placebo, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowego leczenia (optymalizacja leczenia).</p> 	Komentarz/uwagi pod tabelą.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi m.in. wytycznymi PTD 2019, w przypadku nieskuteczności monoterapii metforminą zaleca się modyfikację stylu życia i dołączenie do metforminy inhibitora SGLT-2, leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), pochodnej sulfonilomocznika lub agonisty PPAR-g. Jak wskazał ekspert kliniczny, w obecnej praktyce klinicznej w Polsce u wskazanej grupy pacjentów po niepowodzeniu monoterapii pacjenci mogą stosować terapię dwulekową uwzględniającą pochodne

sulfonylomocznika, agonistów receptora dla GLP-1 lub inhibitory SGLT-2. W opinii analityków komparatorem dla ocenianej interwencji, tj. inhibitora SGLT-2 stosowanego w ramach terapii dwulekowej, powinien być inny schemat dwulekowy. Z uwagi na ograniczenia w refundacji agonistów receptora GLP-1, za refundowany komparator należy uznać schemat dwulekowy metformina + pochodne sulfonylomocznika, a następnie metformina + pochodna sulfonylomocznika + insulina. Należy przy tym zaznaczyć, że refundowany komparator oznacza obecnie dostępną, finansowaną ze środków publicznych terapię, nawet jeśli nie jest ona preferowaną terapią wg najnowszych wytycznych klinicznych. Wykazanie przewagi dapagliflozyny nad placebo, tj. u pacjentów u których wcześniejsze leczenie okazało się nieskuteczne, nie jest wystarczające dla oceny proponowanej technologii medycznej.

Dodatkowo należy podkreślić, że w ramach analizy wpływu na budżet oraz szacując koszty w ramach analizy ekonomicznej, wnioskodawca stosuje odmienne podejście i porównuje dodanie dapagliflozyny do wcześniejszego leczenia z dodaniem sulfonylomocznika lub insuliny. Wnioskodawca stwierdza, że „[w] rzeczywistej praktyce klinicznej w przypadku ramienia interwencji DAPA będzie dodawana do wcześniejszego leczenia (z ewentualną redukcją dawek lub pominięciem leków), podczas gdy w przypadku ramienia komparatora terapia standardowa będzie intensyfikowana poprzez dodanie innych leków” (AE, s. 46). Prowadzi to do modelowania skuteczności komparatora na podstawie skuteczności ramienia placebo w badaniu DECLARE, przy jednoczesnym uwzględnieniu kosztów pochodnych sulfonylomocznika i insuliny w ramieniu komparatora. Skutkuje to zaniżeniem szacowanego ICUR. W tabeli poniżej przedstawiono założenia odnośnie składu terapii w przypadku ramienia interwencji i komparatora wg wnioskodawcy.

Podsumowując, analitycy Agencji uważają wybór placebo jako komparatora za nieprawidłowy a ponadto niekonsekwentnie zaimplementowany w ramach analiz wnioskodawcy.

Tabela 10. Założenia wnioskodawcy odnośnie składu terapii w przypadku ramienia interwencji i komparatora (AE, ss. 46-27)

Nieskuteczność	Ramię komparatora	Ramię interwencji
1 OAD		
MET: 85%*	MET+SU	MET+DAPA
SU: 15%*	SU**	DAPA
OADs***		
MET+SU – chorzy, którzy następnie dostaną INS: [redacted]	MET+SU+INS	MET+SU+DAPA
MET+SU – chorzy wstrzymujący się od włączenia INS: [redacted]	MET+SU	MET+DAPA (50%####) lub MET+SU+DAPA (50%##)
INS^		
MET+INS: 75,8%^	MET+INS	MET+INS zmniejszona dawka^^+DAPA
MET+SU+INS: 24,2%##	MET+SU+INS	MET+SU+INS zmniejszona dawka^^+DAPA

~ odpowiednio scenariusz nowy i istniejący (patrz rozdz. 3.4 w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*); * w oparciu o wykres 4.9 z raportu NFZ na temat cukrzycy; ** niezaawansowani chorzy, więc nie będą chcieli przechodzić na INS; *** upraszczająco przyjęto schemat MET+SU w oparciu o wykres 4.9 z raportu NFZ na temat cukrzycyⁱ (stanowił 93% z schematów OADs, pozostałe miały pomijalny udział); # odsetek chorych, u których do OADs (dla HbA1c między 7 a 8%) dodawana jest INS ([redacted]); ## dopełnienie do 100%; #### odsetek chorych (z chorych, u których nie byłaby dodawana INS), u których po dodaniu DAPA będzie można zrezygnować z SU – założenie arbitralne (brak danych); ^ upraszczająco przyjęto schematy MET+INS i MET+SU+INS w oparciu o wykres 4.9 z raportu NFZ na temat cukrzycyⁱ (stanowiły odpowiednio 71% i 23% ze schematów INS z OAD/OADs, pozostałe miały pomijalny udział); ^^ udział MET+INS w MET+INS i MET+SU+INS w oparciu o wykres 4.9 z raportu NFZ na temat cukrzycyⁱ; ^^ patrz rozdz. 5.2.6.1.2. AE wnioskodawcy.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (Forxiga) w leczeniu pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, 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 poniżej: obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość,

w porównaniu z placebo.

Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	chorzy z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczeni terapiami hipogl kemizującymi (min 1 lekiem) z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, tj. zdiagnozowaną chorobą sercowo-naczyniową lub uszkodzeniem innych narządów objawiającym się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub z co najmniej 2 czynnikami ryzyka CV (tj. rozszerzona w stosunku do wnioskowanej w związku ze spodziewanym brakiem dowodów w tak zawężonej populacji pod kątem ograniczenia wydatków budżetowych NFZ).	<ul style="list-style-type: none"> • mała liczebność populacji (<50 w grupie leczonych DAPA), • populacja azjatycka, • badania niededykowane chorym z CVD i cukrzycą (populacja mieszana chorych z CVD i bez albo chorych z cukrzycą i bez), • pierwszorzędowe PK nie dotyczą twardych PK (lub jakości życia), • brak osobnych wyników dla analizowanej interwencji (w tym we właściwej dawce), • abstrakty konferencyjne (jeśli nie dotyczą włączonych badań), 	Wnioskowana wskazanie jest węższe niż wskazanie rejestracyjne.
Interwencja	dapagliflozyna w dawce 10 mg/d, zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego, jako lek dodany do dotychczasowej terapii hipogl kemizującej	<ul style="list-style-type: none"> • poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, • badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków), 	Bez uwag.
Komparatory	kontynuacja dotychczasowego leczenia (optymalizacja terapii) -placebo	<ul style="list-style-type: none"> • doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, • badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych, • badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, • badania porównujące różne dawki tego samego leku. 	Zgodnie z uwagą w rodz. 3.6 komparatorem powinna być refundowana terapia obejmująca schemat dwulekowy
Punkty końcowe	Ocena skuteczności, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> • 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 ($\geq 40\%$) 		Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>zmniejszenie EGFR do <60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych),</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 (≥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); <p>Ocena bezpieczeństwa, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie, • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, • najważniejsze zdarzenia niepożądane, • ciężkie zdarzenia niepożądane występujące z częstością ≥ 2% w którymkolwiek ramieniu badania. 		
Typ badań	<p>badania pierwotne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prospektywne, • z randomizacją, • z grupą kontrolną, • z okresem stosowania terapii ≥ 12 tygodni. 		Bez uwag.
Inne kryteria	<p>Włączono publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).</p>		Bez uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

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

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

W procesie wyszukiwania wykorzystano również z:

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

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

Przeгляд systematyczny dla baz danych przeprowadzono 27.02.2020 r.

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

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne w bazach Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących substancji czynnej oraz nazw handlowych. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 30.07.2020 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli dwie publikacje dotyczące wyników dla subpopulacji pacjentów z badania DECLARE-TIMI 58 (w tym jedna opublikowana przed datą wyszukiwania wskazaną w analizie klinicznej), co wskazano w piśmie dot. wymagań minimalnych. W ramach uzupełnień. Wnioskodawca włączył odnalezione publikacje do przeglądu systematycznego.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny (+ terapia podstawowa) vs PLA (+ terapia podstawowa) - badanie DECLARE-TIMI 58, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową, było badaniem randomizowanym i zostało przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, o charakterze wielośrodkowym i międzynarodowym.

4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

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

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej (dokładny opis badania znajduje się w AKL Wnioskodawcy rozdz. 4.1.2).

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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>DECLARE-TIMI 58</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>AstraZeneca oraz Bristol-Myers Squ bb</p>	<ul style="list-style-type: none"> międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby opis metody randomizacji: randomizacja stratyfikowana 882 ośrodki w 33 krajach (w tym w Polsce); ediana obserwacji 4,2 lata (rozstęp międzykwartylny 3,9-4,4) przy łącznej liczbie 69 547 pacjentolat[^] interwencje: <ul style="list-style-type: none"> ✓ DAPA 10 mg/d + terapia podstawowa^{^^}, ✓ PLA + terapia podstawowa^{^^}, hipoteza badawcza: <i>non-inferiority (H1)</i> i <i>superiority (H2)</i> 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 2; wiek ≥ 40 lat; HbA1c $\geq 6,5\%$ ale $<12\%$; klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min; wiele czynników ryzyka ASCVD (mężczyźni ≥ 55 r.ż. lub kobiety ≥ 60 r.ż. z ≥ 1 typowym czynnikiem ryzyka, w tym: nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia [definiowana jako poziom cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości > 130 mg/dl, tj. 3,36 mmol/l, lub stosowanie terapii obniżających poziom lipidów] lub palenie tytoniu) lub zdiagnozowana ASCVD (zdefiniowana jako klinicznie widoczna choroba niedokrwienna serca, choroba niedokrwienna naczyń mózgowych lub choroba tętnic obwodowych). <p><u>Liczba pacjentów: 17 160</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DAPA+ terapia podstawowa; N = 8 582 PLA +terapia podstaowa; N= 8 582 os. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> złożony punkt końcowy mierzony częstością występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, ang. major adverse cardiac events) - MACE definiowano jako zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny; złożony punkt końcowy (zgon sercowo-naczyniowy lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca). <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 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 zastoinowej niewydolności serca; złożony punkt końcowy: zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny, hospitalizacje z powodu niewydolności serca, hospitalizacja z powodu niestabilnej duszniczy bolesnej lub hospitalizacja z jakiegokolwiek powodu, rewaskularyzacja; zmiana masy ciała w odniesieniu do wartości początkowej;

[^] dotyczy fazy właściwej badania – badanie było poprzedzone fazą wstępną, trwającą od 4 do 8 tyg., z pojedynczym zaślepieniem, w której wszyscy chorzy dostawali PLA (25 698 chorych) – po jej zakończeniu chorzy, którzy spełniali kryteria włączenia (17 1 60 chorych) poddani zostali losowemu przydziału do grup i uczestniczyli w fazie właściwej badania, podwójnie zaślepionej; ^{^^} zastosowanie leków obniżających stężenie glukozy, innych niż kotransporter glukozowo-sodowy 2 (ang. sodium-glucose linked transporter 2, SGLT2) stosowany bez zaślepienia, pioglitazonu lub rozyglitazonu, zależało od lekarza prowadzącego; podczas badania 9,5% pacjentów w grupie dapagliflozyny i 11,4% w grupie placebo było leczonych agonistami receptorów białkowych podobnych do glukagonu, a odpowiednio 3,4% i 6,1% leczono inhibitorami SGLT2 stosowanymi bez zaślepienia

4.1.5. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

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

Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy zostały przedstawione w tabeli na kolejnej stronie.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego Cochrane Collaboration

Domena	Ocena
Randomizacja	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie
Niekompletność wyników	niskie
Selektywne raportowanie	Wysokie (Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych wymienionych w publikacji, ale nie założonych w badaniu – zgodnie z protokołem w badaniu były jeszcze dodatkowe punkty końcowe)
Inne czynniki	niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy, str. 102):

- „Włączone do analizy badania należy uznać zatem za wiarygodne i wolne od istotnych ograniczeń”
- „W kontekście zdefiniowanego problemu decyzyjnego ograniczeniem jest brak badań idealnie odpowiadających wnioskowanemu wskazaniu, należy jednak zauważyć, że ograniczenie to ma służyć zachowaniu całkowitej kontroli budżetu płatnika publicznego a definicja ryzyka sercowo-naczyniowego odpowiada definicji przyjętej w aktualnym wskazaniu refundacyjnym dla dapagliflozyny
- W związku z możliwością braku dowodów w tak zawężonej populacji pod kątem ograniczenia wydatków budżetowych NFZ kryteria włączenia do przeglądu rozszerzono w odniesieniu do wnioskowanej populacji. Pomimo tego kryteria spełniło jedynie 1 randomizowane badanie kliniczne (DECLARE-TIMI 58) i 1 badanie obserwacyjne (Norhammar 2019). Do przeglądu nie zakwalifikowano żadnego opracowania wtórnego, należy jednak zaznaczyć, że w związku z 1 badaniem randomizowanym (DECLARE-TIMI 58) dotyczącym analizowanego problemu wyniki ewentualnych opracowań wtórnych nie wniosłyby dodatkowych informacji.”;

Ocena jakości badań wg. analityków Agencji:

- Mając na uwadze komentarz dot. wyboru komparatora wskazany w rozdz. 3.6 należy wskazać, że podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań porównujących dapagliflozynę stosowaną w ramach schematu dwulekowego z innym schematem dwulekowym obejmujących refundowane terapie (w warunkach polskich będzie to schemat dwulekowy metformina + pochodne sulfonylomocznika). We włączonym badaniu porównywany był schemat DAPA+ terapia podstawowa vs. Placebo+terapia standardowa, co oznacza, że porównano schemat dwulekowy z monoterapią lekiem pierwszego wyboru. Podejście takie nie odzwierciedla praktyki klinicznej oraz nie uwzględnia dostępnych i refundowanych opcji terapeutycznych.
- Wnioskowane wskazanie refundacyjne obejmuje szerszą grupę pacjentów niż badanie kliniczne włączone do analizy. Do badania mogli być kwalifikowani pacjenci powyżej 40 r.ż z poziomem HbA1c $\geq 6,5\%$ ale $<12\%$ i klirens kreatyniny ≥ 60 ml/mi i czynnikami ryzyka ASCVD. Wskazanie refundacyjne nie ogranicza natomiast pacjentów ze względu na wiek i poziom HbA1c i klirens kreatyniny. Brak jest zatem badań dla szerokiej populacji docelowej, u której wnioskowany lek miałby być stosowany.
- Wnioskowane wskazanie refundacyjne obejmuje pacjentów z nieskutecznością co najmniej jednego leku przeciwsukrzycowego. Obecnie lek Forxiga jest refundowany w ramach terapii trójlekowej w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów z populacji węższej niż wnioskowana. W badaniu klinicznym wskazano odsetki pacjentów stosujących poszczególne leki przeciwsukrzycowe w ramach terapii podstawowej. Nie wskazano jednak informacji czy leki te stosowane były w monoterapii, czy też mogły być stosowane w skojarzeniu. W badaniu nie przeprowadzono także analizy skuteczności uwzględniającej subpopulacje pacjentów w zależności od stosowanego leczenia, co ogranicza wnioskowanie.

4.1.6. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

W ramach przeprowadzonej weryfikacji syntezy wyników w przeglądzie wnioskodawcy nie zidentyfikowano błędów/ ograniczeń wpływających na wnioski z analizy.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.2. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki badania DECLARE-TIMI 58. Różnice istotne statystycznie zostały pogrubione. Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL Wnioskodawcy rozdz. 5 i 6)

Pierwszorzędowe punkty końcowe

Występowanie pierwszorzędowego punktu końcowego - MACE raportowano ze zbliżoną częstością w ramieniu DAPA i PLA, Nie wykazano różnic IS pomiędzy ramionami.

W zakresie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca raportowano mniej zdarzeń w ramieniu DAPA. Różnica była IS.

Tabela 14. Pierwszorzędowe punkty końcowe – DAPA vs. PLC

Punkt końcowy	DAPA(%)/ PLC (%)*	HR [95%CI]*	OR [95% CI]**	p**	RD [95% CI]**	p**	NNT [95% CI]**
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca	417 (4,9)/ 496 (5,8)	0,83 [0,73; 0,95], p=0,005	0,83 [0,73; 0,95]	0,007	-0,01 [-0,02; - 0,003]	0,007	109 [63; 398]
MACE	756 (8,8)/ 803 (9,4)	0,93 [0,84; 1,03],	0,94 [0,84; 1,04]	Ns	-0,01 [-0,01; 0,003]	ns	na

* z publikacji; ** obliczenia własne Wnioskodawcy

W badaniu DECLARE-TIMI 58 przeprowadzono ocenę MACE również w podgrupach chorych w zależności od grupy ryzyka (ustalona miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa lub czynniki ryzyka ASCVD), niewydolności serca w historii choroby (tak lub nie) oraz eGFR (≥ 90 , ≥ 60 do < 90 i < 60 ml/min/1,73 m²). Korzyści ze stosowania dapagliflozyny w odniesieniu do MACE były podobne w różnych podgrupach, przy czym wynik istotny statystycznie uzyskano u chorych po zawale serca, obserwowano redukcję ryzyka MACE dzięki stosowaniu DAPA o 16% (HR=0,84 [95% CI 0,72; 0,99])

Drugorzędowe punkty końcowe

Występowanie złożonego „nerkowego” punktu końcowego raportowano IS rzadziej w grupie DAPA. Również w zakresie hospitalizacji z powodu niewydolności serca zdarzenia te raportowano rzadziej w ramieniu DAPA.

Tabela 15. Drugorzędowe punkty końcowe – DAPA vs. PLC

Punkt końcowy	DAPA(%)/ PLC (%)*	HR [95%CI]*	OR [95% CI]**	p**	RD [95% CI]**	p**	NNT [95% CI]**
Złożony „nerkowy” punkt końcowy ($\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do < 60 ml/min/1,73 m ² , schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych)	370 (4,3)/480 (5,6)	0,76 (0,67; 0,87)	0,76 [0,66; 0,87]	0,0001	-0,01 [-0,02; -0,01]	0,0001	78 [52; 158]
Zgon niezależnie od przyczyny	529 (6,2)/ 570 (6,6)	0,93 (0,82; 1,04)	0,92 [0,82; 1,04]	ns	-0,005 [-0,01; 0,003]	ns	na
Hospitalizacje z powodu niewydolności serca	212 (2,5)/ 286 (3,3)	0,73 (0,61; 0,88)	0,73 [0,61; 0,88]	0,0008	-0,01 [-0,01; -0,004]	0,0007	116 [74; 277]

* z publikacji; ** obliczenia własne Wnioskodawcy

Pozostałe punkty końcowe

W zakresie pozostałych ocenianych punktów końcowych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy ocenianymi grupami.

Tabela 16. Pozostałe punkty końcowe – DAPA vs. PLC

Punkt końcowy	DAPA(%)/ PLC (%)*	HR [95%CI]*	OR [95% CI]**	p**	RD [95% CI]**	p**	NNT [95% CI]**
Zawał mięśnia sercowego	393 (4,6)/ 441 (5,1)	0,89 (0,77; 1,01)	0,89 [0,77; 1,02]	0,09	-0,01 [-0,01; 0,001]	0,09	na
Udar niedokrwienny	235 (2,7)/ 231 (2,7)	1,01 (0,84; 1,21)	1,02 [0,85; 1,22]	ns	0,0005 [-0,004; 0,01]	ns	na
Zgon z przyczyn sercowo- naczyniowych	245 (2,9)/ 249 (3,9)	0,98 (0,82; 1,17)	0,98 [0,82; 1,18]	ns	-0,0005 [-0,01; 0,005]	ns	na
Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe	211 (2,5)/ 238 (2,8)	0,88 (0,73; 1,06)	0,88 [0,73; 1,07]	ns	-0,003 [-0,01; 0,002]	ns	na

* z publikacji; ** obliczenia własne Wnioskodawcy

W grupie DAPA odnotowano IS większą redukcję poziomu HbA1c, masy ciała, skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w porównaniu do PLC

Tabela 17. Ciągłe punkty końcowe – DAPA vs. PLC

Punkt końcowy	DAPA (SD)/PLC (SD)*	MD [95% CI]^	p^	MD _{MNK} [95%CI]**
HbA1c, %	7,85 (0,35)/ 8,09(0,35)	-0,24 [-0,25; -0,23]	<0,00001	0,42 [0,40; 0,45]
Masa ciała, kg	87,01 (0,16)/ 88,94 (0,16)	-1,93 [-1,93; -1,93]	<0,00001	1,8 [1,7; 2,0]
SBP, mmHg	132,46 (0,38)/ 134,84 (0,38)	-2,38 [-2,39; -2,37]	<0,00001	2,7 [2,4; 3,0]
DBP, mmHg	75,64 (0,22)/ 76,08 (0,22)	-0,44 [-0,45; -0,43]	<0,00001	0,7 [0,6; 0,9]

* wartości końcowe po 48 mies. odczytane z wykresu z załącznika do opublikowanego badania; ** wartości z publikacji dotyczące średniej różnicy między DAPA i PLA w odniesieniu do zmniejszenia HbA1c/masy ciała/SBP/DBP z całego okresu trwania badania (w różnych punktach czasowych); ^ obliczone w programie RevMan.

4.2.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 przedstawiono na podstawie badania DECLARE-TIMI 58

W analizie wnioskodawcy uwzględniono następujące punkty końcowe:

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

W ramieniu DAPA istotnie statystycznie rzadziej odnotowano: SAEs, ciężką hipoglikemię, ostre uszkodzenie nerek, rak pęcherza.

Różnicę IS na niekorzyść wnioskowanej technologii odnotowano dla punktów końcowych: AE powodujące przerwanie leczenia, cukrzycowa kwasica ketonowa, infekcje narządów płciowych

W zakresie pozostałych punktów końcowych nie odnotowano różnic pomiędzy grupami. Szczegóły przedstawia tabela poniżej

Tabela 18. Ocena bezpieczeństwa – DAPA vs. PLC

Punkt końcowy	DAPA (%)/ PLC (%)	OR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
Zdarzenia niepożądane ogółem						
SAEs	2925 (34,1)/ 3100 (36,2)	0,91 [0,86; 0,97]	0,005	-0,02 [-0,03; - 0,01]	0,005	na
AE powodujące przerwanie leczenia	693 (8,1)/ 592 (6,9)	1,18 [1,06; 1,33]	0,004	0,01 [0,004; 0,02]	0,004	85 [50; 259]
Najważniejsze zdarzenia niepożądane						
Zdarzenie ciężkiej hipoglikemii	58 (0,7)/ 83 (1,0)	0,70 [0,50; 0,98]	0,04	-0,003 [-0,01; -0,002]	0,03	na
Cukrzycowa kwasica ketonowa*	27 (0,3)/ 12 (0,1)	2,25 [1,14; 4,45]	0,02	0,002 [0,0003; 0,003]	0,02	571 [314; 3099]
Amputacja	123 (1,4)/ 113 (1,3)	1,09 [0,84; 1,41]	ns	0,001 [-0,002; 0,005]	ns	na
Złamanie	457 (5,3)/ 440 (5,1)	1,04 [0,91; 1,19]	ns	0,003 [-0,005; 0,01]	ns	na
Objawy hipowolemii	213 (2,5)/ 207 (2,4)	1,03 [0,85; 1,25]	ns	0,001 [-0,004; 0,01]	ns	na
Ostre uszkodzenie nerek	125 (1,5)/ 175 (2,0)	0,71 [0,56; 0,89]	0,004	-0,01 [-0,01; - 0,002]	0,004	na
Infekcje narządów płciowych**	76 (0,9)/ 9 (0,1)	8,51 [4,26; 16,99]	<0,00001	0,01 [0,01; 0,01]	<0,00001	127 [100; 174]
Infekcje dróg moczowych	127 (1,5)/ 133 (1,6)	0,95 [0,75; 1,22]	ns	-0,001 [- 0,004; 0,003]	ns	na
Nowotwór	481 (5,6)/ 486 (5,7)	0,99 [0,87; 1,13]	ns	-0,001 [-0,01; 0,01]	ns	na
Rak pęcherza	26 (0,3)/ 45 (0,5)	0,58 [0,36; 0,93]	0,03	-0,002 [- 0,004; - 0,0003]	0,02	na
Rak piersi	36 (0,4)/ 35 (0,4)	1,03 [0,64; 1,64]	ns	0,0001 [- 0,002; 0,002]	ns	na
Nadwrażliwość	32 (0,4)/ 36 (0,4)	0,89 [0,55; 1,43]	ns	-0,0005 [- 0,002; 0,001]	ns	na
Zdarzenie wątrobowe	82 (1,0)/ 87 (1,0)	0,94 [0,70; 1,27]	ns	-0,001 [- 0,004; 0,002]	ns	na
Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące z częstością ≥ 2% w którymkolwiek ramieniu badania						
Niestabilna dławica piersiowa	243 (2,8)/ 238 (2,8)	1,02 [0,85; 1,22]	ns	0,001 [-0,004; 0,01]	ns	na
Ostry zawał mięśnia sercowego	228 (2,7)/ 195 (2,3)	1,17 [0,97; 1,42]	ns	0,004 [-0,001; 0,01]	ns	na
Zapalenie płuc	163 (1,9)/ 183 (2,1)	0,89 [0,72; 1,10]	ns	-0,002 [-0,01; 0,002]	ns	na

4.2.4. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.4.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Skuteczność praktyczna

W ramach skuteczności praktycznej wnioskodawca przedstawił badanie obserwacyjne Norhammar 2019, którego celem było porównanie dapagliflozyny z innymi lekami przeciwcukrzycowymi pod kątem oceny bezpieczeństwa CV i odsetka zdarzeń CV w populacji chorych z cukrzycą typu 2, w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, po zastosowaniu głównych kryteriów włączenia i wyników jak w badaniu DECLARE-TIMI 58. W badaniu przeanalizowano dane dla 28 408 pacjentów, dla okresu obserwacji 1,6 roku (45 434 pacjentolat).

W badaniu wykazano, że stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do innych leków przeciwcukrzycowych jest związane z istotnie:

- mniejszą częstością zdarzeń hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonów z przyczyn CV: 20,6 vs 26,0 na 1000 pacjentolat;
- mniejszą częstością zdarzeń hospitalizacji z powodu niewydolności serca: 15,5 vs 19,6 na 1000 pacjentolat;
- mniejszą częstością zgonów z przyczyn CV: 6,1 vs 8,1 na 1000 pacjentolat;
- mniejszą częstością zgonów niezależnie od przyczyny 16,1 vs 25,8 na 1000 pacjentolat;

co przekłada się na:

- niższe o 21% ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonów z przyczyn CV (HR=0,79 [95%CI: 0,69; 0,92], p=0,002),
- niższe o 21% ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HR=0,79 [95%CI: 0,67; 0,93], p=0,005),
- niższe o 25% ryzyko zgonów z przyczyn CV (HR=0,75 [95%CI: 0,57; 0,97], p=0,003),
- niższe o 37% ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny (HR=0,63 [95%CI: 0,54; 0,74], p<0,001).

Uzyskane wyniki były zbliżone do tych w badaniu DECLARE-TIMI 58.

Wnioskodawca do analizy klinicznej włączył także dodatkowo 5 badań oceniających skuteczność DAPA w populacji odmiennej niż wnioskowana (Nystrom 2017, Persson 2018 – badanie CVD-REAL, Toulis 2017, DAPA-HF, DEFINE-HF.). Wyniki badań znajdują się w AKL Wnioskodawcy (rozdz. 8)

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

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa według ChPL Forxiga

Zgodnie z ChPL Forxiga zdarzeniami niepożądanymi występującymi:

- bardzo często ($\geq 1/10$) były: hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną),
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) były: zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i powięzane zakażenia narządów płciowych, zakażenia układu moczowego; zawroty głowy; wysypka, ból pleców; dysuria, wielomocz; zwiększony hematokryt, obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny, dyslipidemia,

Komunikaty bezpieczeństwa: URPL, EMA, FDA

Dnia 18.08.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA. Odnaleziono 1 komunikat dotyczący bezpieczeństwa, który nie został opisany w AKL, z datą publikacji po dacie złożenia wniosku do MZ. Pozostałe odnalezione komunikaty dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych pokrywały się z profilem bezpieczeństwa omówionym w ChPL Forxiga.

URPL

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

Źródło: URPL 01/2019

4.3. Komentarz Agencji

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny (+ terapia podstawowa) vs PLA (+ terapia podstawowa) - badanie DECLARE-TIMI 58, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową. Wyniki badania wskazują na skuteczność DAPA w zakresie części punktów końcowych m.in. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca, złożony „nerkowy” punkt końcowy, hospitalizacje z powodu niewydolności serca. W zakresie pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego MACE nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy ocenianą interwencją a placebo.

W zakresie bezpieczeństwa w ramieniu DAPA odnotowano więcej częstsze występowanie AE powodujące przerwanie leczenia, cukrzycowa kwasica ketonowa, infekcje narządów płciowych.

W ocenie analityków Agencji podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań porównujących dapagliflozynę stosowaną w ramach schematu dwulekowego z innym schematem dwulekowym obejmujących refundowane terapie. Podejście takie jest zgodne z wytycznymi klinicznymi m.in. wytycznymi PTD 2019, jak również stanowiskiem ekspertów. Brak informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania DAPA w ramach schematu dwulekowego w porównaniu do innej terapii złożonej uniemożliwia wnioskowanie w tym zakresie.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie włączono żadnych opracowań wtórnych.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Zgodnie z analizą wnioskodawcy celem analizy była ocena kosztów-użyteczności stosowania dapagliflozyny (Forxiga) we wskazaniu: 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

Dapagliflozynę dodaną do dotychczasowego leczenia hipoglikemizującego porównano z kontynuacją dotychczasowego leczenia (DAPA + standardowa terapia vs. PLA + standardowa terapia). Analiza użyteczności kosztów z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ + pacjenta). Wykorzystano model mikrosymulacyjny *Cardiff T2DM Model*. Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (40-letni).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Skuteczność terapii na podstawie badania DECLARE.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono koszty dapagliflozyny, koszty standardowego leczenia, podania leków (igły do podania insuliny) i monitorowania (nakłuwacze i paski do oznaczania poziomu glukozy). Ponadto uwzględniono koszty leczenia powikłań i zdarzeń niepożądanych oraz koszty związane z przyrostem masy ciała.

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczność początkowa pacjentów za HSE 2003 w ramach analizy podstawowej. Przyjęto, że użyteczność zmniejsza się wraz z wiekiem. Przyjęto obniżenia użyteczności związane ze zdarzeniami makro- i mikronaczyniowymi oraz z hipoglikemią i innymi działaniami niepożądanymi. Szczegółowe oszacowania użyteczności patrz ss. 36-42 AE Wnioskodawcy.

Dyskontowanie

3,5% dla efektów, 5% dla kosztów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 19. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	DAPA	PLC
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie dapagliflozyny w miejsce placebo jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł [redacted]. ICUR z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wyniósł [redacted]. Wszystkie oszacowane wartości ICUR są [redacted] od aktualnego progu użyteczności kosztowej.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił dodatkowy wariant z uwzględnieniem zdarzeń nerkowych. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł [redacted]. ICUR z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wyniósł [redacted].

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy NFZ [redacted]. Te same ceny oszacowane z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wynoszą [redacted].

Jednakże w opinii analityków Agencji **zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących wyższości leku na aktualnie refundowanymi komparatorami, tj. pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną – wnioskodawca przedstawił jedynie badanie RCT porównujące stosowanie dapagliflozyny oraz placebo.

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji urzędowa cena zbytu zrównująca koszt stosowania z perspektywy NFZ wynosi [redacted]. Te same ceny oszacowane z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wynoszą [redacted].

¹ 147 024 zł

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Przedstawiono analiza deterministyczną oraz probabilistyczną. Analizy wrażliwości prawidłowe.

W analizie deterministycznej uwzględniono takie parametry inny zestaw użyteczności, inne koszty powikłań i zdarzeń niepożądanych, 20-letni horyzont czasowy czy inne równania ryzyka wystąpienia zdarzeń klinicznych (łącznie 13 scenariuszy). W żadnym ze scenariuszy analizy deterministycznej nie doszło do zmiany wnioskovania. Analiza probabilistyczna potwierdza stabilność wyników.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 20. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	W ocenie analityków Agencji stosowanie dapagliflozyny należy porównać z włączaniem kolejnych refundowanych leków przeciwcukrzycowych, tj. pochodnych sulfonilomocznika i insuliny.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywni.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przedstawiono analizę deterministyczną oraz probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, typ modelu oraz długość horyzontu czasowego prawidłowe. Jednak w ocenie analityków Agencji stosowanie dapagliflozyny należy porównać z włączaniem kolejnych refundowanych leków przeciwcukrzycowych, tj. pochodnych sulfonilomocznika i insuliny, tak jak ma to miejsce w analizie wpływu na budżet. Szczegółowe omówienie wyboru komparatorów znajduje się w rozdziale 3.6 *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę*. Należy zwrócić uwagę, że szacując koszty wnioskodawca uwzględnił koszty włączania kolejnych leków przeciwcukrzycowych. Tym samym w analizie wnioskodawcy skuteczność komparatora jest modelowana na podstawie skuteczności ramienia placebo w badaniu DECLARE, ale koszty komparatora uwzględniają koszty pochodnych sulfonilomocznika i insuliny. Skutkuje to zaniżeniem szacowanego ICUR.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe, tj. nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów. Należy jednak zwrócić uwagę na ograniczenia dot. wyboru komparatora i modelowania opisane w rozdziale 5.3.1 *Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy*.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Walidacja zewnętrzna na podstawie badań EMPA-REG, CANVAS i CREDENCE. Odsetki zdarzeń zaobserwowane w badaniach porównano z wynikami modelowania. W ocenie wnioskodawcy wyniki walidacji wskazują na wysoki stopień liniowej korelacji między zaobserwowanymi a przewidywanymi wynikami oraz niewielkie niedoszacowanie wyników walidacji przez model. Raport z walidacji wnioskodawcy znajduje się na ss. 63-69 AE.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, w związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych. Należy jednak zwrócić uwagę na ograniczenia dot. wyboru komparatora i modelowania opisane w rozdziale 5.3.1 *Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy*.

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca nie odnalazł innych analiz oceniających stosowanie leku Forxiga w ocenianym wskazaniu.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Według Wnioskodawcy celem analizy wpływu na budżet jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych dapagliflozyny (Forxiga) w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego
- wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy

Horyzont czasowy

- W analizie został przyjęty 2-letni horyzont czasowy.

Kluczowe założenia

W analizie wnioskodawcy rozważano dwa scenariusze:

- w ramach scenariusza istniejącego założono brak finansowania ze środków publicznych dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym w populacji docelowej,
- w ramach scenariusza nowego założono finansowanie dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu w populacji docelowej, [] w ramach istniejącej grupy limitowej.

W rzeczywistej praktyce klinicznej w przypadku scenariusza nowego DAPA będzie dodawana do wcześniejszego leczenia (co może wiązać się z obniżeniem dawek lub pominięciem leków), podczas gdy w przypadku scenariusza istniejącego terapia będzie intensyfikowana poprzez dodanie innych leków.

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

W analizie wpływu na budżet przyjęto brak możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym oraz stopniowe rozpoczynanie leczenia (miesięczne okresy, zaczynając od stycznia 2021 r.).

W scenariuszu istniejącym założono dzienną dawkę dapagliflozyny równą 10 mg (zgodnie z ChPL Forxiga, DDD wg WHO), natomiast dzienną dawkę insuliny równą 40 IU (DDD wg WHO). Natomiast w scenariuszu nowym zgodnie z obserwowanym w badaniu Wilding 2014 zmniejszaniu dawki insuliny przyjęto zmniejszenie dawki o 11,2 jednostki. W związku z tym w scenariuszu nowym dawka DAPA wynosi 10 mg, natomiast dawka insuliny 28,8 IU.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Liczbę osób z cukrzycą typu 2 oszacowano na podstawie prognoz przeprowadzonych w oparciu o dane NFZ.

Z liczby chorych z cukrzycą stosujących chemioterapię odjęto chorych leczonych samą insuliną (w oparciu o dane z raportu NFZ7), zakładając, że odpowiadają oni chorym z cukrzycą typu 1 (założenie upraszczające).

Liczebność chorych z cukrzycą typu 2 rozszerzono o chorych niestosujących farmakoterapii, ale stosujących dietę i ćwiczenia fizyczne

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku prognozowaną populację osób z cukrzycą typu 2 w latach 2021-2022 zawężono:

- wykluczając pacjentów z nefropatią (ChPL Forxiga, *Sieradzki 2006, Bała 2011*),
- szacując odsetek pacjentów z niewystarczająco kontrolowanym poziomem glikemii, takim jak HbA1c \geq 7% (*Witek 2012, Sieradzki 2008*).

Ostatecznie wielkość populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji, została oszacowana o dodatkowe założenia:

- szacowane udziału dapagliflozyny jako SGLT-2 w rynku,
- odsetek pacjentów gotowych dopłacić [] miesięcznie za lek,
- przestrzeganie planu terapeutycznego na poziomie 80%,
- udział w rynku dapagliflozyny.

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

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga wiązać się będzie z perspektywy NFZ ze [redacted] w pierwszym i [redacted] w drugim roku [redacted] oraz odpowiednio o [redacted]. Wyniki z perspektywy wspólnej (pacjenta + NFZ) wykazały [redacted] w I roku analizy oraz [redacted] oraz [redacted]. Szczegóły zostały przedstawione w tabelach poniżej.

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	507 990 pacjentolat. (min 404 915 max 420 276)	527 262 pacjentolat. (min 599 409 max 622 148)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	174 183 os. (min.: 139 008 os., max.: 205 049 os)	231 122 os. (min.: 184 436 os., max.: 272 117 os.)

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza podstawowa wnioskodawcy, perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [redacted]		Perspektywa NFZ [redacted]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszt leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
W tym koszt DAPA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty monitorowania	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty zdarzeń CV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Koszt leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
W tym koszt DAPA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty monitorowania	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty zdarzeń CV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
Koszt leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
W tym koszt DAPA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty monitorowania	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty zdarzeń CV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza podstawowa wnioskodawcy, perspektywa wspólna

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna (z RSS)		Perspektywa wspólna (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszt leków	██████████	██████████	██████████	██████████
W tym koszt DAPA	█	█	█	█
Koszty podania	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty monitorowania	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty zdarzeń CV	██████████	██████████	██████████	██████████
Razem	██████████	██████████	██████████	██████████
Scenariusz nowy				
Koszt leków	██████████	██████████	██████████	██████████
W tym koszt DAPA	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty podania	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty monitorowania	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty zdarzeń CV	██████████	██████████	██████████	██████████
Razem	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty inkrementalne				
Koszt leków	██████████	██████████	██████████	██████████
W tym koszt DAPA	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty podania	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty monitorowania	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty zdarzeń CV	██████████	██████████	██████████	██████████
Razem	██████████	██████████	██████████	██████████

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi HTA AOTMiT. Wybrany przez wnioskodawcę horyzont jest zgodny z czasem obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK/NIE	Dane zaczerpnięte do analiz wnioskodawcy są aktualne na dzień złożenia wniosku w zakresie komun katów DGL. Dodatkowo, dane kosztowe dla igieł do penów i dla lancetów, które są nier refundowane ze środków publicznych, przyjęto na podstawie cen z jednego sklepu internetowego (diabetyk24.pl). Nie przedstawiono również danych źródłowych na podstawie których można by zweryfikować poprawność cen igieł do penów i lancetów zaimplementowanych do modelu elektronicznego wnioskodawcy.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Udział w rynku produktu leczniczego Forxiga, w razie wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej został oszacowany na podstawie danych wnioskodawcy, które nie zostały przekazane Agencji, w związku z tym, nie można było dokonać ich weryfikacji.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Roczna wielkość dostaw, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, jest określona we wniosku [redacted], co jest liczbą pokrywającą zapotrzebowanie populacji docelowej ze scenariusza podstawowego.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Uzasadnienie zamieszczono w rozdziale 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy niniejszej AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Uzasadnienie zamieszczono w rozdziale 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/NIE	Przeprowadzono analizę wrażliwości polegającą na przyjęciu minimalnego i maksymalnego wariantu liczebności populacji przyjmującej wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym. W analizie wrażliwości przesłanej przez wnioskodawcę nie uwzględniono niektórych czynników użytych do oszacowania docelowej liczby pacjentolat mających istotny wpływ na wynik analizy.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym. 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 lub 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.

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

Wysycenie rynku przez inhibitory SGLT-2 zostało szacowane na podstawie danych wnioskodawcy, jednak nie zostały one przedstawione we wniosku refundacyjnym w związku z tym nie było możliwości weryfikacji poprawności tych założeń.

Produkt leczniczy Forxiga ma być dostępny w aptece na receptę, [REDAKTOWANE]. Wnioskuje się dołączenie do istniejącej grupy limitowej. Biorąc pod uwagę zapisy ustawy o refundacji art. 14 i 15 analitycy Agencji uważają takie podejście za zasadne.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości z uwzględnieniem minimalnej i maksymalnej liczebności populacji, która w razie wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanego leku będzie nim leczona. Zakładając niepewność odsetka chorych z niewystarczającą kontrolą glikemii przy HbA1c $\geq 7\%$, oraz odsetka chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowano scenariusz minimalny i maksymalny.

Z perspektywy NFZ objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga będzie się wiązać z:

[REDAKTOWANE]

Z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga będzie się wiązać z:

[REDAKTOWANE]

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości wnioskodawcy, perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty Inkrementalne				
Scenariusz minimalny				
Scenariusz podstawowy				
Scenariusz maksymalny				

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości wnioskodawcy, perspektywa wspólna

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna (z RSS)		Perspektywa wspólna (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty Inkrementalne				
Scenariusz minimalny				
Scenariusz podstawowy				
Scenariusz maksymalny				

Przy interpretacji wyników należy mieć na uwadze ich ograniczenie związane z jednym z założeń wnioskodawcy.

Wnioskodawca przedstawił również wyniki analizy wpływu na budżet przy uwzględnieniu oszczędności w związku z unikniętymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi w wyniku stosowania dapagliflozyny. Wyniki powyższej analizy

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji odnaleźli współczynnik użyty do obliczenia liczby pacjentolat znacznie wpływający na wyniki BIA. Konstrukcja modelu Wnioskodawcy polegała na przemnożeniu liczby pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku przez współczynnik składający się z 4 zmiennych:

- Wysycenia rynku przez inhibitory SGLT-2 (na poziomie w I roku oraz w II roku analizy w grupie pacjentów przyjmujących doustne środki hipoglikemizujące, oraz i kolejno w I i II roku analizy))
- Przestrzegania planu terapeutycznego (na poziomie 80 % w I oraz II roku analizy)
- Odsetka chorych skłonnych dopłacić za lek (na poziomie w I oraz II roku analizy)
- Udział w rynku dapagliflozyny (na poziomie w I i II roku analizy)

Po uwzględnieniu wyżej wspomnianych składowych uzyskano współczynnik wyznaczający populację, u której wnioskowany produkt leczniczy będzie stosowany. Współczynnik ten przyjmuje wartości w I roku, oraz w II roku analizy. Wskazuje to na oszacowanie, że średnio ok osób z populacji docelowej pacjentów w ciągu pierwszych dwóch lat nie będzie korzystało z wnioskowanej terapii.

Wysycenie rynku przez leki z grupy inhibitorów SGLT-2 w I i II roku analizy zostało oszacowane jednak nie podaje dokładnej metodologii oszacowań.

Przestrzeganie planu terapeutycznego przez pacjentów na poziomie 80% zostało przyjęte przez Wnioskodawcę na podstawie jednego badania (ATTAIN). Odsetek chorych skłonnych dopłacić za lek hipoglikemizujący,

został oparty na badaniu zleconym przez Wnioskodawcę firmie prywatnej. Wyniki tego badania są aktualne na dzień 22.03.2018 r., nie ma możliwości zweryfikowania ich wiarygodności.

Zmiana w obszarze każdej z wyżej wymienionych zmiennych wiąże się ze znacznym wpływem na łączny koszt stosowania wnioskowanej terapii. Omówiony wyżej współczynnik, użyty do oszacowania populacji, w której wnioskowana terapia będzie stosowana na podstawie populacji docelowej pacjentów, nie został uwzględniony w analizie wrażliwości. Analitycy Agencji oszacowali wpływ zmiany powyższego współczynnika na wyniki BIA. Szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości uwzględniające niepewność współczynnika określającego populację, w której wnioskowana terapia będzie stosowana [PLN]

Kategoria kosztów	Koszt Inkrementalny względem scenariusza istniejącego z perspektywy NFZ		Zmiana procentowa względem analogicznego roku analizy z wariantu podstawowego	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz podstawowy (współczynnik na poziomie 0,34 dla I roku oraz 0,44 dla II roku analizy)				
Koszt leków				
W tym koszt DAPA				
Koszty monitorowania				
Koszty zdarzeń CV				
Razem				
Scenariusz alternatywny (współczynnik na poziomie 0,43 dla I roku oraz 0,55 dla II roku analizy)				
Koszt leków				
W tym koszt DAPA				
Koszty monitorowania				
Koszty zdarzeń CV				
Razem				
Scenariusz alternatywny (współczynnik na poziomie 0,52 dla I roku oraz 0,66 dla II roku analizy)				
Koszt leków				
W tym koszt DAPA				
Koszty monitorowania				
Koszty zdarzeń CV				
Razem				
* Zwiększenie oszczędności w danej kategorii kosztowej				

W ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono scenariusz analizy wrażliwości, w którym liczebność populacji, w której będzie stosowana wnioskowana interwencja, została oszacowana wykorzystując współczynnik na poziomie 0,43 w I roku oraz 0,55 w II roku analizy. Wykazano [redacted] względem scenariusza podstawowego o [redacted] w I roku, oraz o [redacted] w II roku analizy. W przypadku scenariusza alternatywnego, dla współczynnika o wartości 0,52 w I roku oraz 0,66 w II roku analizy, wykazano [redacted] względem scenariusza podstawowego o [redacted] w I roku, oraz o [redacted] w II roku analizy.

6.4. Komentarz Agencji

Komparator wykorzystany w obliczeniach Wnioskodawcy dokonywanych w ramach Analizy Wpływu na Budżet jest poprawny jednak niezgodny z komparatorem wykorzystanym w Analizie Klinicznej. Porównanie się do Placebo w ramach oceny efektywności klinicznej oraz do obecnie stosowanych terapii lekowych w AK oraz BIA stanowi nieścisłość i prowadzi do nieprawidłowego oszacowania efektywności kosztowej.

Zgodnie z ChPL Forxiga rozpoczynanie leczenia produktem leczniczym Forxiga nie jest zalecane u pacjentów z $[GFR] < 60$ ml/min i lek należy odstawić, jeśli wartości GFR utrzymują się na poziomie poniżej 45 ml/min. W szacowaniu populacji docelowej wykorzystano podejście liberalne, poprzez wykluczenie pacjentów z nefropatią zamiast pacjentów z $GFR < 60$ ml/min. Nefropatia jest pojęciem szerokim i obejmuje również chorych z wczesną niewydolnością nerek bez obniżonego GFR. Pomniejszenie populacji docelowej o większą liczbę osób niż wynikałoby to z zapisów ChPL Forxiga, jest podejściem liberalnym i zmniejsza wielkość populacji, która w razie wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie stosować lek Forxiga.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza racjonalizacyjna odnosi się do wyników analizy wpływu na budżet związanych z refundacją leku Forxiga (dapagliflozyny). Wnioskodawca zaproponował rozwiązania w analizie racjonalizacyjnej, które miałyby uwolnić środki w budżecie na refundację leku Forxiga. Proponowane rozwiązanie dotyczy przeznaczenia na finansowanie leku Forxiga (dapagliflozyna) środków pochodzących z tzw. „Opłaty cukrowej”.

Zgodnie z projektem ustawy z dnia 14 lutego 2020 r. o zmianie niektórych ustaw w związku z promocją prozdrowotnych wyborów konsumentów przekazaną Prezydentowi i Marszałkowi Sejmu większość (tj. 96,5%) dochodu z opłat wynikających z wprowadzenia na rynek krajowy napojów z dodatkiem cukrów, kofeiny lub tauryny, a także z dodatkowych opłat wynikających z niedokonania wyżej opisanych opłat we właściwym terminie (określonym ustawą), stanowić będzie przychód Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Zgodnie z treścią ustawy NFZ „przeznaczy uzyskane środki na działania o charakterze edukacyjnym i profilaktycznym oraz na świadczenia opieki zdrowotnej związane z utrzymaniem i poprawą stanu zdrowia świadczeniobiorców z chorobami rozwiniętymi na tle niewłaściwych wyborów i zachowań zdrowotnych, w szczególności z nadwagą i otyłością”

Jak wskazuje Wnioskodawca produkt leczniczy Forxiga spełnia wyżej wskazane kryteria, wykazując korzystne działanie w 4 obszarach: działanie kardioprotekcyjne, działanie nefroprotekcyjne, poprawa kontroli glikemii oraz redukcja masy ciała.

Na podstawie założeń opisanych w rozdz. 4, w projekcie ustawy o zmianie niektórych ustaw w związku z promocją prozdrowotnych wyborów konsumentów, łączne przychody z wprowadzenia opłat od napojów z dodatkiem cukrów, kofeiny lub tauryny oszacowano na poziomie 2,58 mld PLN rocznie (2 577 540 000 PLN). Projekt ustawy zakładał przekazanie na rachunek NFZ 98,0% przychodów łącznych, jednak wersja ustawy z dnia 14 lutego 2020 r. zakłada przekazanie 96,5% dochodów na rzecz NFZ, a więc ok. 2,49 mld PLN rocznie (2 487 326 100 PLN; obliczenia własne Wnioskodawcy).

Wyniki analizy wpływu na budżet w perspektywie płatnika publicznego wykazały w wariancie maksymalnym w przypadku analizy [redacted] wydatków związanych z refundacją dapagliflozyny odpowiednio w 1. i 2. roku analizy. Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 28. Wyniki analizy AR, z bez RSS [mln zł]

	1 rok	2 rok	Łącznie
Wydatki związane z refundacją dapagliflozyny	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Prognozowane dodatkowe przychody ogółem z tytułu wprowadzenia Ustawy o zmianie niektórych ustaw w związku z promocją prozdrowotnych wyborów konsumentów	2 577,54	2 577,54	5 155,08
Prognozowane dodatkowe przychody NFZ z tytułu wprowadzenia Ustawy o zmianie niektórych ustaw w związku z promocją prozdrowotnych wyborów konsumentów	2 487,33	2 487,33	4 974,65
Różnica (przychody FNZ oraz Wydatki związane z refundacją dapagliflozyny)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wprowadzenie przedstawionych rozwiązań spowoduje wykorzystanie dodatkowych przychodów NFZ związanych z wprowadzeniem tzw. Opłaty cukrowej”. Przyszłe przewidywane dochody przewyższają potencjalne wydatki NFZ w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji w sprawie refundacji wydatki NFZ związane z refundacją dapagliflozyny w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Forxiga (dapagliflozyna) w ocenianym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 31 sierpnia 2020. przy zastosowaniu słów kluczowych „dapagliflozin”, „forxiga”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 10 rekomendacji dotyczących stosowania produktu leczniczego Forxiga we wskazaniach zbliżonych do wnioskowanego. Wszystkie rekomendacje były pozytywne.

Tabela 29. Rekomendacje refundacyjne dla Forxiga (dapagliflozyna)

Organizacja, rok	Rekomendacja
NICE 2016	<u>Rekomendacja pozytywna</u> Dapagliflozyna w skojarzeniu z insuliną z innymi lekami przeciwcukrzycowymi lub bez nich jest zalecana jako opcja w leczeniu cukrzycy typu 2.
SMC 2014	<u>Rekomendacja pozytywna</u> Dapagliflozyna (5 mg i 10 mg, tabletki powlekane, Forxiga®) jest zalecana: do stosowania u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w połączeniu z insuliną, gdy insulina z dietą i ćwiczeniami nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.
NCPE 2015	<u>Rekomendacja pozytywna</u> Dapagliflozyna (Forxiga®) jest wskazana u dorosłych w wieku 18 lat i starszych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii jako w terapii podwójnej
HAS 2016	<u>Rekomendacja pozytywna</u> HAS rekomenduje finansowanie preparatu Forxiga® w leczeniu cukrzycy typu 2: <ul style="list-style-type: none"> • w terapii podwójnej w skojarzeniu z metforminą, • w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika. HAS nie rekomenduje finansowania preparatu Forxiga® w leczeniu cukrzycy typu 2: <ul style="list-style-type: none"> • w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i gliptyną.
ZN 2013 i 2014	<u>Rekomendacja pozytywna</u> 2014: ZN rekomenduje stosowanie preparatu Forxiga® w leczeniu cukrzycy typu 2 (w ramach aneksu 2, tj. przy braku dodatkowego wpływu na budżet): <ul style="list-style-type: none"> • w terapii podwójnej w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika,

Organizacja, rok	Rekomendacja
	<ul style="list-style-type: none"> w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika. <p>2013: ZN rekomenduje stosowanie preparatu Forxiga® w leczeniu cukrzycy typu 2 (w ramach aneksu 1B)</p> <ul style="list-style-type: none"> w terapii podwójnej w skojarzeniu z pochodną metforminą u chorych, którzy nie mogą być leczeni SU + MET z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji sulfonilomocznika.
G-BA 2019	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Zalea się stosowani DAPA u dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 w dodaniu do diety i ćwiczeń fizycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w monoterapii, jeżeli stosowanie MET jest niewłaściwe z powodu nietolerancji MET; - w dodaniu do innych leków stosowanych w cukrzycy typu 2. <p><u>Wykazanie korzyści lub nie w poszczególnych grupach wg G-BA (terapia dwulekowa):</u></p> <p>U dorosłych z cukrzycą typu 2, u których dieta, ćwiczenia fizyczne i leczenie innym lekiem obniżającym stężenie glukozy we krwi (innym niż insulina) nie powoduje wystarczającej kontroli poziomu glukozy we krwi:</p> <ol style="list-style-type: none"> u pacjentów bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego => DAPA + inne leki przeciwcukrzycowe vs MET + SU (glibenklamid lub glimepiryd) lub MET + empagliflozyna: dodatkowa korzyść nie została udowodniona; u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy otrzymują leki z tego powodu => DAPA + inne leki przeciwcukrzycowe vs MET + SU (glibenklamid lub glimepiryd) lub MET + empagliflozyna, lub MET + liraglutyd: wskazuje na niewielką dodatkową korzyść; <p>U dorosłych z cukrzycą typu 2, u których dieta i ćwiczenia fizyczne oraz leczenie co najmniej dwoma produktami leczniczymi obniżającymi poziom cukru we krwi (innymi niż insulina) nie powodują wystarczającej kontroli poziomu glukozy we krwi:</p> <ol style="list-style-type: none"> u pacjentów bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego => DAPA + inne leki przeciwcukrzycowe vs insulina ludzka + metformina lub Insulina ludzka (tylko wtedy, gdy stosowanie MET jest niewłaściwe lub przeciwwskazane, lub nie jest wystarczająco skuteczne z powodu zaawansowanej cukrzycy typu 2): dodatkowa korzyść nie została udowodniona; u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy otrzymują leki z tego powodu => DAPA + inne leki przeciwcukrzycowe vs insulina ludzka + MET lub insulina ludzka + empagliflozyna, lub insulina ludzka + liraglutyd, lub insulina ludzka tylko wtedy, gdy stosowanie MET jest niewłaściwe lub przeciwwskazane, lub nie jest wystarczająco skuteczne z powodu zaawansowanej cukrzycy typu 2): wskazuje na niewielką dodatkową korzyść; <p>U dorosłych z cukrzycą typu 2, u których dieta i ćwiczenia fizyczne oraz insulinoterapia (± inny lek obniżający poziom glukozy we krwi) nie powodują wystarczającej kontroli poziomu glukozy we krwi:</p> <ol style="list-style-type: none"> u pacjentów bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego => DAPA + inne leki przeciwcukrzycowe vs optymalizacja insuliny ludzkiej (ewentualnie + metformina): dodatkowa korzyść nie została udowodniona; u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy otrzymują leki z tego powodu => DAPA + inne leki przeciwcukrzycowe vs optymalizacja insuliny ludzkiej (ewentualnie + metformina lub empagliflozyna, lub liraglutyd): wskazuje na niewielką dodatkową korzyść.
PBAC 2017	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Kryteria kliniczne: stosowana w skojarzeniu z MET lub w skojarzeniu z SU I</p> <ul style="list-style-type: none"> - u pacjentów z HbA1c > 7% pomimo leczenia MET lub SU LUB - gdy pomiar HbA1c jest/był niewłaściwy a poziom glukozy we krwi > 10 mmol/l w ponad 20% testów w okresie 2 tygodni pomimo leczenia MET lub SU. <p>Ponadto PBS podaje szczegółowe kryteria na temat pomiaru HbA1c i monitorowania poziomu glukozy oraz podkreśla, że refundacja nie dotyczy stosowania DAPA w monoterapii lub w skojarzeniu z TZD albo analogami GLP1.</p> <p>Kryteria kliniczne: stosowana w skojarzeniu z INS I</p> <ul style="list-style-type: none"> - u pacjentów z HbA1c > 7% przed rozpoczęciem stosowania inhibitora DPP-4, TZD, analogu GLP-1 lub

Organizacja, rok	Rekomendacja
	<p>inhibitora SGLT-2, pomimo leczenia insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub samą insuliną, gdy metformina jest przeciwwskazana, LUB</p> <p>- gdy pomiar HbA1c jest/był niewłaściwy a poziom glukozy we krwi > 10 mmol/l w ponad 20% testów w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem stosowania inhibitora DPP-4, TZD, analogu GLP-1 lub inhibitora SGLT-2, pomimo leczenia insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub sama insuliną, gdy metformina jest przeciwwskazana.</p> <p>Ponadto PBS podaje szczegółowe kryteria na temat pomiaru HbA1c i monitorowania poziomu glukozy oraz podkreśla, że refundacja nie dotyczy stosowania DAPA w monoterapii lub w skojarzeniu z TZD albo analogami GLP1.</p>
PHARMAC 2019	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>PTAC rekomenduje stosowanie dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (w oparciu o wyniki badania DECLARE-TIMI 58; luty 2019).</p>
CADTH 2015 i 2018	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Canadian Drug Expert Committee (CDEC) rekomenduje stosowanie dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii, jeśli kryteria kliniczne i warunki są spełnione dla jednego z następujących czterech scenariuszy (kwiecień 2015):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) dodanie DAPA do MET u pacjentów,: <ul style="list-style-type: none"> • którzy mają niewystarczającą kontrolę glikemii za pomocą MET; • którzy mają przeciwwskazania lub nietolerancję SU; • dla których insulina nie jest opcją; 2) dodanie DAPA do SU u pacjentów,: <ul style="list-style-type: none"> • którzy mają niewystarczającą kontrolę glikemii za pomocą SU; • którzy mają przeciwwskazania lub nietolerancję MET; • dla których insulina nie jest opcją; 3) dodanie DAPA do insuliny w połączeniu z metforminą u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii na insulinie z metforminą. 4) dodanie DAPA do insuliny bez MET u pacjentów,: <ul style="list-style-type: none"> • którzy mają niewystarczającą kontrolę glikemii za pomocą INS; • którzy mają przeciwwskazania lub nietolerancję MET. <p>Warunek: koszt leczenia DAPA nie powinien przekraczać najtańszego kosztu leczenia inhibitorami SGLT-2 lub inhibitorami DPP-4.</p> <p>CDEC nie rekomenduje stosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (październik 2018).</p>

Państwo*	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Forxiga (dapagliflozyna) jest finansowany w [REDACTED]

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 30.03.2020 r., znak PLR.4500.254.2020 (data wpływu do AOTMiT 30.03.2019 r. Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

we wskazaniu:

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 poniżej:
 - wiek \geq 55 lat dla mężczyzn,
 - \geq 60 lat dla kobiet,
 - dyslipidemia,
 - nadciśnienie tętnicze,
 - palenie tytoniu,
 - otyłość.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 7.08.2020 r., znak OT.4330.9.2020.KD.11, Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 31.08.2020 r.

Wnioskowana cena zbytu netto [REDAKTOWANE], wnioskowany poziom odpłatności [REDAKTOWANE], istniejąca grupa limitowa.

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.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Forxiga we wnioskowanym wskazaniu wskazał kontynuację dotychczasowego leczenia (optymalizacja leczenia).

W opinii analityków komparatorem dla ocenianej interwencji, tj. dapagliflozyny stosowanej w ramach terapii dwulekowej i trójlekowej, powinien być inny schemat dwulekowy i trójlekowy. Z uwagi na ograniczenia w refundacji za refundowany komparator należy uznać schemat metformina + pochodne sulfonilomocznika, a następnie metformina + pochodna sulfonilomocznika + insulina.

Dodatkowo należy podkreślić, że w ramach analizy wpływu na budżet oraz szacując koszty w ramach analizy ekonomicznej, wnioskodawca stosuje odmienne podejście i porównuje dodanie dapagliflozyny do wcześniejszego leczenia z dodaniem sulfonilomocznika lub insuliny. Wnioskodawca stwierdza, że „[w] rzeczywistej praktyce klinicznej w przypadku ramienia interwencji DAPA będzie dodawana do wcześniejszego leczenia (z ewentualną redukcją dawek lub pominięciem leków), podczas gdy w przypadku ramienia komparatora terapia standardowa będzie intensyfikowana poprzez dodanie innych leków” (AE, s. 46). Prowadzi to do modelowania skuteczność komparatora na podstawie skuteczności ramienia placebo w badaniu

DECLARE, przy jednoczesnym uwzględnieniu kosztów pochodnych sulfonylomocznika i insuliny w ramieniu komparatora. Skutkuje to zniżeniem szacowanego ICUR.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny (+ terapia podstawowa) vs PLA (+ terapia podstawowa) - badanie DECLARE-TIMI 58, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową.

W zakresie pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego MACE nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy ocenianą interwencją a placebo.

Wyniki badania wskazują na skuteczność DAPA w zakresie części punktów końcowych m.in. zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HR= 0,83 [95% CI: 0,73; 0,95], OR=0,83 [95% CI: 0,73; 0,95], RD=-0,01 [95% CI: -0,02; -0,003], NNT= 109 [95% CI: 63; 398]), złożony „nerkowy” punkt końcowy (HR=0,76 (95% CI: 0,67; 0,87), OR=0,76 [95% CI: 0,66; 0,87], RD=-0,01[95% CI: -0,02; -0,01], NNT=78 [52; 158], hospitalizacje z powodu niewydolności serca (HR=0,73 (95% CI: 0,61; 0,88), OR=0,73 [95% CI: 0,61; 0,88], RD=-0,01 [95% CI: -0,01; -0,004], NNT= 116 [95% CI: 74; 277]

W zakresie bezpieczeństwa w ramieniu DAPA odnotowano częstsze występowanie AE powodujące przerwanie leczenia, cukrzycową kwasica ketonowa, infekcje narządów płciowych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z analizą wnioskodawcy celem analizy była ocena kosztów-użyteczności stosowania dapagliflozyny (Forxiga) we wskazaniu: 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.

Dapagliflozynę dodaną do dotychczasowego leczenia hipoglikemizującego porównano kontynuacja dotychczasowego leczenia (DAPA + standardowa terapia vs. PLA + standardowa terapia). Analiza użyteczności kosztów z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ + pacjenta). Wykorzystano model mikrosymulacyjny *Cardiff T2DM Model*. Przyjęto dożywnotni horyzont czasowy (40-letni). Skuteczność terapii na podstawie badania DECLARE. Uwzględniono koszty dapagliflozyny, koszty standardowego leczenia, podania leków (igły do podania insuliny) i monitorowania (nakłuwacze i paski do oznaczania poziomu glukozy). Ponadto uwzględniono koszty leczenia powikłań i zdarzeń niepożądanych oraz koszty związane z przyrostem masy ciała. Użyteczność początkowa pacjentów za HSE 2003 w ramach analizy podstawowej. Przyjęto, że użyteczność zmniejsza się wraz z wiekiem. Przyjęto obniżenia użyteczności związane ze zdarzeniami makro- i mikronaczyniowymi oraz z hipoglikemią i innymi działaniami niepożądanymi.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie dapagliflozyny w miejsce placebo jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł [redacted]. ICUR z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wyniósł [redacted]. Wszystkie oszacowane wartości ICUR są [redacted] od aktualnego progu użyteczności kosztowej.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił dodatkowy wariant z uwzględnieniem zdarzeń nerkowych. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł [redacted]. ICUR z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wyniósł [redacted].

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progou², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy NFZ [redacted]. Te same ceny oszacowane z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wynoszą [redacted].

² 147 024 zł

Jednakże w opinii analityków Agencji **zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących wyższości leku na aktualnie refundowanymi komparatorami, tj. pochodnymi sulfonylomocznika lub insuliny – wnioskodawca przedstawił jedynie badanie RCT porównujące stosowanie dapagliflozyny oraz placebo.

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji urzędowa cena zbytu zrównująca koszt stosowania z perspektywy NFZ wynosi [redacted]. Te same ceny oszacowane z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wynoszą [redacted].

Przedstawiono analiza deterministyczną oraz probabilistyczną. Analizy wrażliwości prawidłowe. Analizy potwierdzają stabilność wyników.

W ocenie analityków Agencji stosowanie dapagliflozyny należy porównać z włączaniem kolejnych refundowanych leków przeciwcukrzycowych, tj. pochodnych sulfonylomocznika i insuliny, tak jak ma to miejsce w analizie wpływu na budżet. Należy zwrócić uwagę, że szacując koszty wnioskodawca uwzględnił koszty włączania kolejnych leków przeciwcukrzycowych. Tym samym w analizie wnioskodawcy skuteczność komparatora jest modelowana na podstawie skuteczności ramienia placebo w badaniu DECLARE, ale koszty komparatora uwzględniają koszty pochodnych sulfonylomocznika i insuliny. Skutkuje to zaniżeniem szacowanego ICUR.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Według wnioskodawcy celem analizy wpływu na budżet jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych dapagliflozyny (Forxiga) w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

Analizę przeprowadzono z perspektywy

- płatnika publicznego
- wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy

W analizie został przyjęty 2-letni horyzont czasowy.

W analizie wnioskodawcy rozważano dwa scenariusze:

- w ramach scenariusza istniejącego założono brak finansowania ze środków publicznych dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym w populacji docelowej,
- w ramach scenariusza nowego założono finansowanie dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu w populacji docelowej, [redacted] w ramach istniejącej grupy limitowej.

W rzeczywistej praktyce klinicznej w przypadku scenariusza nowego DAPA będzie dodawana do wcześniejszego leczenia (co może wiązać się z obniżeniem dawek lub pominięciem leków), podczas gdy w przypadku scenariusza istniejącego terapia będzie intensyfikowana poprzez dodanie innych leków

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

W analizie wpływu na budżet przyjęto brak możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym oraz stopniowe rozpoczynanie leczenia (miesięczne okresy, zaczynając od stycznia 2021 r.).

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

nowym zgodnie z obserwowanym w badaniu Wilding 2014 zmniejszaniu dawki insuliny przyjęto zmniejszenie dawki o 11,2 jednostki. W związku z tym w scenariuszu nowym dawka DAPA wynosi 10 mg, natomiast dawka insuliny 28,8 IU.

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga wiązać się będzie z perspektywy NFZ ze [redacted] w pierwszym i [redacted] w drugim roku [redacted] oraz o odpowiednio [redacted]. Wyniki z perspektywy wspólnej (pacjenta + NFZ) wykazały [redacted] wydatków o odpowiednio [redacted]

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości z uwzględnieniem minimalnej i maksymalnej liczebności populacji, która w razie wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanego lek będzie nim leczona. Zakładając niepewność odsetka chorych z niewystarczającą kontrolą glikemii przy HbA1c $\geq 7\%$, oraz odsetka chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowano scenariusz minimalny i maksymalny.

Z perspektywy NFZ objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga będzie się wiązać z:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga będzie się wiązać z:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

W ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono scenariusz analizy wrażliwości, w którym liczebność populacji, w której będzie stosowana wnioskowana interwencja, została oszacowana wykorzystując współczynnik na poziomie 0,43 w I roku oraz 0,55 w II roku analizy. Wykazano wzrost kosztów inkrementalnych względem scenariusza podstawowego o [redacted] w I roku, oraz o [redacted] w II roku analizy. W przypadku scenariusza alternatywnego, dla współczynnika o wartości 0,52 w I roku oraz 0,66 w II roku analizy, wykazano wzrost kosztów inkrementalnych względem scenariusza podstawowego o [redacted] w I roku, oraz [redacted] w II roku analizy.

Komparator wykorzystany w obliczeniach Wnioskodawcy dokonywanych w ramach analizy wpływu na budżet jest poprawny jednak niezgodny z komparatorem wykorzystanym w analizie klinicznej. Porównanie się do placebo w ramach oceny efektywności klinicznej oraz do obecnie stosowanych terapii lekowych w AK oraz BIA stanowi nieścisłość i prowadzi nieprawidłowego oszacowania efektywności kosztowej.

Zgodnie z ChPL Forxiga rozpoczynanie leczenia produktem leczniczym Forxiga nie jest zalecane u pacjentów z [GFR] < 60 ml/min i lek należy odstawić, jeśli wartości GFR utrzymują się na poziomie poniżej 45 ml/min. W szacowaniu populacji docelowej wykorzystano podejście liberalne, poprzez wykluczenie pacjentów z nefropatią zamiast pacjentów z GRF < 60 ml/min. Nefropatia jest pojęciem szerokim i obejmuje również chorych z wczesną niewydolnością nerek bez obniżonego GFR Pomniejszenie populacji docelowej o większą

liczbę osób niż wynikałoby to z zapisów ChPL Forxiga, jest podejściem liberalnym i zmniejsza wielkość populacji, która w razie wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie stosować lek Forxiga.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 10 rekomendacji dotyczących stosowania produktu leczniczego Forxiga we wskazaniach zbliżonych do wnioskowanego. Wszystkie rekomendacje były pozytywne.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. W ramach analizy klinicznej i ekonomicznej wnioskodawca nie przedstawił porównania dapagliflozyny z refundowanym komparatorem, jedynie porównanie dapagliflozyna + standardowa terapia vs. PLA + standardowa terapia. Ponadto w ocenie analityków Agencji zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji (patrz 5.2.2 *Wyniki analizy progowej*), jednak wnioskodawca nie przedstawił odpowiednich oszacowań cen.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

W ramach analizy ekonomicznej skuteczność komparatora jest modelowana na podstawie skuteczności ramienia placebo w badaniu DECLARE, ale koszty komparatora uwzględniają koszty pochodnych sulfonylomocznika i insuliny. Skutkuje to zaniżeniem szacowanego ICUR.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>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).</p> <p>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).</p> <p>Bajaj H. S., Raz I., Mosenzon 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].</p>
DECLARE-TIMI 58	<p>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].</p> <p>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].</p> <p>Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, Zelniker TA, Mosenzon 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</p> <p>Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Circulation</i> 2019 139:22 (2528-2536).</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
Norhammar 2019	<p>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).</p> <p>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).</p>

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AACE/ACE 2020	<p>Garber A. et al.: Consensus Statement By The American Association of Clinical Endocrinologists And American College of Endocrinology On The Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2020 Executive Summary; <i>Endocrine Practice</i> 2020;26(1).</p>
ADA/ EASD 2019	<p>Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 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). <i>Diabetologia</i>. 2019 Dec 19. doi: 10.1007/s00125-019-05039-</p>
ADA 2020	<p>American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. <i>Diabetes Care</i> 2020 Jan; 43(Supplement 1): S98-S110. https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1</p>
ESC/EASD 2019	<p>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. <i>Eur Heart J</i>. 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</p>
CDA 2018	<p>Canadian Diabetes Association. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. <i>Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada</i>. Can J Diabetes. 2018;42(Suppl 1):S1-S325. http://guidelines.diabetes.ca/docs/CPG-2018-full-EN.pdf</p>
IDF 2017	<p>Aschner P. et al.: IDF Clinical Practice Recommendations for managing Type 2 Diabetes in Primary Care – 2017, https://www.idf.org/our-activities/care-prevention/type-2-diabetes.html</p>
NICE 2019	<p>National Institute for Health and Care Excellence. Managing blood glucose in adults with type 2 diabetes. https://pathways.nice.org.uk/pathways/type-2-diabetes-in-adults</p>
PTD 2019	<p>Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2019). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018. <i>Diabetologia Praktyczna</i> 2019;5(1):1-110. 2019 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. <i>Clin Diabet</i> 2019; 8, 1. DOI: 10.5603/DK.2019.0001.</p>
SIGN 2017	<p>Petrie J. et al.: Scottish Intercollegiate Guidelines: Network Pharmacological management of glycaemic control</p>

	in people with type 2 diabetes
ACP 2018	Qaseem A, Wilt TJ, Kansagara D, Horwitch C, Barry MJ, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Hemoglobin A1c Targets for Glycemic Control With Pharmacologic Therapy for Nonpregnant Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: A Guidance Statement Update From the American College of Physicians. <i>Ann Intern Med.</i> 2018 Apr 17;168(8):569-576. doi: 10.7326/M17-0939. Epub 2018 Mar 6.
CADTH 2016	Rekomendacja refundacyjna Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; Cadth Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation- DAPAGLIFLOZIN Indication: Type 2 Diabetes
PBAC 2015	Rekomendacje refundacyjne Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC); DAPAGLIFLOZIN 10 mg tablet, 28, Forxiga®, AstraZeneca Australia Pty Ltd.; March 2015
SMC 2014	Rekomendacje refundacyjne The Scottish Medicines Consortium (SMC); Re-Submission- dapagliflozin 5mg and 10mg film-coated tablet (Forxiga®) SMC No. (799/12); July 2014
Inne	
HSE 2003	United Kingdom Department of Health. Health Survey for England. http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20131205100653/http://www.archive2.official-documents.co.uk/document/deps/doh/survey03/summ01.htm [stan na 14.01.2020 r.].
ChPL Forxiga	Charakterystyka Produktu Leczniczego Forxiga https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 2.09.2020 r.)
WHO (DDD)	WHO ATC/DDD Index 2014. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [stan na 14.01.2020 r.].
Wilding 2014	Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S; Dapagliflozin 006 Study Group. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2014 Feb;16(2):124-36
Bała 2011	Bała MM, Płaczkiewicz-Jankowska E, Topór-Mądry R, Leśniak W, Jaeschke R, Sieradzki J, Grzeszczak W, Banasiak W; ARETAEUS Study Group. Bała MM, Płaczkiewicz-Jankowska E, Topór-Mądry R, Leśniak W, Jaeschke R, Sieradzki J, Grzeszczak W, Banasiak W; ARETAEUS Study Group. Is newly diagnosed type 2 diabetes treated according to the guidelines? Results of the Polish ARETAEUS1 study. <i>Pol Arch Med Wewn.</i> 2011 Jan-Feb;121(1-2):7-17.
Sieradzki 2006	Sieradzki J, Grzeszczak W, Karnafel W, Wierusz-Wysocka B, Manikowski A, Szymoński T. Badanie PolDiab. Część I. Analiza leczenia cukrzycy w Polsce. <i>Diabet. Prak.</i> 2006;7(1):8-15.
Witek 2012	Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małecki M. The Polish Diabetes Registry for Adults - a pilot study. <i>Diabet. Klin.</i> 2012;1,1:3-11