

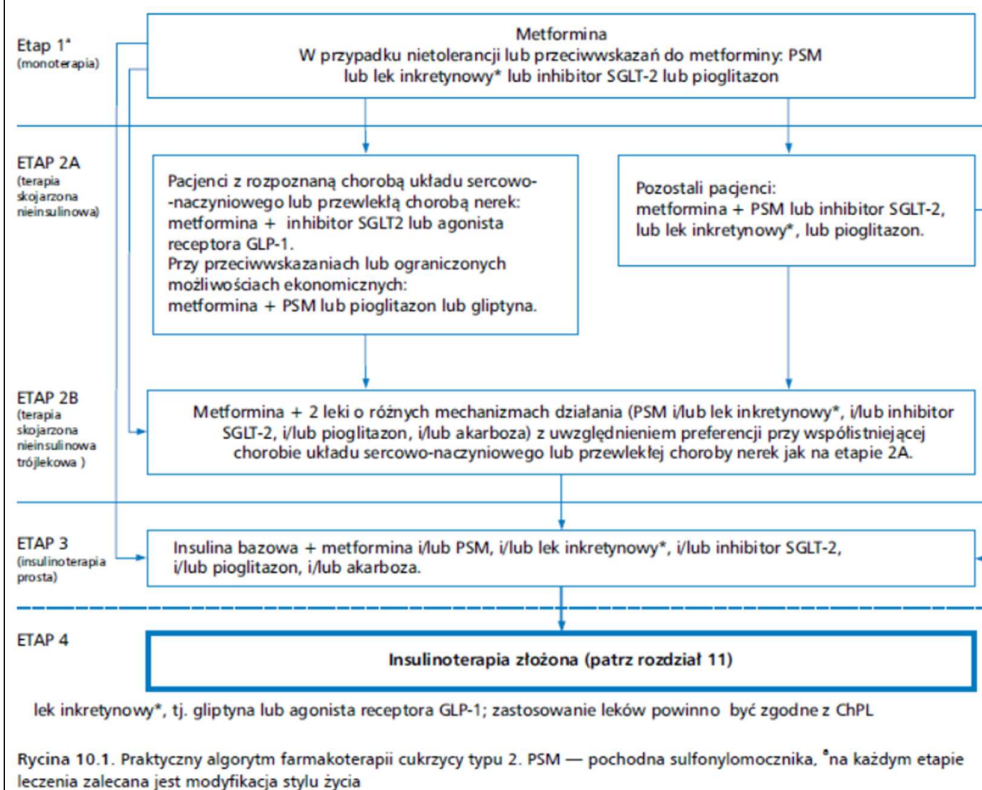
2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 3.4.1, tabela 7, str. 20	<p><u>Fragment analizy weryfikacyjnej, którego dotyczy uwaga Wnioskodawcy</u> <i>„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]</i></p> <p><i>Poniżej przedstawiono II etap postępowania farmakologicznego.</i></p> <p><i>Terapia skojarzona (II etap):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>etap 2a: terapia dwulekowa modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy pochodnej sulfonylomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR-g [A];</i> • <i>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 sulfonylomocznika, inhibitory α-glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agonści receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2, agonista PPAR-y. [A]”</i> <p><u>Uwaga Wnioskodawcy</u> Przytoczne wytyczne stanowią fragment z nieobowiązujących już wytycznych, podczas gdy aktualne zalecenia (PTD 2020) wprowadzają inną kolejność grup leków, a ponadto w analizie weryfikacyjnej pominięty został istotny fragment opisu z wytycznych dotyczący kryteriów wyboru terapii w określonych sytuacjach. Obie te kwestie mają fundamentalne znaczenie dla wyboru komparatora i jasno wskazują, że opcją preferowaną w analizowanej grupie chorych są leki z grupy SGLT-2 (a nie pochodne sulfonylomocznika) Przedstawiono je poniżej w oparciu o aktualne zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2020 r. Jak widać na poniższym schemacie z zaleceń PTD, zalecenia kliniczne PTD od 2019 roku a tym samym również dostępne zalecenia PTD z 2020 roku wyraźnie rozróżniają dwie ścieżki postępowania i wskazują odmienne leki do zastosowania w przypadku nieskuteczności metforminy w etapie 2A w zależności od rozpoznanej choroby układu sercowo-naczyniowego lub przewlekłej choroby nerek. Poniżej zacytowano zapisy z wytycznych PTD 2020. <i>„Wczesna terapia skojarzona metforminą i flozynami i/lub agonistami receptora GLP-1 powinna być rozważana u każdego pacjenta powyżej celu terapeutycznego lub schorzeniami towarzyszącymi – miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, przewlekłą chorobą nerek lub niewydolnością serca z upośledzoną frakcją wyrzutową.</i></p> <p><i>Etap 2. Terapia skojarzona lekami doustnymi lub agonistami receptora GLP-1:</i></p> <p><i>– etap 2a: modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy inhibitora SGLT-2 lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), lub pochodnej sulfonylomocznika, lub agonisty PPAR-y. Wybór leku na tym etapie powinien uwzględniać schorzenia towarzyszące, w pierwszym rzędzie zdiagnozowaną chorobę układu sercowo-naczyniowego oraz przewlekłą chorobę nerek, a także współistnienie otyłości, ryzyko hipoglikemii oraz możliwości finansowe pacjenta. U pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego powinno się rozważyć w pierwszej kolejności zastosowanie preparatów o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe. Efekt ten wykazano w przypadku niektórych inhibitorów SGLT2 i niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-</i></p>

1. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, obejmującą spadek filtracji kłębuszkowej i/lub zwiększoną utratę białek w moczu, należy preferować wybór leków z obu tych grup, w pierwszym rzędzie flozyn, o ile nie ma przeciwwskazań do ich stosowania, w następnej kolejności agonistów receptora GLP-1, ze względu na wykazane działanie nefroprotektoryjne obu tych klas leków. Inhibitory SGLT-2 są też preferowane przy współistniejącej niewydolności serca. Także w przypadku współistnienia otyłości wskazane jest preferowanie leków z grupy agonistów receptora GLP-1 lub inhibitorów SGLT-2

– etap 2b: modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: inhibitory SGLT-2, agoniści receptora GLP-1, pochodne sulfonilomocznika, inhibitory α -glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agonista PPAR- γ . Wybór leków na tym etapie opiera się na tych samych przesłankach, co na etapie 2a, oraz na ogólnych zasadach kojarzenia leków przeciwhiperglykemicznych.”

Ryc. 1. Zalecenia PTD 2019 i PTD 2020.^{i,ii}








Rozdział 6.3.3, strona 50

Fragment analizy weryfikacyjnej, którego dotyczy uwaga Wnioskodawcy „Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości uwzględniające niepewność współczynnika określającego populację, w której wnioskowana terapia będzie stosowana [PLN]”

Uwaga Wnioskodawcy
Analitycy Agencji przeprowadzili analizę bazując na odchyleniu arbitralnym obliczonego przez siebie współczynnika, na który składały się: wysycenie rynku przez inhibitory SGLT-2 w kolejnych latach analizy, przestrzeganie planu terapeutycznego, skłonność do dopłaty za lek i udział w rynku dapagliflozyny.

	<p>W analizie Wnioskodawcy wartości te zostały poparte najbardziej wiarygodnymi danymi. Wartość skłonności do współpłacenia określono na podstawie badania elastyczności cenowej pacjentów z cukrzycą typu 2 przeprowadzonego przez firmę IQVIA w marcu 2018.ⁱⁱⁱ - Wnioskodawca udostępnił dokument opisujący metodologię i wyniki badania. Celem badania było określenia akceptowalnego przez pacjenta poziomu cen za nowy lek przeciwcukrzycowy. Dobór próby był losowo - kwotowy z ogólnopolskiej próby lekarzy diabetologów (próba wylosowana z bazy OneKey uwzględniająca rozkład geograficzny) oraz pacjentów z cukrzycą T2 (max 2 pacjentów na gabinet). Próba liczyła 60 lekarzy diabetologów oraz 90 pacjentów z cukrzycą typ 2.). Estymacje wielkości segmentu leków z grupy inhibitorów SGLT-2, a co za tym idzie liczby pacjentów leczonych lekami z tej grupy terapeutycznej, zostały określone w oparciu o przewidywania co do rozwoju rynku leków przeciwcukrzycowych na podstawie historycznych danych sprzedaży w kategorii doustne leki przeciwcukrzycowe oraz doświadczenia rynkowe Wnioskodawcy w tym obszarze, przyjmując założenie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej grupy leków (dane Wnioskodawcy). Udział dapagliflozyny w rynku inhibitorów SGLT-2 przyjęto na 100% w związku z brakiem innych inhibitorów SGLT-2 refundowanych we wnioskowanym wskazaniu. Przestrzeganie planu terapeutycznego przez chorego z cukrzycą przyjęto w oparciu o badanie ATTAIN przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej dla chorych z cukrzycą typu 2 niewystarczająco kontrolowanych (wartość w momencie intensyfikacji, przyjęto, że dotyczy wszystkich leków przeciwcukrzycowych).^{iv}</p> <p>Przeprowadzona przez analityków Agencji analiza wrażliwości na oszacowanym współczynniku nie dość, że nie podaje, które elementy składowe i o ile zostały odchyłone (brak jawności i transparentności), to nie podaje też uzasadnienia wielkości tych odchyłeń, jest zatem mało wiarygodna. Ponadto podejście polegające jedynie na zwiększaniu wspomnianego współczynnika jest podejściem wybiórczym – odchylenie go w drugą stronę spowodowałoby zmniejszenie wyników wskazanych w raporcie przez Wnioskodawcę (co nie zostało przedstawione w AWA).</p>
<p>Rozdział 3.4.2, strona 25</p>	<p><u>Fragmencie analizy weryfikacyjnej, którego dotyczy uwaga Wnioskodawcy</u> <i>„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.”</i></p> <p><u>Uwaga Wnioskodawcy</u> Brak informacji o powodach uwzględnienia tylko jednej opinii z pięciu opinii ekspertów. Wnioskodawca przekazał Agencji w ramach odpowiedzi na „minimalne” stanowisko eksperta, które nie zostało uwzględnione w AWA bez podania powodu.</p>
<p>Rozdział 3.6, strona 28 oraz rozdz. 12 strona 65</p>	<p><u>Fragmencie analizy weryfikacyjnej, którego dotyczy uwaga Wnioskodawcy</u> <i>„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 skuteczności komparatora na podstawie skuteczności ramienia placebo w badaniu DECLARE, przy jednoczesnym uwzględnieniu kosztów pochodnych sulfonilomocznika 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.”</i></p> <p><i>„W ramach analizy ekonomicznej 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.”</i></p>

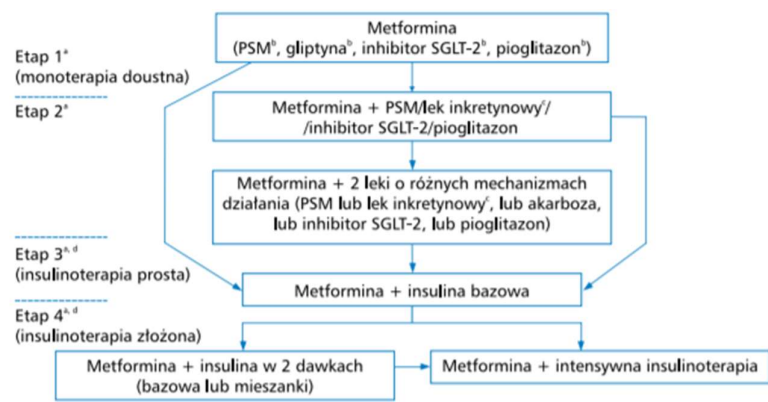
	<p><u>Uwaga Wnioskodawcy</u> Zmiany w zużywanych zasobach w ramach wcześniejszej terapii u części chorych (redukcja dawki insuliny czy pominięcie SU u niektórych chorych) po dodaniu dapagliflozyny uwzględniono jako dodatkową korzyść monetarną (redukcja zasobów i kosztów). Takie podejście nie oznacza automatycznie uznania takich zasobów za komparatory dla dapagliflozyny. Wyniki analizy ekonomicznej wynikają z zastosowania bardzo skutecznej terapii jaką jest dapagliflozyna. Dodanie dapagliflozyny do dotychczas stosowanego schematu leczenia, dzięki skuteczności klinicznej tej terapii, umożliwia w niektórych przypadkach redukcję dawki stosowanej wcześniej insuliny lub rezygnację ze stosowanego wcześniej SU, co zostało uwzględnione w analizie ekonomicznej. Nie jest to tożsame z potraktowaniem innych leków jako komparatorów pod względem kosztów.</p>
<p>Rozdział 5.2.2, strona 40, rozdział 10 strona 61 oraz rozdział 11, strona 64</p>	<p><u>Fragment analizy weryfikacyjnej, którego dotyczy uwaga Wnioskodawcy</u> <i>„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 insuliną - wnioskodawca przedstawił jedynie badanie RCT porównujące stosowanie dapagliflozyny oraz placebo.”</i> <i>„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.”</i></p> <p><u>Uwaga Wnioskodawcy</u> Lek dapagliflozyna oceniany jest przez Agencję 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:</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.” <p>W tak opisanym wskazaniu dotyczącym pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zgodnie z wytycznymi przytoczonymi poniżej refundowane komparatory wskazane przez analityków Agencji nie mają zastosowania a ponadto nie mają udokumentowanego w badaniach klinicznych działania kardioprotekcyjnego (np. redukcji częstości zgonów SN lub/i hospitalizacji) i nefroprotekcyjnego. Zgodnie z opiniami ekspertów w Polsce praktyka kliniczna podążyła za wytycznymi i tak opisanym pacjentom ordynowane są pełnopłatnie leki z grupy SGLT-2 głównie ze względu na relatywnie niską cenę) i GLP-1 (droższe).</p> <p>Mając to na uwadze brak jest uzasadnienia dla przyjęcia komparatorów wskazywanych przez Agencję.</p> <p>W ślad za wytycznymi w praktyce klinicznej w Polsce nastąpiło odejście od glukocentrycznej terapii pacjenta z cukrzycą na rzecz kardioprotekcyjnego – stosowanie w pierwszej kolejności leków o udowodnionych działaniach redukujących ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych (SGLT-2 i GLP-1) niezależnie od mocy obniżania poziomu glukozy. Oceniana dapagliflozyna, to bowiem lek nie tylko przeciwcukrzycowy ale kardiologiczny i nefrologiczny mając na uwadze poniższe wyniki badań:</p>

	 N = 17,160 ¹	 N = 4744 ²	 N = 4304 ³
Populacja pacjentów	ASCVD (~40%) or MRF (~60%) eGFR ≥60 ml/min/1.73m ²	HFrEF eGFR ≥30 ml/min/1.73m ²	CKD eGFR ≥25 to ≤75 ml/min/1.73m ²
Status glikemii	T2D	55% T2D i 45% bez T2D	68% T2D i 32% bez T2D
Średnia eGFR	85.2 ml/min/1.73m ²	66 ml/min/1.73m ²	43 ml/min/1.73m ²
Pierwszorzędowy punkt końcowy	• hHF lub zgon s-n 0.83 (0.73, 0.95) p=0.005	• Zgon s-n lub pogorszenie HF (hHF lub pilna wizyta HF) 0.74 (0.65, 0.85) p<0.001	• redukcja eGFR ≥50%, ESKD, zgon nerkowy lub zgon s-n 0.61 (0.51-0.72) p=0.000000028
Kluczowy punkt końcowy	• eGFR redukcja ≥40% to <60, ESKD lub zgon nerkowy 0.53 (0.43, 0.66) p<0.0001 ^a	• ≥50% trwała redukcja eGFR, ESKD lub zgon nerkowy 0.71 (0.44, 1.16) p=0.17	• Zgon s-n lub hHF 0.71 (0.55, 0.92) p=0.0089
			 S-N  Nerkowe

^a. Ponieważ badanie wykazało wyższą dla jednego z dwóch pierwszorzędowych punktów końcowych (zgon z powodu s-n lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca), wszystkie inne analizy dodatkowych wyników powinny być uważane za generujące hipotezę.
 ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; s-n = sercowo-naczyniowy; CKD = chronic kidney disease; przewlekła choroba nerek; eGFR = estimated glomerular filtration rate, szacowana wielkość filtracji kłębuszkowej; ESKD = end-stage kidney disease, schyłkowa niewydolność nerek; HF = heart failure, niewydolność serca; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction, niewydolność serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową; hHF = hospitalization for heart failure, hospitalizacja z powodu niewydolności serca; T2D = type 2 diabetes, cukrzyca typu 2.
 1. Wiviott SD, et al. *N Engl J Med*. 2019;380:347-357. 2. McMurray JJV et al. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008. 3. Heerspink HJL. Prezentacja podczas ESC Congress – The Digital Experience; 29.08-01.09.2020.

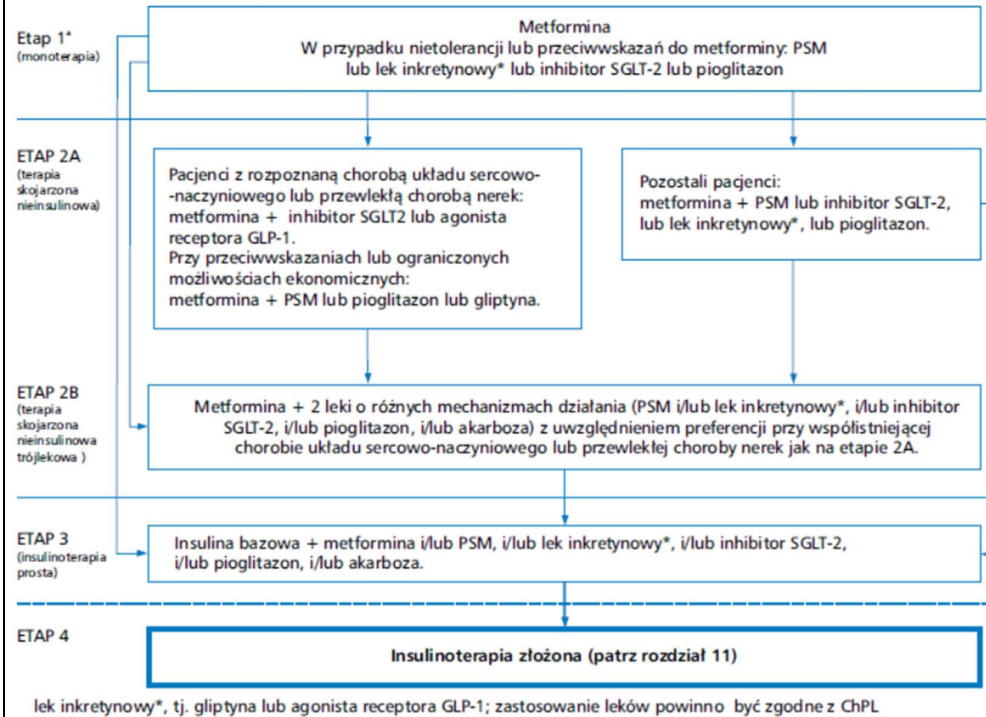
Zalecenia kliniczne PTD od 2019 roku a tym samym również dostępne zalecenia PTD z 2020ⁱⁱ roku wyraźnie rozróżniają dwie ścieżki postępowania i wskazują odmienne leki do zastosowania w przypadku nieskuteczności metforminy w etapie 2A w zależności od rozpoznanej choroby układu sercowo-naczyniowego lub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

Ryc. 2. Zalecenia PTD 2018.^v



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

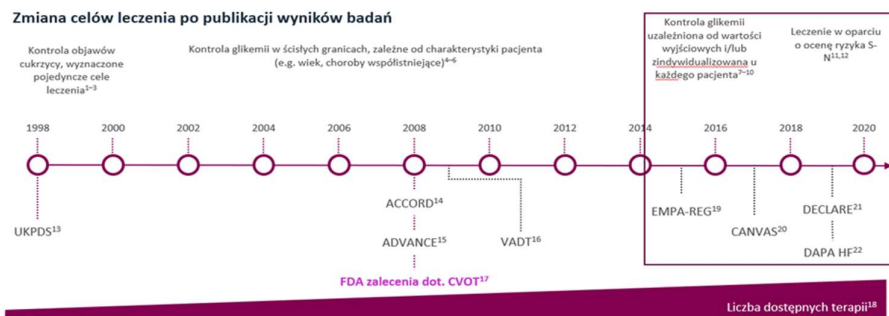
Ryc. 3. Zalecenia PTD 2019 i PTD 2020.^{i,ii}



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

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

Ryc. 4. Ewolucja zaleceń dotyczących leczenia cukrzycy typu 2 - zmiana celów leczenia po publikacji wyników badań (dane wewnętrzne Wnioskodawcy).



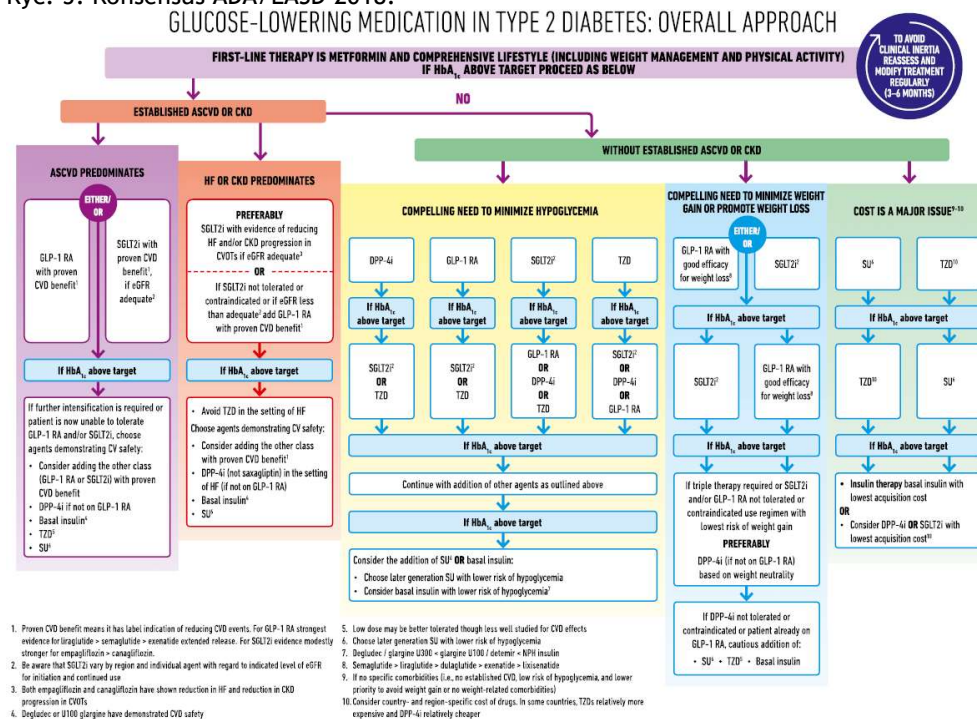
1. American Diabetes Association. Diabetes Care 1991;14(Suppl. 2):10-13; 2. Alberti KGMM, Grjas FA. Diabetic Med 1988;5:275-281; 3. Meltzer S, et al. Can Med Assoc J 1998;159(Suppl. 8):S1-S29; 4. European Diabetes Policy Group. Diabetic Med 1999;16:716-730; 5. American Diabetes Association. Diabetes Care 2008;31(Suppl. 1):S12-S54; 6. Nathan DM, et al. Diabetologia 2009;52:17-30; 7. Garber AJ, et al. Endocr Pract 2013;19(Suppl. 2):1-48; 8. Inzucchi SE, et al. Diabetes Care 2015;38:140-149; 9. Harper W, et al. Can J Diabetes 2013;37:561-568; 10. Garber AJ, et al. Endocr Pract 2018;24:93-120; 11. Houlden RL, et al. Can J Diabetes 2018;42:51-55; 12. Davies M, et al. Diabetologia 2018 [Epub ahead of print]; 13. UKPDS Group. Lancet 1998;352:837-853; 14. Gerstein HC, et al. N Engl J Med 2008;358:2545-2559; 15. Patel A, et al. N Engl J Med 2008;358:2560-2572; 16. Duckworth W, et al. N Engl J Med 2009;360:129-139; 17. FDA. <https://www.fda.gov/oc/ocguidance/ucm071672.pdf> (Accessed November 2018); 18. Bailey AV, Day C. Clin Pharmacol 2018;10(4). DOI: 10.1211/CP.2018.20204351 [Epub] 19. Zinman B, et al. N Engl J Med. 2015;373:2117-2128. 20. Neal B, et al. N Engl J Med. 2017;377:644-657. 21. Vivot 50 i ussp. N Engl J Med. 2019;380:347-357. 22. McMurray JJV, et al. Presentacja ustna podczas zjazdu ESC, Paryż, 2019

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

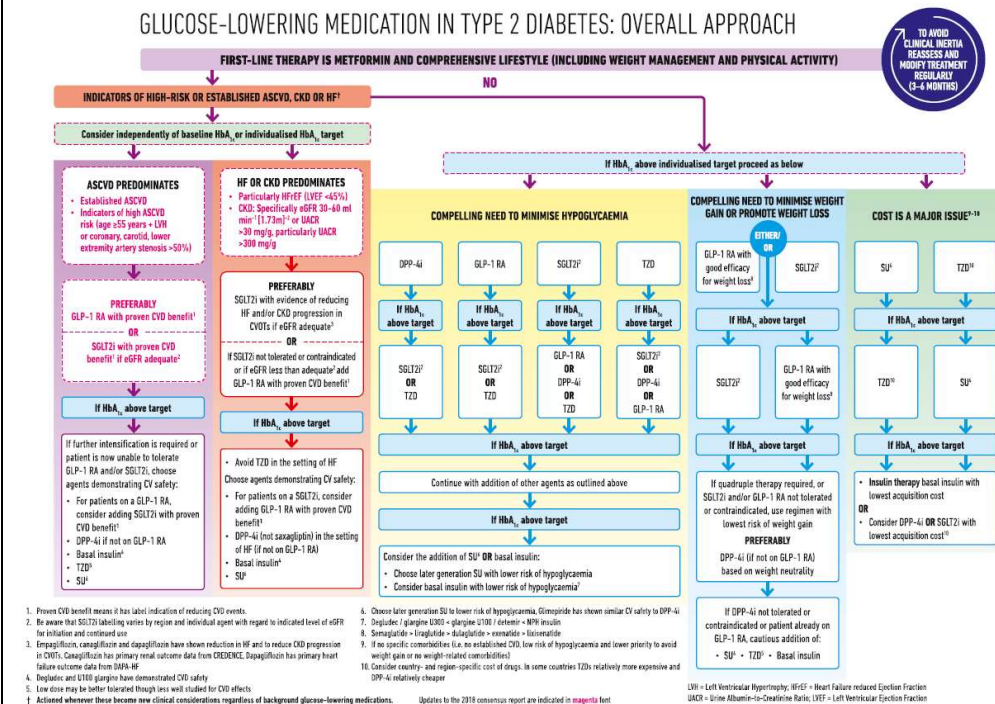
Ponadto dostępna jest już aktualizacja konsensusu ADA i EASD z 2019 r. oraz wytyczne ADA 2020,^{vii,viii} zgodnie z którymi leki z grup inhibitorów SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1 powinny być stosowane po metforminie niezależnie od poziomu kontroli HbA_{1c} i też przy czynnikach wysokiego ryzyka a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

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

Ryc. 5. Konsensus ADA/EASD 2018.^{vi}



Ryc. 6. Konsensus ADA/EASD aktualizacja 2019.^{vii}



sercowo-naczyniowego oraz przewlekłą chorobę nerek, a także współistnienie otyłości, ryzyko hipoglikemii oraz możliwości finansowe pacjenta (nie płatnika). U pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego powinno się rozważyć w pierwszej kolejności zastosowanie preparatów o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe” (PTD 2020) i takiej populacji dotyczy wnioskowane wskazanie, gdzie kryterium zawężającym jest bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe rozumiane jako:

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

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

Tab. 1. Rekomendowane grupy leków we wnioskowanym wskazaniu w odniesieniu do części kardiologicznej wskazania.

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

W związku z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym⁶ w analizie jako właściwe pod względem klinicznym opcje alternatywne dla dapagliflozyny w tej grupie chorych przyjęto zatem inhibitory SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1 (porównanie wnioskowanego wskazania z rekomendacjami PTD 2020 patrz tabela powyżej). W związku z tym, że kanagliflozyna i empagliflozyna (inhibitory SGLT-2) są refundowane w tym samym wskazaniu, w którym jest już refundowana dapagliflozyna (zawężonym w odniesieniu do wnioskowanego), a dulaglutyd i semaglutyd (agoniści receptora GLP-1) refundowane są we wskazaniu stanowiącym jednocześnie szczególny przypadek obecnego wskazania refundacyjnego dla flozyn, zarówno agoniści receptora GLP-1, jak i inhibitory SGLT-2 nie stanowią komparatora dla dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu. **Nie ma więc obecnie alternatywy dla dapagliflozyny u chorych z cukrzycą typu 2 ze wskazaniami kardiologicznymi.**

W przypadku refundacji, dapagliflozyna będzie dodawana (terapia *add-on*) do aktualnej terapii, a nie będzie zastępowała istniejącej. Może to mieć miejsc na każdym etapie leczenia u dedykowanej grupy chorych z obciążeniami kardiologicznymi,

⁶ Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet; dyslipidemia; nadciśnienie tętnicze; palenie tytoniu; otyłość.

stąd klasyczna sekwencyjność terapii (np. drugi lek dodany, trzeci lek dodany), może w tym przypadku nie mieć zasadniczego znaczenia dla procesu terapeutycznego. Zgodnie z treścią europejskich wytycznych *European Society of Cardiology (ESC)* i *European Association for the Study of Diabetes (EASD)* z 2019 r. (ESC/EASD 2019^{ix}), w myśl których, inhibitory SGLT2 (w tym dapagliflozyna) jako klasa leków są rekomendowane u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym na **każdym etapie leczenia cukrzycy**. Leki z grupy inhibitorów SGLT-2 zalecane są nawet przed metforminą u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym jednak ze względów kosztowych ten etap leczenia nie jest uwzględniony we wniosku refundacyjnym.

Ryc. 8. Wytyczne ESC/EASD 2019.^{ix}

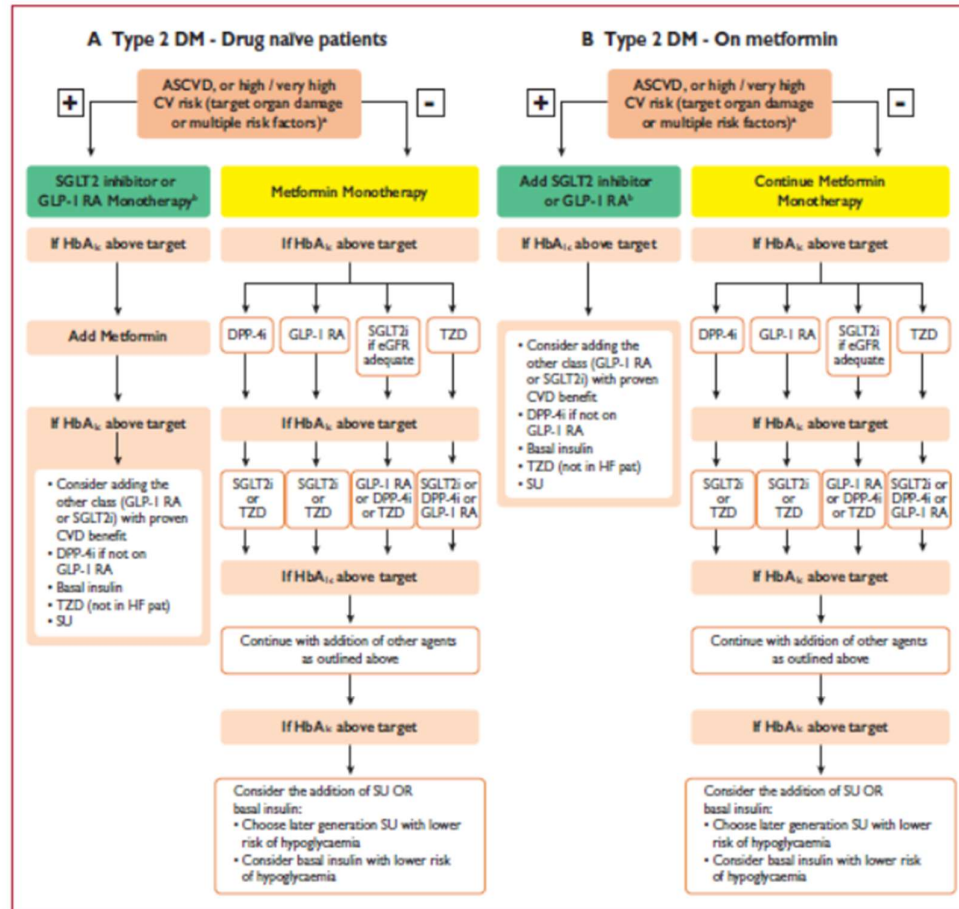


Figure 3 Treatment algorithm in patients with type 2 diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease, or high/very high CV risk. Treat algorithms for (A) drug-naïve and (B) metformin-treated patients with diabetes mellitus. ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; CV = cardiovascular;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

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

sercowo-naczyniową lub z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, inhibitory SGLT-2 i / lub agonistów receptora GLP-1 należy stosować w ramach leczenia cukrzycy, jeśli nie ma przeciwwskazań (Consoli 2020^x).

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

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

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

Podsumowując, w populacji wnioskowanej zastosowanie SU nie jest rekomendowane zgodnie z wytycznymi PTD 2020 oraz ogólnościowymi.

Należy podkreślić, że w populacji ogólnej chorych z cukrzycą (tj. niezależnie od ryzyka CV), która nie jest przedmiotem niniejszego wniosku, dostępne są badania, które wskazują na przewagę dapagliflozyny nad SU.

W ogólnej populacji chorych z cukrzycą typu 2 (bez ograniczeń kardiologicznych), u których monoterapia metforminą lub metforminą w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym nie zapewniała odpowiedniej kontroli glikemii, wyniki bezpośredniego porównania dapagliflozyny z pochodną sulfonilomocznika (glipizydem) jako terapii dodanych do metforminy, wykazano w odniesieniu do większości punktów końcowych, istotne statystycznie różnice na korzyść terapii dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do pochodnej sulfonilomocznika i metforminy (badanie Nauck 2011^{xi}), o czym napisano również w uzasadnieniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 176/2013^{xii} dotyczącego pierwszej oceny produktu leczniczego Forxiga®. Stosowanie dapagliflozyny związane było z istotnym zmniejszeniem masy ciała (-3,2 kg) a stosowanie SU z przyrostem masy ciała (1,2 kg; wynik porównania istotny statystycznie na korzyść DAPA). Ponadto po zastosowaniu dapagliflozyny znacząco zwiększył się odsetek pacjentów osiągających $\geq 5\%$ zmniejszenie masy ciała (33,3%) w porównaniu z glipizydem (2,5%; wynik porównania istotny statystycznie na korzyść DAPA). Stosowanie dapagliflozyny związane było również z istotnie mniejszym odsetkiem osób z hipoglikemią (3,5%) w porównaniu z glipizydem (40,8%; wynik porównania istotny statystycznie na korzyść DAPA; Nauck 2011^{xi}).

W ogólnej populacji chorych z cukrzycą typu 2 (bez ograniczeń kardiologicznych) niewystarczającą kontrolowaną na metforminie, długofalowe (4-letnie) wyniki bezpośredniego porównania dapagliflozyny z pochodną sulfonilomocznika jako terapii dodanych do metforminy, wskazują na istotną statystycznie przewagę dapagliflozyny w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika, zarówno w odniesieniu do parametrów diabetologicznych (HbA_{1c} , masa ciała) jak i kardiologicznych (skurczowe ciśnienie

tętnicze, SBP) – patrz tabela poniżej (Del Prato 2015). Podobny odsetek pacjentów w grupach otrzymujących dapagliflozynę i sulfonilomocznik doświadczył przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego (87,7% vs 87,0%) lub poważnego zdarzenia niepożądanego (18,5% vs 19,9%), podczas gdy odsetek pacjentów ze zdarzeniami hipoglikemii był mniejszy w grupie dapagliflozyny niż w grupie sulfonilomocznika (5,4% vs 51,5% w 208 tygodniu; Del Prato 2015^{xiii}).

Wykazana przewaga pod kątem skuteczności (większa redukcja HbA_{1c}, większa redukcja masy ciała, większa redukcja skurzonego ciśnienia krwi) oraz bezpieczeństwa (mniej epizodów hipoglikemii), jednoznacznie wskazują na wyższość dapagliflozyny względem pochodnej sulfonilomocznika.

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

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

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

Zatem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy również w tym teoretycznym przypadku nie zachodzą.

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁷

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer*	Uwagi

⁷ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

(rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

-
- ⁱ Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2019). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018. *Diabetologia Praktyczna* 2019;5(1):1-110. 2019 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clin Diabet* 2019; 5, 1. DOI: 10.5603/DK.2019.0001.
- ⁱⁱ Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2020). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018. *Diabetologia Praktyczna* 2019;5(1):1-110. 2020 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clin Diabet* 2020; 6, 1.
- ⁱⁱⁱ IQVIA. Badanie elastyczności cenowej pacjentów z cukrzycą typu 2. Wyniki badania dla AstraZeneca, 22.03.2018 (dane wewnętrzne Wnioskodawcy).
- ^{iv} Jude EB, O'Leary C, Myland M, Nixon M, Gooch N, Shaunik A, Lew E. Evaluating glycaemic control in patients poorly controlled on oral antidiabetic drugs in real-world setting: Results from assessing the Appropriate Timing of Type 2 diabetes INTensification (ATTAIN). *Endocrinol Diabetes Metab.* 2019 Sep 29;3(1):e00094. doi: 10.1002/edm2.94. eCollection 2020 Jan.
- ^v Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2018). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018. *Diabetologia Praktyczna* 2018;4(1):1-110. 2018 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clin Diabet* 2018; 4, 1.
- ^{vi} Davies MJ, D'Alessio SA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018 Sep; dci180033.
- ^{vii} Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2020 Feb;43(2):487-493. doi: 10.2337/dci19-0066. Epub 2019 Dec 19.
- ^{viii} American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020 Jan;43(Suppl 1):S98-S110. doi: 10.2337/dc20-S009.
- ^{ix} Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2019 Aug 31. pii: ehz486. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486. [Epub ahead of print]; <https://www.escardio.org/>, <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehz486/5556890> [stan na 27.02.2020 r.].
- ^x Consoli A, Czupryniak L, Duarte R, et al. Positioning sulphonylureas in a modern treatment algorithm for patients with type 2 diabetes: Expert opinion from a European consensus panel. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Jun 1. doi: 10.1111/dom.14102. Online ahead of print.

^{xi} Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Durán-García S, Rohwedder K, Elze M, Parikh SJ. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care*. 2011 Sep;34(9):2015-22. doi: 10.2337/dc11-0606. Epub 2011 Aug 4.

^{xii} Stanowisko Rady Przejrzystości nr 176/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: „Leczenie 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”.

^{xiii} Del Prato S, Nauck M, Durán-García S, Maffei L, Rohwedder K, Theuerkauf A, Parikh S. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Jun;17(6):581-590. doi: 10.1111/dom.12459. Epub 2015 Apr 6.