



# **Forxiga<sup>®</sup> (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2**

**Analiza kliniczna**

Warszawa, 2023



**Autorzy**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel. /fax +48 22 468 05 34

[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)

<http://www.healthquest.pl>

**Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

**Zamawiający**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Ul. Postępu 14,

02-676 Warszawa

tel. +48 22 2457300

fax. +48 22 4853007

[www.astrazeneca.pl](http://www.astrazeneca.pl)

## Streszczenie

### Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (Forxiga®, AstraZeneca) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA<sub>1c</sub> ≥ 7% 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,

w porównaniu z placebo.

Analizowane wnioskowane wskazanie jest rozszerzeniem względem istniejącego wskazania refundacyjnego dla dapagliflozyny.

Rozszerzenie polega na:

- możliwości leczenia chorych już w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (a nie dopiero po dwóch lekach doustnych) oraz
- na przyjęciu definicji niekontrolowanej cukrzycy zgodnie z wytycznymi PTD (tj. zniesienie dotychczasowego limitu na poziomie HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,5% i przyjęcie ≥ 7%) zarówno dla dapagliflozyny w skojarzeniu z lekami doustnymi jak i w skojarzeniu z insuliną.

Jednocześnie utrzymany został warunek bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, który został wypracowany z Ministerstwem Zdrowia i środowiskiem klinicznym na bazie definicji zawartej w dokumencie 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD<sup>53</sup>.

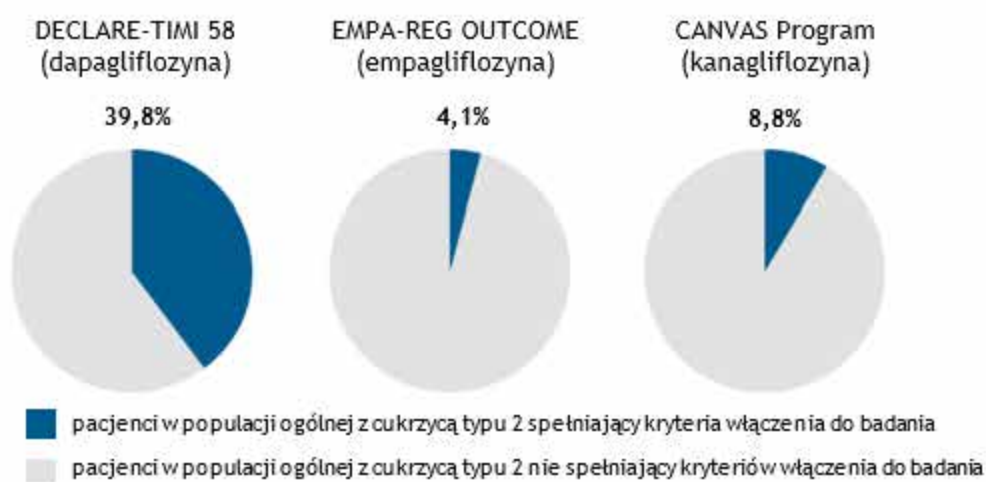
**Ryc. 1. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą wg ESC/EASD z 2019 r.**

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

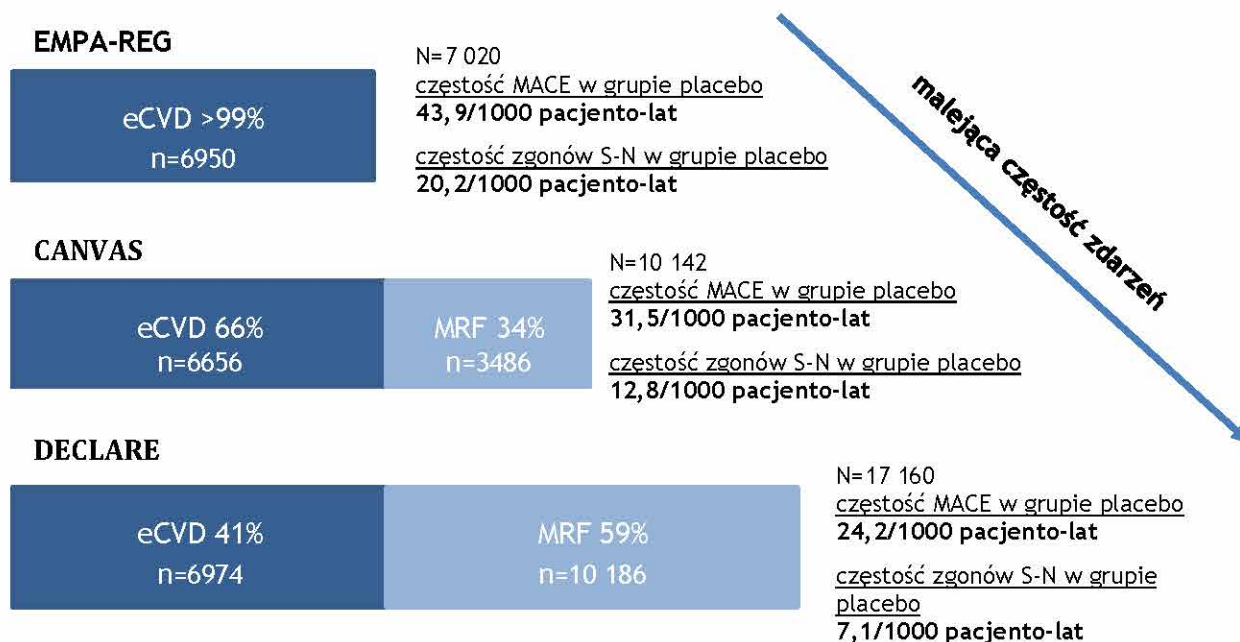
Rozszerzenie wskazania jest podyktowane treścią najaktualniejszych wytycznych - zarówno krajowych (Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego<sup>4</sup> z 2023 r.) jak i zagranicznych w tym między innymi ADA<sup>5</sup>, ADA i EASD<sup>6,7,8,9</sup> z 2023 r. oraz NICE z 2022 r.<sup>10</sup> w myśl których, inhibitory **SGLT-2 (w tym dapagliflozyna) jako klasa leków są rekomendowane u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym na każdym etapie leczenia cukrzycy**. Leki z grupy 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.

Uwzględniona rekomendacja jest związana z udowodnioną redukcją liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych wykazaną w dużych badaniach klinicznych u chorych stosujących inhibitory SGLT-2 - w tym w szczególności w badaniu DECLARE-TIMI 58 dla dapagliflozyny, które jako jedyne badanie dla flozyn badało najbardziej liczną grupę pacjentów (17 tys.) i w największym odsetku badało skuteczność i bezpieczeństwo w populacji pacjentów z czynnikami ryzyka (60%), przez co najwierniej odzwierciedla populację pacjentów z codziennej praktyki klinicznej, jak obrazują to poniższe ryciny.

**Ryc. 2. Reprezentatywność populacji w badaniach DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozyna), EMPA-REG (empagliflozyna) i CANVAS (kanagliflozyna) w populacji ogólnej z cukrzycą typu 2.**



Ryc. 3. Różnice w populacjach między badaniami DECLARE, EMPA-REG i CANVAS - odsetek chorych z potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową<sup>1,14,15,58</sup>.



eCVD - rozpoznana choroba układu krążenia (ang. *established cardiovascular disease*); MRF - wiele czynników ryzyka (ang. *multiple risk factor*); MACE - poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe; S-N - sercowo-naczyniowe.

Wnioskowane zniesienie ograniczenia w dostępie do leczenia dapagliflozyną związanego z wysokim poziomom hemoglobiny glikowanej (co najmniej HbA<sub>1c</sub> 7,5%), jest podyktowane oczekiwaniem środowiska diabetologicznego co do spójności z rekomendowanym przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne ogólnym celem wyrównania glikemii u chorych z cukrzycą, który wynosi nie więcej niż HbA<sub>1c</sub> 7% ( $\leq 53$  mmol/mol).

Wnioskowane wskazanie w znacznej mierze pokrywa się z populacją badania DECLARE-TIMI 58 (chorzy z cukrzycą typu 2 z potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową lub obecnością wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego) i jest zgodne ze standardami praktyki klinicznej wskazywanymi w wytycznych.

Wybór komparatorów podyktowany był światowymi i polskimi wytycznymi klinicznymi, rekomendacjami refundacyjnymi, obecną praktyką kliniczną oraz aktualnym statusem finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w leczeniu cukrzycy typu 2 w Polsce. Mając na uwadze, iż **brak jest alternatywnej refundowanej opcji leczenia skierowanej do chorych na cukrzycę z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (w części rozszerzającej obecne wskazanie refundacyjne)**, którą dapagliflozyna mogłaby zastąpić w praktyce klinicznej, komparatorem dla dapagliflozyny dodawanej do terapii standardowej jest kontynuacja aktualnego leczenia (jego optymalizacja).

## Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach

agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano także z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria. Jakość randomizowanych badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad oraz Cochrane. Jakość badań obserwacyjnych oceniono za pomocą skali NOS.

### Wyniki przeglądu badań pierwotnych

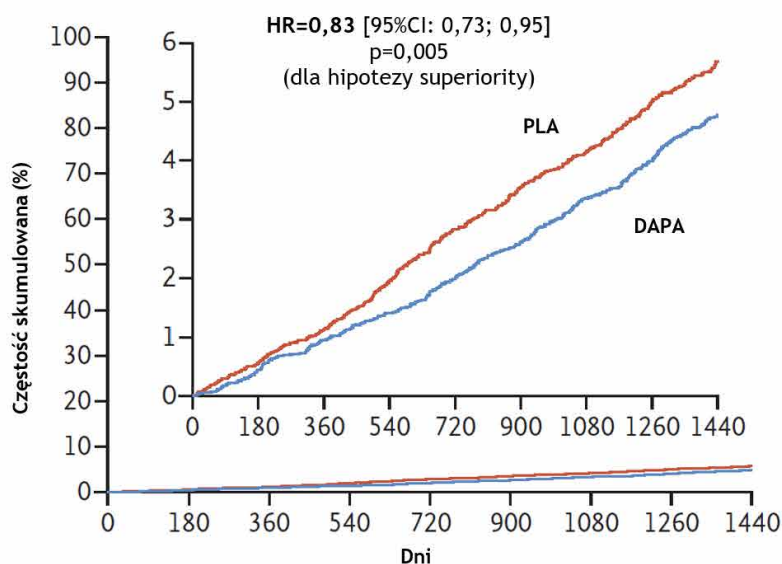
Do dnia 21 lipca 2023 r. zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu, na podstawie których było możliwe przeprowadzenie ilościowego porównania dapagliflozyny z placebo jako terapii dodanych do leczenia standardowego chorych z cukrzycą, tj. badanie DECLARE-TIMI 58, oraz 1 badanie obserwacyjne pozwalające na ocenę skuteczności dapagliflozyny w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, tj. badanie Norhammar 2019. Nie odnaleziono opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny z placebo (jako terapii dodanych do leczenia standardowego) u chorych z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową w oparciu o międzynarodowe, wielośrodkowe randomizowane badanie DECLARE-TIMI 58 przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby w grupie 17 160 pacjentów.

### Skuteczność (DAPA vs PLA):

- 17% zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca (pierwszorzędowy złożony punkt końcowy dotyczący skuteczności leczenia) w grupie leczonej DAPA (HR=0,83 [95%CI: 0,73; 0,95], p=0,005).

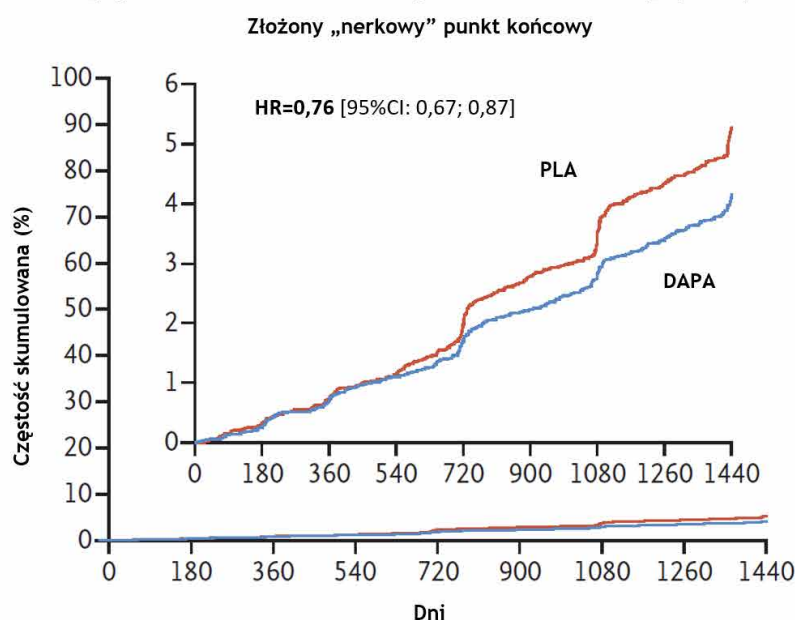
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca



- 27% zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca w grupie leczonej DAPA (HR=0,73 [95% CI 0,61; 0,88]). Obserwowane korzyści dotyczyły ogółu pacjentów włączonych do badania, niezależnie od tego, czy pacjenci mieli

rozpoznaną chorobę sercowo-naczyniową czy tylko sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka oraz niezależnie od występowania u pacjentów niewydolności serca.

- Ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE; zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny; pierwszorzędowy złożony punkt końcowy dotyczące bezpieczeństwa leczenia) było numerycznie niższe w grupie DAPA, ale wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (HR=0,93 [95%CI: 0,84; 1,03], p=0,17 - wynik dla hipotezy *superiority*; w przypadku MACE będącego przedmiotem oceny bezpieczeństwa również dapagliflozyna nie była gorsza od placebo - górna granica 95% CI <1,3, p <0,001 dla hipotezy *noninferiority*).
- Ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny zgonu, z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe były numerycznie niższe w grupie DAPA, ale wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (odpowiednio HR=0,93 [95%CI: 0,82; 1,04], p=ns, HR=0,98 [95%CI: 0,82; 1,17], p=ns oraz HR=0,88 [95%CI: 0,73; 1,06], p=ns).
- **24% i 47% zmniejszenie ryzyka wystąpienia złożonego „nerkowego” punktu końcowego** zdefiniowanego jako  $\geq 40\%$  zmniejszenie EGFR do  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych jak i drugiego złożonego „nerkowego” punktu końcowego zdefiniowanego jako  $\geq 40\%$  zmniejszenie EGFR do  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek (odpowiednio: HR=0,76 [95%CI: 0,67; 0,87], p=0,005 oraz HR=0,53 [95%CI: 0,43; 0,66], p=bd).



- Ryzyka zawału mięśnia sercowego oraz udaru niedokrwiennego były numerycznie niższe w grupie DAPA, ale wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (odpowiednio HR=0,89 [95%CI: 0,77; 1,01], p=ns oraz HR=1,01 [95%CI: 0,84; 1,21], p=ns).
- Stosowanie dapagliflozyny było związane z istotnym zmniejszeniem:
  - poziomu HbA<sub>1c</sub> o 0,24 % po 48 mies. (MD=-0,24% [95%CI: -0,25; -0,23], p<0,00001);
  - mas ciała o 1,93 kg po 48 mies. (MD=-1,93 kg [95%CI: -1,93; -1,93], p<0,00001).



**Bezpieczeństwo (DAPA vs PLA):**

- Występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowano istotnie statystycznie rzadziej w ramieniu DAPA niż PLA (OR=0,91 [95%CI: 0,86; 0,97], p=0,005, RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,01], p=0,005, NNH<sub>4,2 roku</sub>=na).
- Występowanie zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia raportowano istotnie statystycznie częściej w ramieniu DAPA niż PLA (OR=1,18 [95%CI: 1,06; 1,33], p=0,004, RD=0,01 [95%CI: 0,004; 0,02], p=0,004, NNH<sub>4,2 roku</sub>=85 [95%CI: 50; 259]).
- Występowanie zdarzeń ciężkiej hipoglikemii, ostrego uszkodzenia nerek i raka pęcherza raportowano istotnie statystycznie rzadziej w ramieniu DAPA niż PLA (odpowiednio: OR=0,70 [0,50; 0,98], p=0,04, RD=-0,003 [-0,01; -0,002], p=0,03, NNH<sub>4,2 roku</sub>=na, OR=0,71 [0,56; 0,89], p=0,004, RD=-0,01 [-0,01; -0,002], p=0,004, NNH<sub>4,2 roku</sub>=na oraz OR=0,58 [0,36; 0,93], p=0,03, RD=-0,002 [-0,004; -0,0003], p=0,02, NNH<sub>4,2 roku</sub>=na).
- Występowanie cukrzycowej kwasicy ketonowej i infekcji narządów płciowych raportowano istotnie statystycznie częściej w ramieniu DAPA niż PLA (odpowiednio: OR=2,25 [95%CI: 1,14; 4,45], p=0,02, RD=0,002 [95%CI: 0,0003; 0,003], p=0,02, NNH<sub>4,2 roku</sub>=571 [95%CI: 314; 3099] oraz OR=8,51 [95%CI: 4,26; 16,99], p<0,00001, RD=0,01 [95%CI: 0,01; 0,01], p<0,00001, NNH<sub>4,2 roku</sub>=127 [95%CI: 100; 174]).
- Z najważniejszych zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu ze zbliżoną częstością w ramieniu DAPA i PLA występowały: amputacja, złamanie, objawy hipowolemii, infekcje dróg moczowych, nowotwory, rak piersi, nadwrażliwość i zdarzenie wątrobowe.
- Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące z częstością  $\geq 2\%$  w którymkolwiek ramieniu badania, tj. niestabilna dławica piersiowa, ostry zawał mięśnia sercowego i zapalenie płuc raportowano ze zbliżoną częstością w ramieniu DAPA i PLA.

Ocena efektywności praktycznej dapagliflozyny w porównaniu do innych leków przeciwcukrzycowych u chorych z cukrzycą typu 2, którzy spełnili główne kryteria włączenia DECLARE-TIMI 58 (wiek  $\geq 40$  lat i stwierdzona choroba CV lub obecność wielu czynników ryzyka) w oparciu o obserwacyjne kohortowe badanie Norhammer 2019 przeprowadzone w grupie 28 408 pacjentów szwedzkich.

Na podstawie danych z rejestrów szwedzkiego 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 37% ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny** (HR=0,63 [95%CI: 0,54; 0,74], p<0,001).
- **niższe o 25% ryzyko zgonów z przyczyn CV** (HR=0,75 [95%CI: 0,57; 0,97], p=0,003),
- **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),

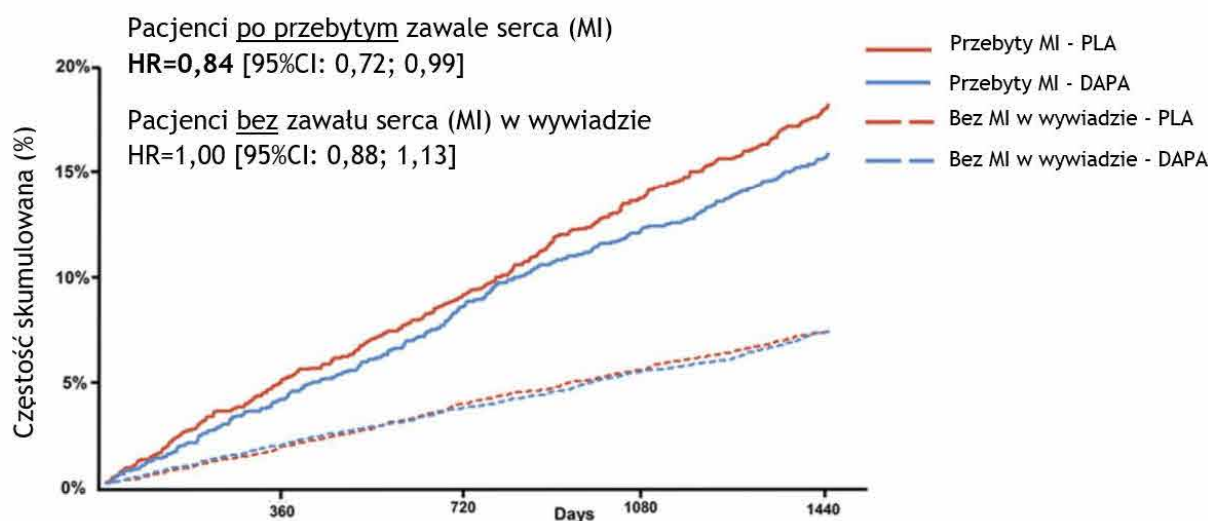
## Wnioski

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych (randomizowanego badania DECLARE-TIMI 58), dapagliflozyna w dodaniu do leczenia hipoglikemizującego w porównaniu z placebo w dodaniu do leczenia hipoglikemizującego u pacjentów z cukrzycą typu 2 z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową **zmniejsza o 17% ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz o 27% ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca**. Stosowanie dapagliflozyny związane było również z **istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia złożonych „nerkowych” punktów końcowych (o 24% w przypadku punktu końcowego zdefiniowanego jako  $\geq 40\%$  zmniejszenie EGFR do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych i o 47% w przypadku punktu końcowego zdefiniowanego jako  $\geq 40\%$  zmniejszenie EGFR do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek)**. Ponadto stosowanie dapagliflozyny w porównaniu z placebo przynosi korzyści w odniesieniu do redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub>, masy ciała i ciśnienia tętniczego (skurczowego i rozkurczowego), co zostało wykazane w szeregu dotychczasowych badań dla dapagliflozyny obejmujących dedykowane populacjach chorych z cukrzycą typu 2 (w monoterapii, terapii skojarzonej z lekami doustnymi, terapii skojarzonej z insuliną). W badaniu DECLARE potwierdzony został znany profil bezpieczeństwa dapagliflozyny a zidentyfikowane w ramach niniejszego przeglądu systematycznego zdarzenia niepożądane związane z leczeniem za pomocą dapagliflozyny są spójne z Charakterystyką Produktu Leczniczego, co potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku uwzględniony w ChPL.

Kryteria włączenia do badanie DECLARE-TIMI 58, wśród innych podanych badań dla leków z tej klasy, dają przekrojowy obraz populacji chorych, która jest najbliższa realnej populacji chorych z cukrzycą typu 2 (np. tylko 4,1% chorych z rzeczywistej populacji chorych z cukrzycą typu 2 spełniło kryteria włączenia do badania EMPA-REG OUTCOME w porównaniu z 39,8% z badania DECLARE-TIMI 58 trial)<sup>2</sup>. Tym samym badanie dla dapagliflozyny daje najlepsze podstawy do uogólniania wyników z próby klinicznej na warunki praktyki klinicznej.

W przypadku zawężenia populacji z badania DECLARE-TIMI 58 trial do chorych po wyłączeniu po zawale serca oraz próbując zestawiać wyniki z wyniki dla pozostałych leków z tej grupy, wartości HR dla MACE są zbliżone i jednoznacznie wskazują na efekty klasy. W subpopulacji po zawale serca obserwowano redukcję ryzyka MACE dzięki stosowaniu DAPA o 16% (HR=0,84 [95% CI 0,72; 0,99]).<sup>3</sup>

## Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE)



Co więcej, korzyści ze stosowania dapagliflozyny potwierdzono również wprost w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji chorych z cukrzycą typu 2, którzy spełnili główne kryteria włączenia DECLARE-TIMI 58 (wiek  $\geq 40$  lat i stwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub obecność wielu czynników ryzyka). Zgodnie z wynikami badania Norhammer 2019 dapagliflozyna w porównaniu do innych leków przeciwcukrzycowych zmniejsza: o 21% ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, o 21% ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca, o 25% ryzyko zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz o 37% ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny.

Należy również podkreślić udowodnione bezpośrednie korzyści kardiologiczne dapagliflozyny u chorych z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową (badanie DAPA-HF) lub utrzymaną frakcją wyrzutową (badanie DELIVER). Doniesienia kliniczne jednoznacznie wskazują na ogromną korzyść ze stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca niezależnie od współwystępowania cukrzycy. W dużych randomizowanych badaniach klinicznych DAPA-HF i DELIVER, na twardych punktach końcowych wykazano korzyści, które pozycjonują terapię dapagliflozyną również w kategorii leku kardiologicznego.

Tym samym dapagliflozyna ma potencjał zarówno leku diabetologicznego jak i kardiologicznego, co zostało potwierdzone w najnowszych wytycznych. Dapagliflozyna (jako przedstawiciel grupy inhibitorów SGLT2) jest aktualnie wskazywana w wytycznych krajowych (Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2023 r.<sup>4</sup>) jak i zagranicznych, w tym między innymi ADA<sup>5</sup>, ADA i EASD<sup>6,7,8,9</sup> oraz NICE z 2022 r.<sup>10</sup>, jako standard terapeutyczny u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym na każdym etapie leczenia cukrzycy.

Ponadto, dapagliflozyna wykazała znaczące korzyści u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w badaniu DAPA-CKD, co również znalazło odzwierciedlenie w najnowszych wytycznych.

Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej wysokiej skuteczności, w tym w odniesieniu do twardych punktów końcowych, i dobrze rozpoznanym profilu bezpieczeństwa, skierowanej do szerokiej populacji chorych z chorobami sercowo-naczyniowymi. Dapagliflozyna ma już ugruntowaną pozycję w leczeniu

cukrzycy typu 2 - jest rekomendowana przez autorów wytycznych klinicznych (w tym Polskie Towarzystwo Diabetologiczne), agencje oceny technologii medycznych i jest refundowana w większości krajów Unii Europejskiej. Potwierdzone badaniem DECLARE-TIMI 58 dodatkowe korzyści kardiologiczne, tylko wzmacniają wartość kliniczną leku.

Dostęp do terapii dapagliflozyną będzie stanowić opcję istotną i oczekiwaną przez chorych, którzy aktualnie nie mają dostępu do nowoczesnego leczenia w związku z zawężonym wskazaniem refundacyjnym. Umożliwi lekarzom indywidualizację i intensyfikację u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, co jest zgodne z najnowszymi zaleceniami klinicznymi.

## **Słowa kluczowe**

dapagliflozyna, cukrzyca typu 2, analiza kliniczna

## Spis treści

<b>Streszczenie</b> .....	<b>4</b>
<b>Słowa kluczowe</b> .....	<b>13</b>
<b>Spis treści</b> .....	<b>14</b>
<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>17</b>
<b>1 Cel przeglądu</b> .....	<b>19</b>
<b>2 Analiza problemu decyzyjnego</b> .....	<b>21</b>
2.1 Uzasadnienie zakresu analizy .....	21
2.2 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne .....	23
2.3 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania .....	30
<b>3 Metody</b> .....	<b>33</b>
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia .....	33
3.1.1 Kryteria włączenia.....	33
3.1.2 Kryteria wykluczenia .....	34
3.2 Źródła danych .....	34
3.3 Strategia wyszukiwania badań.....	35
3.4 Selekcja informacji.....	41
3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych .....	41
3.6 Strategia ekstrakcji danych .....	41
3.7 Analiza statystyczna.....	42
<b>4 Wyniki przeglądu systematycznego</b> .....	<b>43</b>
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych.....	43
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	43
4.2.1 Metodyka badań pierwotnych.....	46
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych .....	48
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych.....	49
4.2.4 Charakterystyka populacji .....	51
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych .....	54
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badań lub przerwali leczenie .....	56
<b>5 Analiza kliniczna - ocena skuteczności</b> .....	<b>60</b>
5.1 MACE (pierwszorzędowy PK) .....	64
5.2 Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF (pierwszorzędowy PK) .....	66
5.3 Złożone „nerkowe” punkty końcowe .....	68

---

5.4	Zgon niezależnie od przyczyny .....	70
5.5	Hospitalizacje z powodu niewydolności serca .....	71
5.6	Zawał mięśnia sercowego .....	72
5.7	Udar niedokrwienny .....	72
5.8	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych .....	73
5.9	Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe.....	73
5.10	Poziom hemoglobiny glikowanej (HbA <sub>1c</sub> ).....	74
5.11	Masa ciała .....	74
5.12	Skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP) .....	75
5.13	Rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP) .....	76
<b>6</b>	<b>Analiza kliniczna - ocena bezpieczeństwa .....</b>	<b>78</b>
6.1	Zdarzenia niepożądane ogółem .....	81
6.2	Najważniejsze zdarzenia niepożądane.....	81
6.3	Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 2\%$ w którymkolwiek ramieniu badania .....	86
<b>7</b>	<b>Analiza efektywności praktycznej.....</b>	<b>88</b>
<b>8</b>	<b>Dodatkowe dowody .....</b>	<b>95</b>
8.1.1	Badanie DAPA-HF .....	95
8.1.2	Badanie DELIVER .....	97
8.1.3	Badanie DAPA-CKD.....	98
<b>9</b>	<b>Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....</b>	<b>101</b>
9.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych .....	102
9.2	Europejska Agencja Leków.....	103
9.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków .....	106
9.4	WHO Uppsala Monitoring Centre .....	107
<b>10</b>	<b>Ograniczenia.....</b>	<b>109</b>
<b>11</b>	<b>Dyskusja .....</b>	<b>111</b>
<b>12</b>	<b>Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych .....</b>	<b>120</b>
<b>13</b>	<b>Wnioski .....</b>	<b>123</b>
<b>14</b>	<b>Aneks.....</b>	<b>125</b>
14.1	Preparaty refundowane w cukrzycy .....	125
14.2	Arkusze oceny badania wg Jadad.....	157

---

14.3	Arkusze oceny badania wg Cochrane.....	157
14.4	Skala oceny jakości badań obserwacyjnych <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> (NOS)...	158
14.4.1	Wersja dla badań kliniczno-kontrolnych .....	158
14.4.2	Wersja dla badań kohortowych.....	160
14.5	Spis badań włączonych do przeglądu .....	161
14.6	Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	167
14.7	Krytyczna ocena badań pierwotnych .....	175
14.8	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	178
	<b>Spis tabel .....</b>	<b>181</b>
	<b>Spis rycin .....</b>	<b>183</b>
	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>186</b>



## Skróty i akronimy

95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCVD	arteriosklerotyczna choroba układu krążenia (ang. <i>atherosclerotic cardiovascular disease</i> )
bd	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i> )
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CV	sercowo-naczyniowe (ang. <i>cardiovascular</i> )
CVD	choroba sercowo-naczyniowe (ang. <i>cardiovascular disease</i> )
DAPA	dapagliflozyna
DBP	ciśnienie tętnicze rozkurczowe (ang. <i>diastolic blood pressure</i> )
DECLARE-TIMI 58	badanie <i>Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events - Thrombolysis in Myocardial Infarction 58</i>
DPP-4	inhibitory dipeptydylo-peptydazy 4 (ang. <i>dipeptidyl peptidase-4 inhibitors</i> )
EGFR/GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i> )
FPG	poziom glukozy na czczo (ang. <i>fasting plasma glucose</i> )
HbA <sub>1c</sub>	hemoglobina glikowana (ang. <i>glycated hemoglobin</i> )
HF	niewydolność serca (ang. <i>heart failure</i> )
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i> )
LDL	lipoproteina o niskiej gęstości (ang. <i>low density lipoprotein</i> )
MACE	ciężki niepożądany incydent sercowo-naczyniowego (ang. <i>major adverse cardiac events</i> )
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i> )
ni	liczba zdarzeń w grupie interwencji
nk	liczba zdarzeń w grupie komparatora
N <sub>i</sub>	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję
N <sub>k</sub>	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator
NNH <sub>x</sub>	liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i> ); w indeksie dolnym podano okres obserwacji w badaniu
NNT <sub>x</sub>	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i> ); w indeksie dolnym podano

	okres obserwacji w badaniu
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i> )
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i> )
OADs	doustne leki przeciwcukrzycowe/ hipoglikemizujące (ang. <i>oral anti-diabetic drugs</i> )
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
p	poziom istotności statystycznej
PK	punkt końcowy
PLA	placebo
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
SBP	ciśnienie tętnicze skurczowe (ang. <i>systolic blood pressure</i> )
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
SGLT-2	kotransporter glukozy-sodowy 2 (ang. <i>sodium-glucose linked transporter 2</i> )
SU	pochodna sulfonilomocznika
T2DM	cukrzyca typu 2 (ang. <i>Type 2 Diabetes Mellitus</i> )
TZD	pochodna tiazolidynodionu
ZN	zdarzenia niepożądane

## 1 Cel przeglądu

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (Forxiga®, AstraZeneca) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z  $HbA_{1c} \geq 7\%$  oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

- 4) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
- 5) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
- 6) 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,

w porównaniu z placebo.

Analizowane wnioskowane wskazanie jest rozszerzeniem względem istniejącego wskazania refundacyjnego dla dapagliflozyny.

Rozszerzenie polega na:

- możliwości leczenia chorych już w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (a nie dopiero po dwóch lekach doustnych) oraz
- na przyjęciu definicji niekontrolowanej cukrzycy zgodnie z wytycznymi PTD (tj. zniesienie dotychczasowego limitu na poziomie  $HbA_{1c} \geq 7,5\%$  i przyjęcie  $\geq 7\%$ ) zarówno dla dapagliflozyny w skojarzeniu z lekami doustnymi jak i w skojarzeniu z insuliną.

Rozszerzenie wskazania jest podyktowane treścią najaktualniejszych wytycznych - zarówno krajowych (Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2023 r.<sup>4</sup>) jak i zagranicznych w tym między innymi ADA<sup>5</sup>, ADA i EASD<sup>6,7,8,9</sup>, z 2023 r. oraz NICE z 2022 r.<sup>10</sup>, w myśl których, inhibitory SGLT-2 (w tym dapagliflozyna) jako klasa leków są rekomendowane u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym na każdym etapie leczenia cukrzycy niezależnie od kontroli glikemii. Powyższe rekomendacje są związane z ich udowodnioną redukcją liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych wykazaną w dużych badaniach klinicznych.

Wnioskowane zniesienie ograniczenia w dostępie do leczenia dapagliflozyną związanego z wysokim poziomem hemoglobiny glikowanej ( $HbA_{1c}$  co najmniej 7,5%), jest podyktowane oczekiwaniem środowiska diabetologicznego co do spójności z rekomendowanym przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne ogólnym celem wyrównania glikemii u chorych z cukrzycą, który wynosi nie więcej niż  $HbA_{1c}$  7% ( $\leq 53$  mmol/mol).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne oparto na badaniu DECLARE TIMI-58. Wnioskowane wskazanie zdefiniowano jak we wcześniejszym wniosku (Zlecenie nr 68/2020<sup>\*,11</sup>) – w znacznej mierze pokrywa się ono z populacją całkowitą badania DECLARE TIMI-58. W związku z tym zaktualizowano analizę kliniczną dla dapagliflozyny

---

\* w Analizie Klinicznej w tab. 2 (i w opisie nad tabelą) do tego Zlecenia dostępne jest porównanie wskazania refundacyjnego i populacji badania DECLARE TIMI-58

z 2020 r. z raportu, który został pozytywnie zweryfikowany przez AOTMiT w ramach zlecenia nr 68/2020 - pozytywna rekomendacja nr 67/2020 z dnia 18 września 2020 r. Raport 2020 r. był podstawą do rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla DAPA przez obniżenie progu HbA1c z 8% do 7,5% oraz umożliwienie dołączenia DAPA do terapii insuliną. Wnioskowane obecnie wskazanie opiera się analogicznie jak wcześniej na wynikach z opublikowanego w listopadzie 2018 roku badania randomizowanego DECLARE TIMI-58<sup>12,13,14,15</sup> odnoszących się do skuteczności dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 w twardych punktach końcowych.

Wybór komparatorów podyktowany był wytycznymi klinicznymi, rekomendacjami refundacyjnymi, obecną praktyką kliniczną oraz aktualnym statusem finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w leczeniu cukrzycy typu 2 w Polsce. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.<sup>16</sup>

## 2 Analiza problemu decyzyjnego

### 2.1 Uzasadnienie zakresu analizy

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie.<sup>16</sup>

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.<sup>17,18</sup> Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce przedstawiono w rozdz. 4 *Analizy problemu decyzyjnego*.<sup>16</sup>

Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	<p>cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA<sub>1c</sub> ≥ 7% oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub</li> <li>2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub</li> <li>3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.</li> </ol>
interwencja (I)	dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca) dodana do dotychczasowego leczenia
komparator (C)	kontynuacja dotychczasowego leczenia (placebo)
efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, tj. zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny),</li> <li>• zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF,</li> <li>• złożony „nerkowy” punkt końcowy (≥40% zmniejszenie EGFR do &lt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych),</li> <li>• zgon niezależnie od przyczyny,</li> <li>• hospitalizacje z powodu niewydolności serca,</li> <li>• zawał mięśnia sercowego,</li> <li>• udar niedokrwienny,</li> <li>• zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,</li> <li>• zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe,</li> <li>• złożony „nerkowy” punkt końcowy (≥40% zmniejszenie EGFR do &lt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek),</li> <li>• poziom hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>),</li> <li>• masa ciała,</li> <li>• skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP),</li> <li>• rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP);</li> </ul> <p>ocena bezpieczeństwa, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie,</li> <li>• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,</li> <li>• najważniejsze zdarzenia niepożądane,</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane występujące z częstością ≥ 2% w którymkolwiek ramieniu badania</li> </ul>
typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania randomizowane z grupą kontrolną,</li> <li>• badania wtórne,</li> <li>• badania oceniające efektywność praktyczną</li> </ul>

## 2.2 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Cukrzyca to pierwsza niezakaźna choroba uznana przez ONZ za epidemię XXI wieku. Najnowsze dane Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej pokazują, że liczba chorych na cukrzycę w wieku 20-79 lat wzrosła z 151 mln (4,6% światowej populacji) w 2000 roku do 537 mln (10,5% światowej populacji) w 2021 r. Szacuje się, że w 2030 roku liczba chorych może sięgnąć 643 milionów, a w 2045 r. nawet 783 milionów (odpowiednio 11,3% i 12,2% światowej populacji). Na świecie na cukrzycę choruje o 17,7 mln więcej mężczyzn niż kobiet. Według rokowań IDF do roku 2045 liczba ta zwiększy się do 783 milionów. Analizując dane dotyczące Europy, w roku 2021 na cukrzycę chorowało 61,4 mln osób (9,2% populacji europejskiej), a według szacunkowych doniesień do roku 2045 liczba ta wzrośnie o ok. 8 mln.<sup>19</sup>

Liczbę zgonów z powodu cukrzycy oszacowano na 6,7 miliona (chorzy w wieku 20-79 lat), a całkowite wydatki zdrowotne w związku z cukrzycą na 966 miliardy USD (założono, że wydatki te są średnio 2 razy wyższe od liczebności chorych z cukrzycą).<sup>19</sup>

Zaobserwowano, że nowe przypadki cukrzycy znacznie częściej pojawiają się w krajach o niskich i średnich dochodach niż w krajach o wysokich dochodach na osobę. Według *NCD Risk Factor Collaboration*, regionem o najwyższym odsetku osób chorych na cukrzycę, zgodnie z danymi na rok 2016, była Oceania. Odsetek cukrzyków wynosił tam 13% dla każdej płci. Z kolei regionem o najniższym odsetku osób chorych na cukrzycę była Afryka Subsaharyjska, gdzie odsetek ten, zarówno dla kobiet jak i mężczyzn, był równy 5%. W regionie Europy Środkowej i Wschodniej odsetek dorosłych z cukrzycą wynosił dla mężczyzn 8,7% (95%CI: 5,3%-13%) oraz 9,7% (95% CI: 6%-14,6%) dla kobiet. W przypadku kobiet był to trzeci region, za Oceanią oraz Azją Środkową, Afryką Północną i Bliskim Wschodem, o najwyższym odsetku dorosłych kobiet z cukrzycą. W przypadku mężczyzn, Europa Środkowa i Wschodnia jest czwartym z dziewięciu analizowanych regionów o najniższym odsetku chorych mężczyzn. Według danych NCD-RisC z 44 krajów europejskich na rok 2014, krajem o najniższym odsetku dorosłych osób z cukrzycą była Szwajcaria z odsetkiem dorosłych chorych z cukrzycą na poziomie 6,9% (95% CI: 3,8%-11,3%) dla mężczyzn oraz 4,4% (95% CI: 2,3%-6,9%) dla kobiet. Krajem o najwyższym odsetku dorosłych osób z cukrzycą była Gruzja, gdzie chorowało 15% mężczyzn (95% CI: 8,4%-23,2%) oraz 15% kobiet (95% CI: 8,8%-22,6%). Polska była wśród 44. krajów europejskich na 13. miejscu pod względem największego odsetka dorosłych osób z cukrzycą wśród mężczyzn oraz na 15. miejscu pod względem największego odsetka osób z cukrzycą wśród kobiet.<sup>20</sup>

Według danych NFZ na 2018<sup>20</sup> rok w Polsce było 2,9 mln zdiagnozowanych chorych na cukrzycę, z czego 1,3 mln stanowili mężczyźni, a 1,6 mln kobiety. Powyższa dysproporcja wynika prawdopodobnie z większego udziału kobiet w całkowitej populacji, dłuższej oczekiwanej długości życia u kobiet (odsetek chorych na cukrzycę znacząco wzrasta z wiekiem) oraz z mniej efektywnego wykrywania cukrzycy u mężczyzn<sup>21</sup>.

Według raportu<sup>21</sup> Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego Państwowego Zakładu Higieny (NIZP-PZH) z 2019 r. chorobowość cukrzycy w Polsce w 2017 r. wyniosła 8,0%, co stanowi 2,5 mln dorosłych chorych z cukrzycą. Wg NIZP-PZH faktyczna liczba chorych była większa, m. in. ze względu na fakt, że niektórzy chorzy nie mają rozpoznanej choroby, co stanowi bardzo poważny problem w zakresie zdrowia publicznego oraz w zakresie finansowym.

W latach 2006-2009 został przeprowadzony pilotażowy projekt Rejestru Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce, którego celem była ocena jakości opieki diabetologicznej w kilka lat po przystąpieniu Polski do Unii Europejskiej (badanie Witek 2012<sup>22</sup>). W ramach projektu kwestionariusze dotyczące danych pacjentów z cukrzycą były wypełniane przez lekarzy diabetologów w 39 różnych ośrodkach diabetologicznych w Polsce. Na podstawie rejestru wykazano, że cukrzyca typu 2 występowała u 80,9% chorych z cukrzycą.

#### Raport NFZ z 2019 r.<sup>23</sup>

Zgodnie z raportem NFZ na temat cukrzycy z 2019 r., w Polsce w 2014 roku na cukrzycę chorowało 2,55 mln dorosłych osób (4-letnia chorobowość rejestrowana na podstawie danych o zrealizowanych świadczeniach), a w 2018 r. liczba ta wzrosła do 2,86 mln. Wśród dorosłych dominowały osoby powyżej 55 r.ż.

Jednocześnie w 2018 r. raportowano 2,65 mln dorosłych chorych z cukrzycą leczonych farmakologicznie - wzrost o 31% od 2013 r. (od 2,02 mln chorych w 2013 r.).

Osoby chore stanowiły w 2018 r. 9,1% populacji dorosłych. W przypadku dzieci i młodzieży w 2018 r. chorowało 22,0 tys. osób, co stanowiło 3,2% populacji dzieci i młodzieży.<sup>23</sup> Poniżej zebrano dane przedstawione w raporcie NFZ (na podstawie danych NFZ i GUS) odnośnie występowania cukrzycy wśród osób dorosłych w Polsce (w oparciu o dane o udzielonych świadczeniach), w tym standaryzowane względem wieku i płci współczynnik chorobowości.

**Tab. 2. Występowanie cukrzycy wśród osób dorosłych w Polsce (na podstawie danych o udzielonych świadczeniach, dane NFZ i GUS).**<sup>23</sup>

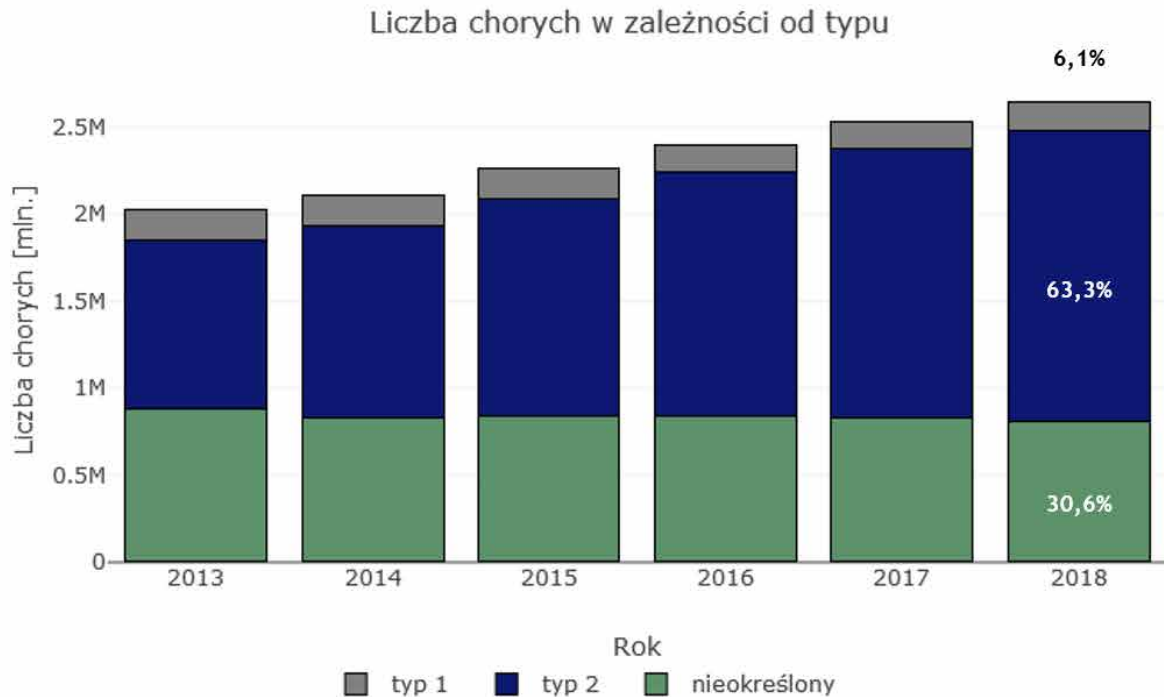
Rok	Liczba chorych w tys. - ogółem (K/M)	% populacji dorosłych	Współczynnik chorobowości na 1000 dorosłych - ogółem (K/M)	Standaryzowany względem wieku i płci współczynnik chorobowości na 1 000 dorosłych - ogółem (K/M)
2013	2 485 (1 397/ 1 088)	7,9%	78,9 (84,9/ 72,3)	77,6 (84,6/ 71,1)
2014	2 550 (1 423/ 1 127)	8,1%	80,9 (86,3/ 74,9)	78,2 (83,7/ 72,3)
2015	2 613 (1 446/ 1 167)	8,3%	82,9 (87,7/ 77,5)	78,9 (83,8/ 73,5)
2016	2 709 (1 492/ 1 217)	8,6%	85,9 (90,5/ 80,8)	80,5 (85,2/ 75,4)
2017	2 794 (1 532/ 1 262)	8,9%	88,7 (93,0/ 83,9)	81,9 (86,4/ 77,0)
2018	2 864 (1 564/ 1 300)	9,1%	91,0 (95,1/ 86,5)	82,9 (87,3/ 78,1)

K - kobiety, M - mężczyźni.

Na podstawie danych epidemiologicznych z raportu NFZ nie jest możliwe jednoznaczne określenie liczby chorych z cukrzycą typu 2 - 30,6% chorych nie miało zareportowanego typu cukrzycy - patrz rys. poniżej.<sup>23</sup>



Rys. 1. Udział poszczególnych typów cukrzycy w kolejnych latach (<http://analizy.mz.gov.pl:8080/app/cukrzyca>).<sup>23</sup>



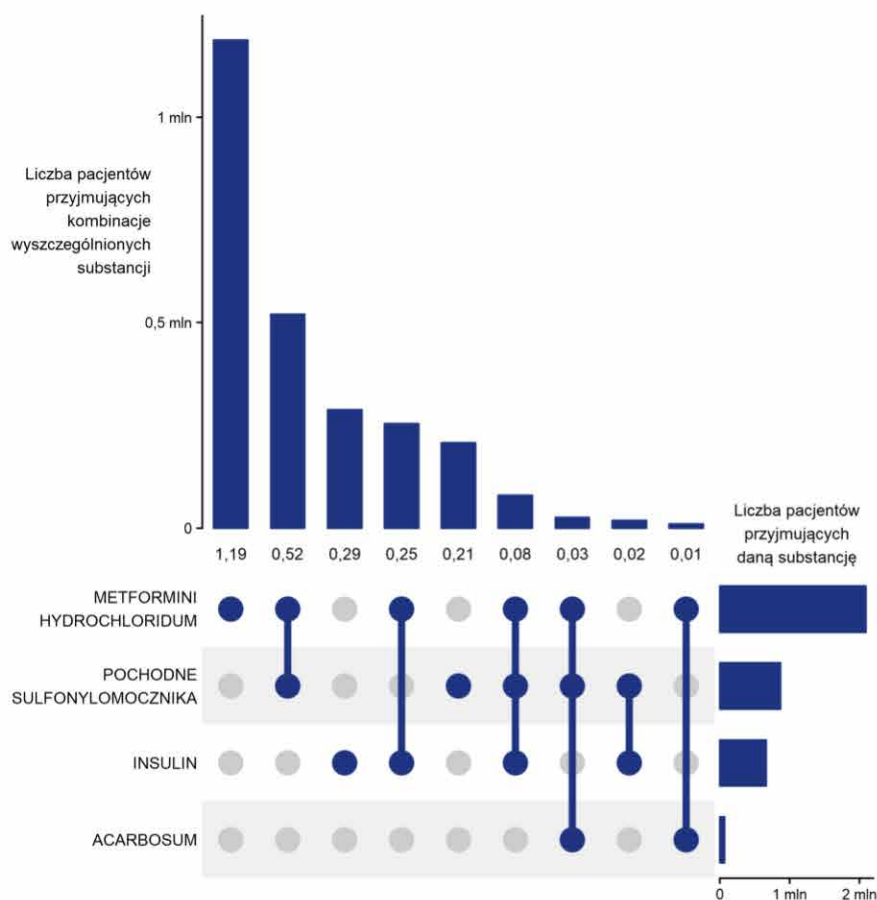
Źródło: opracowanie DAiS na podstawie danych NFZ

Stąd, odsetek pacjentów z cukrzycą typu 2 oszacowano w oparciu o dane ze wspomnianego raportu, na podstawie zużycia insulin stosowanych w monoterapii. Z liczby chorych z cukrzycą stosujących leczenie farmakologiczne odjęto chorych leczonych samą insuliną (w oparciu o dane z raportu NFZ, patrz wykres poniżej), zakładając, że odpowiadają oni chorym z cukrzycą typu 1 (założenie upraszczające). W efekcie odsetek chorych z cukrzycą typu 2 wyniósł 88,85%.

**Przyjmując powyższe założenie liczba chorych z cukrzycą typu 2 w 2018 r. mogła wynosić 2,33 mln chorych leczonych farmakologicznie.**

Wartość ta jest zbliżona do oszacowania liczby chorych przez proporcjonalne rozłożenie chorych z nieokreślonym typem cukrzycy (0,81 mln chorych) na chorych z cukrzycą typu 1 i 2. Tak oszacowana liczebność chorych wynosi 2,42 mln (1,68 mln chorych z rozpoznaną cukrzycą typ 2 oraz 0,74 mln wśród chorych z pierwotnie nieokreślonym typem cukrzycy).

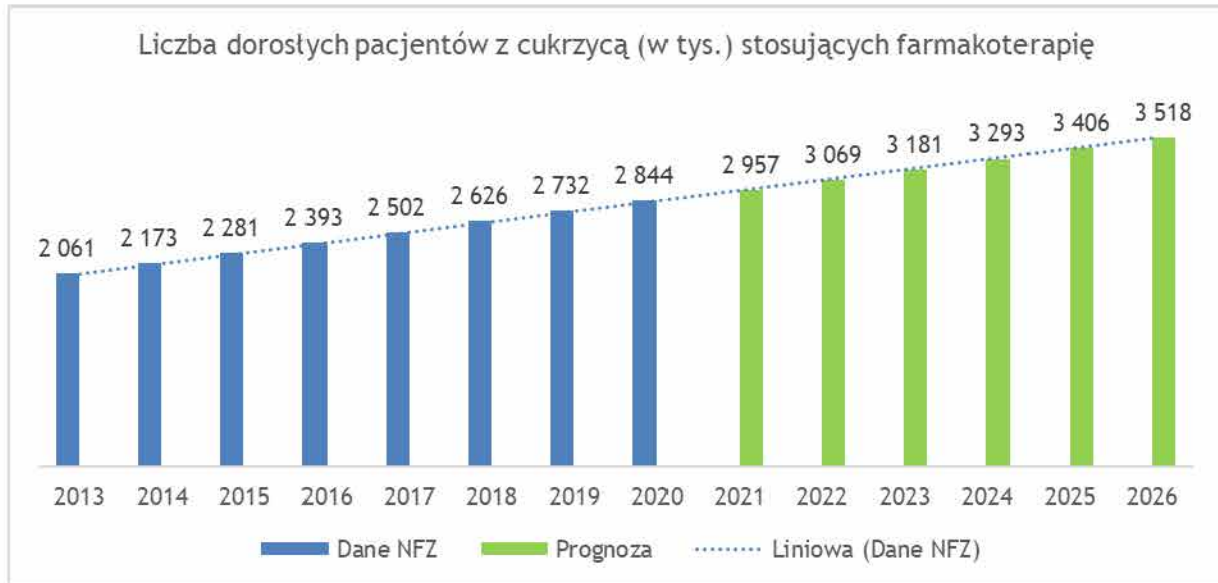
Ryc. 4. Najczęstsze kombinacje wykupionych substancji czynnych, stosowanych w leczeniu cukrzycy, przez dorosłych pacjentów (2018 r.).<sup>23</sup>



Źródło: wykres 4.9 z raportu NFZ na temat cukrzycy.<sup>23</sup>

W oparciu o powyższe dane można oszacować, że chorych z cukrzycą, stosujących farmakoterapię, jest obecnie 3 181 tys. a w kolejnych latach będzie 3 293 tys. (rok 2024) oraz 3 406 tys. (rok 2025), czyli przyjmując, że 88,85% z tego dotyczy cukrzycy typu 2, chorych z cukrzycą typu 2 (stosujących farmakoterapię), byłoby 2 836 tys. w 2023 r., 2 926 tys. w 2024 r. i 3 026 tys. w 2025 r.

Ryc. 5. Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą (w tys.) stosujących farmakoterapię - dane NFZ dla lat 2013-2018 ekstrapolowane zgodnie z trendem liniowym na lata 2019-2026.<sup>23</sup>



Źródło: wykres 4.9 z raportu NFZ na temat cukrzycy;  $y=112,2x+1946,9$ .<sup>23</sup>

Powyższe dane zestawiono z danymi AOTMiT pozyskanymi z bazy SWIAD NFZ na potrzeby AWA Maysiglu.<sup>24</sup>

Zgodnie z prezentowanymi wynikami w AWA<sup>24</sup> z rozpoznaniem cukrzycy typu 2 (ICD-10 E11 (cukrzyca insulinoniezależna, cukrzyca typu 2) w okresie 2014 - 2021 było 3 612 142 pacjentów. Liczba pacjentów dotyczy pacjentów, którzy przynajmniej jeden raz otrzymali receptę na dowolny lek stosowany w cukrzycy.

W oparciu o prezentowane w AWA<sup>24</sup> dane nie zidentyfikowano wyraźnego trendu wzrostowego. Dlatego w tym wariancie, w kolejnych latach przyjęto założenie, że liczba pacjentów jest stała.

Liczebność chorych z cukrzycą typu 2 rozszerzono o chorych niestosujących farmakoterapii, ale stosujących dietę i ćwiczenia fizyczne. Zgodnie z badaniem Witek 2012<sup>22</sup> odsetek chorych z cukrzycą typu 2 leczonych za pomocą diety i wysiłku fizycznego wynosi 1,8%, podczas gdy odsetek chorych stosujących farmakoterapię wynosi 97,6% - patrz tabela poniżej. W związku z powyższym liczbę chorych z cukrzycą typu 2 stosujących farmakoterapię należało powiększyć o 1,84% (tj.  $[97,6\%+1,8\%]/97,6\%$ ).

Tab. 3. Udział poszczególnych terapii w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 w Polsce.<sup>22</sup>

Terapia	Udział*
dieta i wysiłek fizyczny	1,8%
doustne leki przeciwcukrzycowe	42,2%
Insulina	55,4%
% chorych stosujących leki przeciwcukrzycowe	97,6%

\* kategorie sumują się do 99,4% - pozostałe 0,6% stanowi brak jakiegokolwiek terapii (0,3%) oraz dieta (0,3%).

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2023 roku odpowiednia kontrola glikemii występuje u chorych z  $HbA_{1c} \leq 7\%$ . Na podstawie wyników badania Witek 2012<sup>22</sup> oszacowano, że poziom glikemii jest niewystarczająco kontrolowany ( $HbA_{1c} > 7\%$ ) u 47,9% chorych z cukrzycą typu 2.

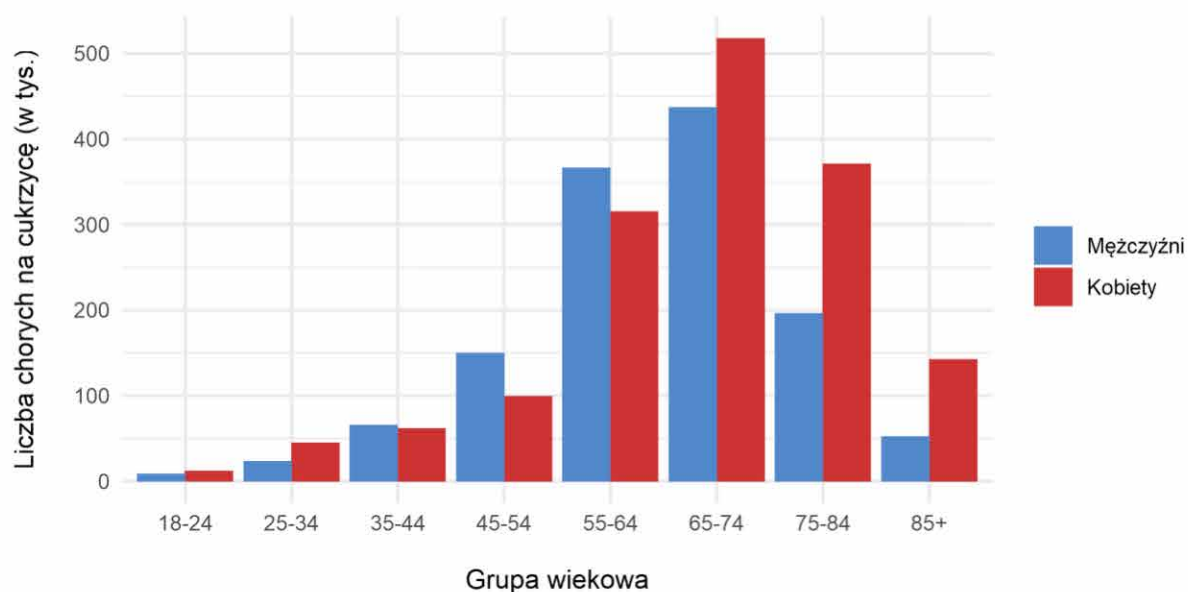
W oparciu o przedstawione powyżej dane oszacowano liczbę chorych z cukrzycą typu 2 z niewystarczająco kontrolowaną glikemią (**1,4-1,8 mln**) – patrz tabela poniżej.

**Tab. 4. Oszacowanie rocznej liczebności populacji z cukrzycą typu 2 z niewystarczającą kontrolą glikemii (na podstawie ekstrapolowanych danych z raportu NFZ i danych AOTMiT/SWIAD NFZ).**

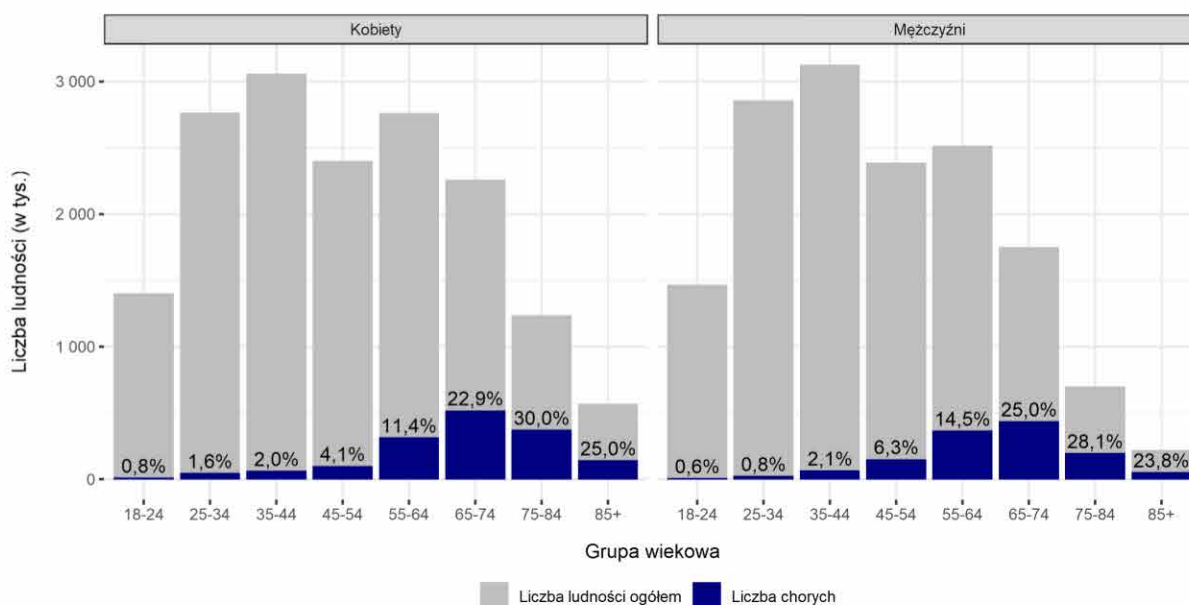
Cukrzyca typu 2	Dane z raportu NFZ, ekstrapolowane			Dane AOTMiT/ SWIAD NFZ
	2023 I rok	2024 II rok	2025 I rok	stałe
Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą stosujących farmakoterapię	3 181 100	3 293 300	3 405 500	3 612 142
Chorzy z cukrzycą typu 2, %	88,85%	88,85%	88,85%	
Rozszerzenie populacji o chorych niestosujących farmakoterapii, ale stosujących dietę i ćwiczenia fizyczne	101,84%	101,84%	101,84%	101,84%
Chorzy z niewystarczającą kontrolą glikemii ( $HbA_{1c} > 7\%$ )	47,9%	47,9%	47,9%	47,9%
<b>Liczba chorych z cukrzycą typu 2 z niewystarczającą kontrolą glikemii</b>	<b>1 378 758</b>	<b>1 427 388</b>	<b>1 476 018</b>	<b>1 762 052</b>

Zgodnie z raportem NFZ wśród dorosłych najliczniejszą grupę chorych na cukrzycę w 2018 r. stanowiła grupa kobiet w wieku od 65 do 74 lat (patrz wykres poniżej). Dla obydwu płci odsetek chorych w całej populacji wzrastał wraz z grupą wiekową aż do 85. r.ż. (patrz kolejny wykres).<sup>23</sup>

**Rys 1. Liczba dorosłych osób chorych na cukrzyce wg płci i grup wiekowych (2018 r.; na podstawie danych NFZ).<sup>23</sup>**



**Rys. 2. Liczba i odsetek dorosłej ludności chorej na cukrzyce wg płci i grup wiekowych (2018 r.; na podstawie danych NFZ i GUS).<sup>23</sup>**



W latach 2013-2018 zachorowalność rejestrowana na cukrzyce (obliczona na podstawie danych o zrealizowanych świadczeniach) wzrosła wśród osób dorosłych o 13,7% - patrz tabela poniżej. Jedynie w połowie za ten wzrost odpowiada zmiana struktury demograficznej.<sup>23</sup>

**Tab. 5. Zachorowalność i współczynnik zapadalność na cukrzycę wśród dorosłych w Polsce (na podstawie danych o udzielonych świadczeniach, dane NFZ i GUS).<sup>23</sup>**

Rok	Zachorowalność w tys. - ogółem (K/M)	Współczynnik zapadalności na 1000 dorosłych - ogółem (K/M)
2013	301,4 (163,0/ 138,4)	9,6 (9,9/ 9,2)
2014	326,0 (176,2/ 149,8)	10,3 (10,7/ 10,0)
2015	331,3 (177,7/ 153,5)	10,5 (10,8/ 10,2)
2016	341,4 (184,2/ 157,2)	10,8 (11,2/ 10,4)
2017	337,0 (181,9/ 155,1)	10,7 (11,0/ 10,3)
2018	342,6 (184,0/ 158,6)	10,9 (11,2/ 10,6)

K - kobiety, M - mężczyźni.

Zgodnie z danymi Instytutu Pomiaru i Oceny Zdrowia liczba zgonów w 2017 r. w Polsce z powodu cukrzycy wyniosła 6 655 a współczynnik umieralności wyniósł 17,33 zgony na 100 000 osób.<sup>25</sup>

**Tab. 6. Umieralność z powodu cukrzycy w Polsce w 2017 r.<sup>25</sup>**

Rok	Liczba (zakres)	Współczynnik (zakres) na 100 000 osób
Rozpowszechnienie (chorzy)	3 770 489,45 (3 406 723,48 - 4 175 818,96)	9 820,76 (8 873,28 - 10 876,49)
Zapadalność (nowe przypadki)	155 849,85 (140 408,19 - 173 145,92)	405,93 (365,71 - 450,98)
Umieralność (Zgony)	6 654,61 (6 191,69 - 7 152,32)	17,33 (16,13 - 18,63)

## 2.3 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla dapagliflozyny brzmi:

cukrzyca typu 2, u pacjentów **leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z Hb<sub>A1c</sub> ≥7% 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet,
  - dyslipidemia,

- nadciśnienie tętnicze,
- palenie tytoniu,
- otyłość.

Aktualnie dapagliflozyna jest refundowana w Polsce w następującym wskazaniu cukrzycowym: cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z  $Hb_{A1c} \geq 7,5\%$  oraz 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,

**a więc we wskazaniu częściowo pokrywającym się z wnioskowanym.**

Rozszerzenie względem istniejącego wskazania dla dapagliflozyny polega na możliwości leczenia chorych już w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (a nie dopiero po dwóch lekach doustnych) oraz na przyjęciu definicji niekontrolowanej cukrzycy zgodnie z wytycznymi PTD (tj. zniesienie dotychczasowego limitu na poziomie  $Hb_{A1c} \geq 7,5\%$  i przyjęcie  $\geq 7\%$ ) zarówno dla dapagliflozyny w skojarzeniu z lekami doustnymi jak i w skojarzeniu z insuliną.

We wskazaniu tożsamym z aktualnym wskazaniem refundacyjnym dapagliflozyny refundowane są również dwie inne flozyny - kanagliflozyna i empagliflozyna.

Aktualnie refundowane w leczeniu cukrzycy są również preparaty dwóch agonistów GLP-1 - dulaglutytu i semaglutytu. Wskazanie refundacyjne dla tych leków brzmi: „cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z  $Hb_{A1c} \geq 7,5\%$ , z otyłością definiowaną jako  $BMI \geq 30$  kg/m<sup>2</sup> oraz 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 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu”.

**a więc jest to wskazanie częściowo pokrywające się z wnioskowanym i stanowiące szczególnie przypadek obecnego wskazania refundacyjnego dla flozyn (pacjenci z otyłością).**

Obecnie w Polsce w wykazie leków refundowanych znajduje się dziewięć grup limitowych obejmujących leki stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2 - patrz tabela poniżej. Poszczególne preparaty refundowane w leczeniu cukrzycy wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania przedstawiono w aneksie.

Tab. 7. Refundowane substancje czynne w cukrzycy typu 2.<sup>26</sup>

Grupa limitowa	Substancje czynne w ramach grupy
14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulinum aspartum</li> <li>• Insulinum glulisinum</li> <li>• Insulinum humanum</li> <li>• Insulinum lisprum</li> </ul>
14.3, Hormony trzustki - długo działające analogi insuliny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulinum degludecum</li> <li>• Insulinum degludecum + Insulinum aspartum</li> <li>• Insulinum detemirum</li> <li>• Insulinum glarginum</li> </ul>
15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformini hydrochloridum</li> </ul>
16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gliclazidum</li> <li>• Glimepiridum</li> <li>• Glipizidum</li> </ul>
17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza,	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acarbosum</li> </ul>
85.0, Hormony trzustki - glukagon	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucagonum</li> </ul>
251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Canagliflozinum</li> <li>• <b>Dapagliflozinum</b></li> <li>• Empagliflozinum</li> </ul>
252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dulaglutidum</li> <li>• Semaglutidum</li> <li>• Insulinum glarginum + Lixisenatidum</li> </ul>
258.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sitagliptinum</li> <li>• Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum</li> <li>• Vildagliptinum</li> <li>• Vildagliptinum + Metformini hydrochloridum</li> </ul>



## 3 Metody

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań, w których porównywano dapagliflozynę z placebo jako terapiami dodanymi do leczenia hipoglikemizującego u chorych z cukrzycą typu 2 i ryzykiem sercowo-naczyniowym.

W ramach niniejszej analizy wykorzystano przegląd przeprowadzony w ramach analizy klinicznej dla dapagliflozyny z 2020 r. (Zlecenie nr 68/2020; raport ten był podstawą do rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla DAPA przez obniżenie progu HbA<sub>1c</sub> z 8% do 7,5% oraz umożliwienie dołączenia DAPA do terapii insuliną). Doszukano analiz z okresu pomiędzy wspomnianym raportem a obecnym – dla analiz tych zmodyfikowano odrobinę kryteria włączenia (patrz kolejny rozdział).<sup>11</sup>

### 3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

#### 3.1.1 Kryteria włączenia

##### Populacja (P):

- chorzy z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczeni terapiami hipoglikemizującymi (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).

##### Interwencja (I):

- dapagliflozyna w dawce 10 mg/d, zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego, jako lek dodany do dotychczasowej terapii hipoglikemizującej.

##### Komparatory (C):

- kontynuacja dotychczasowego leczenia (optymalizacja terapii) - placebo.

##### Punkty końcowe (O):

- zgodnie z Tab. 1 w rozdz. 2.1.

##### Rodzaj badań (S):

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania pierwotne, które zostały określone, jako:

- prospektywne,
- z randomizacją,
- z grupą kontrolną,
- z okresem stosowania terapii  $\geq$  12 tygodni.

Włączono publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących dapagliflozynę z wybranym komparatorem poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

Do przeglądu badań wtórnych włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo dapagliflozyny w wyżej zdefiniowanej populacji w porównaniu do wyżej zdefiniowanych komparatorów.

Do przeglądu badań efektywności praktycznej włączono badania, w których oceniano skuteczność dapagliflozyny w wyżej zdefiniowanej populacji, niezależnie od obecności (i rodzaju) komparatora lub jego braku. W ramach aktualizacji, w związku z dużą ilością badań, zawężono badania RWE do badań, gdzie DAPA porównywana jest z placebo, z liczebnością chorych w badaniu > 500.

### 3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- mała liczebność populacji (<50 w grupie leczonych DAPA w raporcie pierwotnym, zmienione w ramach aktualizacji na <100 – założona duża populacja wynika z koncentracji na twardych punktach końcowych, których ocena w chorobach powszechnych jest możliwa wyłącznie na dużych próbach),
- populacja azjatycka,
- badania niededykowane chorym z CVD i cukrzycą (populacja mieszana chorych z CVD i bez albo chorych z cukrzycą i bez) albo dedykowane specyficznym subpopulacjom (np. z HF, niewydolnością nerek),
- pierwszorzędowe PK nie dotyczą twardych PK (lub jakości życia), lub dotyczą specyficznych zdarzeń niepożądanych;
- brak osobnych wyników dla analizowanej interwencji (w tym we właściwej dawce),
- abstrakty konferencyjne (jeśli nie dotyczą włączonych badań),
- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- 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.

## 3.2 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 27 lutego 2020 r., aktualizacja 21.07.2023 r.,
- EMBASE (*Biomedical Answers*) z datą odcięcia 27 lutego 2020 r., aktualizacja 21.07.2023 r.,
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 27 lutego 2020 r., aktualizacja 21.07.2023 r.,

- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 27 lutego 2020 r., aktualizacja 21.07.2023 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:<sup>†</sup>

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

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- strony internetowej producenta leku: <http://www.astrazeneca.com/>.

Konsultowano się z producentem leku w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym badań i danych nieopublikowanych).

### 3.3 Strategia wyszukiwania badań

W ramach niniejszej analizy wykorzystano przegląd przeprowadzony w ramach analizy klinicznej dla dapagliflozyny z 2020 r. (Zlecenie nr 68/2020; raport ten był podstawą do rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla DAPA przez obniżenie progu HbA<sub>1c</sub> z 8% do 7,5% oraz umożliwienie dołączenia DAPA do terapii insuliną).

W raporcie z 2020 r. elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 27.02.2020 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [REDACTED]

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz tabele poniżej), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*), *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych, komparatorów, daty lub języka publikacji. W bazach innych niż EMBASE, ze względu na niewielką liczbę trafień, nie ograniczono się także do rodzaju badań. W przypadku bazy *Centre for Reviews and Dissemination* korzystano z następujących słów kluczowych: „dapagliflozin”, „forxiga or farxiga”, „xigduo”.

Aktualizację wyszukiwania przeprowadzono 21.07.2023 r.

---

<sup>†</sup> Aktualizacja przeszukiwania 02.08.2023 r.

Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 27.02.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Diabetes Mellitus, Type 2 [mh]	129 246
#2	"type 2 diabetes mellitus"[tw] OR "diabetes mellitus, type 2"[tw]	144 381
#3	Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent [tw]	15
#4	"diabetes type 2" [tw] OR "type 2 diabetes" [tw]	123 027
#5	dm2 [tw]	2 035
#6	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</u>	<u>176 891</u>
#7	"2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol" [nm]	585
#8	dapagliflozin [tw]	1 044
#9	forxiga [tw] OR farxiga [tw]	33
#10	xigduo [tw]	8
#11	<u>#7 OR #8 OR #9 OR #10</u>	<u>1 144</u>
#12	Cardiovascular Diseases [mh]	2 345 499
#13	Cardiovascular Diseases [tw] or Cardiovascular Disease [tw]	254 126
#14	cardiovascular [tw] and risk [tw]	10 814
#15	<u>#12 OR #13 OR #14</u>	<u>2 416 497</u>
#16	<u>#6 AND #11 AND #15</u>	<u>162</u>

Tab. 9. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 21.07.2023 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Diabetes Mellitus, Type 2 [mh]	171 191
#2	"type 2 diabetes mellitus"[tw] OR "diabetes mellitus, type 2"[tw]	192 827
#3	Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent [tw]	34
#4	"diabetes type 2" [tw] OR "type 2 diabetes" [tw]	228 653
#5	dm2 [tw]	2 818
#6	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</u>	<u>231 091</u>
#7	"2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol" [nm]	0
#8	dapagliflozin [tw]	2 677
#9	forxiga [tw] OR farxiga [tw]	58
#10	xigduo [tw]	10
#11	<u>#7 OR #8 OR #9 OR #10</u>	<u>2 681</u>
#12	Cardiovascular Diseases [mh]	2 717 938

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#13	Cardiovascular Diseases [tw] or Cardiovascular Disease [tw]	326 160
#14	cardiovascular [tw] and risk [tw]	14 791
#15	#12 OR #13 OR #14	2 814 884
#16	#6 AND #11 AND #15	528
#17	Filters: from 2020/1/1 - 3000/12/12	354

Tab. 10. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answers*); dane na dzień 27.02.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp	252 588
#2	'diabetes mellitus, type 2' or 'type 2 diabetes mellitus'	69 704
#3	'non insulin dependent diabetes mellitus'	252 588
#4	'diabetes type 2' or 'type 2 diabetes'	191 065
#5	'dm2'	4 033
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	289 901
#7	'dapagliflozin'/exp	3 222
#8	'dapagliflozin'	3 424
#9	'2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2h-pyran-3,4,5-triol'	64
#10	forxiga OR farxiga	172
#11	xigduo	34
#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	3 457
#13	'cardiovascular disease'/exp	4 337 600
#14	'cardiovascular disease' OR 'cardiovascular diseases'	451 513
#15	'cardiovascular risk'/exp	212 305
#16	'cardiovascular' AND 'risk'	557 089
#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	4 466 609
#18	#6 AND #12 AND #17	1 260
#19	'animal'/exp NOT 'human'/exp	5 406 672
#20	#18 NOT #19	1 233
#21	#20 AND [embase]/lim	1 207
#22	'randomized controlled trial' OR 'controlled clinical trial' OR randomized:ab,ti OR placebo:ab,ti OR 'clinical trial (topic)'/exp OR randomly:ab,ti OR trial:ti	1 814 662
#23	'review'/exp OR ((literature NEAR/3 review*):ab,ti) OR 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp	2 901 123
#24	medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR amed:ab,ti	273 837

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
	OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR 'retracted article'	
<u>#25</u>	<u>#23 AND #24</u>	<u>216 112</u>
#26	(systematic* NEAR/2 (review* OR overview)):ab,ti OR 'meta analysis':ab,ti OR metaanal*:ab,ti OR metanal*:ab,ti	327 047
<u>#27</u>	<u>#25 OR #26</u>	<u>401 445</u>
#28	'real world':ab,ti OR practic*:ab,ti OR effectiveness:ab,ti OR retrospective:ab,ti OR 'diabetes type 2' or 'type 2 diabetes'	2 898 359
<u>#29</u>	<u>#22 OR #27 OR #28</u>	<u>4 608 825</u>
<b>#30</b>	<b>#21 AND #29</b>	<b>1 050</b>

Wykorzystano filtr nakierowany na wyszukiwanie badań RCT pochodzący z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011)<sup>27</sup> oraz filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych, pochodzący ze strony internetowej *Clinical Evidence* (BMJ)<sup>28</sup>.

**Tab. 11. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answers*); dane na dzień 21.07.2023 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp	334 272
#2	'diabetes mellitus, type 2' or 'type 2 diabetes mellitus'	97 478
#3	'non insulin dependent diabetes mellitus'	335 742
#4	'diabetes type 2' or 'type 2 diabetes'	256 565
#5	'dm2'	5 428
<u>#6</u>	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</u>	<u>384 611</u>
#7	'dapagliflozin'/exp	7 801
#8	'dapagliflozin'	8 156
#9	'2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2h-pyran-3,4,5-triol'	2
#10	forxiga OR farxiga	278
#11	xigduo	49
<u>#12</u>	<u>#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11</u>	<u>8 163</u>
#13	'cardiovascular disease'/exp	5 421 737
#14	'cardiovascular disease' OR 'cardiovascular diseases'	597 661
#15	'cardiovascular risk'/exp	252 260
#16	'cardiovascular' AND 'risk'	737 589
<u>#17</u>	<u>#13 OR #14 OR #15 OR #16</u>	<u>5 597 067</u>
<u>#18</u>	<u>#6 AND #12 AND #17</u>	<u>3 113</u>
#19	'animal'/exp NOT 'human'/exp	5 987 355
<u>#20</u>	<u>#18 NOT #19</u>	<u>3 057</u>

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#21	#20 AND [embase]/lim	3 009
#22	'randomized controlled trial' OR 'controlled clinical trial' OR randomized:ab,ti OR placebo:ab,ti OR 'clinical trial (topic)'/exp OR randomly:ab,ti OR trial:ti	2 277 556
#23	'review'/exp OR ((literature NEAR/3 review*):ab,ti) OR 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp	3 552 364
#24	medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR amed:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR 'retracted article'	448 750
#25	#23 AND #24	360 719
#26	(systematic* NEAR/2 (review* OR overview)):ab,ti OR 'meta analysis':ab,ti OR metaanal*:ab,ti OR metanal*:ab,ti	553 697
#27	#25 OR #26	661 909
#28	'real world':ab,ti OR practic*:ab,ti OR effectiveness:ab,ti OR retrospective:ab,ti OR 'diabetes type 2' or 'type 2 diabetes'	3 955 373
#29	#22 OR #27 OR #28	6 168 238
#30	#21 AND #29	2 574
#31	#30 AND (2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py)	1 511

Wykorzystano filtr nakierowany na wyszukiwanie badań RCT pochodzący z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011)<sup>27</sup> oraz filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych, pochodzący ze strony internetowej *Clinical Evidence* (BMJ)<sup>28</sup>.

**Tab. 12. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy the Cochrane Library do dnia 27.02.2020 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	17 001
#2	'type 2 diabetes mellitus' or 'diabetes Mellitus, Type 2'	50 944
#3	'Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent'	538
#4	'diabetes type 2 or type 2 diabetes'	63 047
#5	dm2	364
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	63 191
#7	dapagliflozin	823
#8	forxiga OR farxiga	59
#9	xigduo	4
#10	#7 OR #8 OR #9*	924
#11	MeSH descriptor: [Cardiovascular Diseases] explode all trees	105 283
#12	'Cardiovascular Diseases' OR 'Cardiovascular Disease'	54 800
#13	'cardiovascular' AND 'risk'	43 876

#14	#11 OR #12 OR #13	150 475
#15	#6 AND #10 AND #14**	178***

\* brak wyników dla 2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol; \*\* ograniczenie do ludzi, nie zwierząt nie zmienia wyniku; \*\*\* 5 przeglądów Cochrane, 2 protokoły Cochrane, 169 badań, 2 odpowiedzi kliniczne.

**Tab. 13. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy *the Cochrane Library* do dnia 21.07.2023 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	23 168
#2	'type 2 diabetes mellitus' or 'diabetes Mellitus, Type 2'	68 071
#3	'Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent'	568
#4	'diabetes type 2 or type 2 diabetes'	88 467
#5	dm2	447
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	88 569
#7	dapagliflozin	1838
#8	forxiga OR farxiga	119
#9	xigduo	5
#10	#7 OR #8 OR #9*	1843
#11	MeSH descriptor: [Cardiovascular Diseases] explode all trees	151 001
#12	'Cardiovascular Diseases' OR 'Cardiovascular Disease'	67 592
#13	'cardiovascular' AND 'risk'	53 616
#14	#11 OR #12 OR #13	199 016
#15	#6 AND #10 AND #14	483
#16	#15 with Cochrane Library publication date from Jan 2020 to present	298

\* brak wyników dla 2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol.

**Tab. 14. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*; dane na dzień 27.02.2020 r.\***

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'dapagliflozin'	17
#2	forxiga or farxiga	2
#3	xigduo	0
#4	#1 OR #2 OR #3	17

\* 21.07.2023 r. liczba trafień bez zmian (0 nowych).



### 3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDAKTOR]. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO (patrz rozdz. 1) z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego (patrz rozdz. 3.1). Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski.

### 3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy [REDAKTOR].

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali Jadad i Cochrane - opis skal - aneks 14.2, 14.3.<sup>29</sup>

Dodatkowo prace oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
  - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
  - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
  - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawia Tab. 17 w rozdziale 4.2.2.

W aneksie 14.7 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań pierwotnych.

### 3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania [REDAKTOR] a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza [REDAKTOR] pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka populacji badanej,
- wyniki zdrowotne,
- zdarzenia niepożądane.

### 3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (RD, ang. *risk difference*). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). W indeksie dolnym parametrów NNT i NNH podano horyzont czasowy obserwacji. Dla zmiennych ciągłych przedstawiono średnią różnicę (ang. *mean difference*, MD). Zmienne OR, RD, NNT, NNH oraz MD przedstawiono wraz z 95% przedziałem ufności (ang. *95% confidence interval*, 95% CI).

W badaniach klinicznych włączonych do przeglądu, część wyników przedstawiono w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), opisującego prawdopodobieństwo zajścia danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie, zakładając, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.

Domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*). Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 2016 (a w ramach aktualizacji korzystano z pakietu Microsoft Office 365). Metaanalizy oraz wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.3 (w ramach aktualizacji wersja 5.4).<sup>30</sup>

## 4 Wyniki przeglądu systematycznego

### 4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 27 lutego 2020 r. i datą odcięcia aktualizacji 21 lipca 2023 r. (patrz rozdz. 3.3).

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia (korzystano z programu EndNote), a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano 120 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu - opis i diagram wg QUORUM/PRISMA patrz rozdz. 4.2. Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 14.4.1. Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 14.6.

Do dnia 21 lipca 2023 r. nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego spełniającego kryteria włączenia do przeglądu.

### 4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych (oraz odpowiednich opracowań wtórnych, patrz rozdz. 4.1, a także badań oceniających efektywność praktyczną, patrz rozdz. 7), w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny (w dodaniu do standardowej terapii) w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczonych terapiami hipoglikemizującymi (min 1 lekiem) z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. placebo (w dodaniu do standardowej terapii).

Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 27 lutego 2020 r. i datą odcięcia aktualizacji 21 lipca 2023 r. (patrz rozdz. 3.3). Przy pomocy zastosowanej strategii (patrz rozdz. 3.3) poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej dapagliflozyny (patrz rozdz. 7) i opracowań wtórnych (patrz rozdz. 4.1).

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia (korzystano z programu EndNote), a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano 120 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUORUM<sup>31</sup>/PRISMA,<sup>32</sup> przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono na Ryc. 6.

Poszukiwano badań bezpośrednio porównujących dapagliflozynę z wybranym komparatorem, a w przypadku ich braku - badań umożliwiających porównanie pośrednie.

Do dnia 21 lipca 2023 r. zidentyfikowano 1 opublikowane randomizowane badanie kliniczne (25 publikacji + 38 doniesień konferencyjnych) bezpośrednio porównujące **dapagliflozynę vs placebo** w populacji chorych z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową, które włączono do analizy.

Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 4.1.

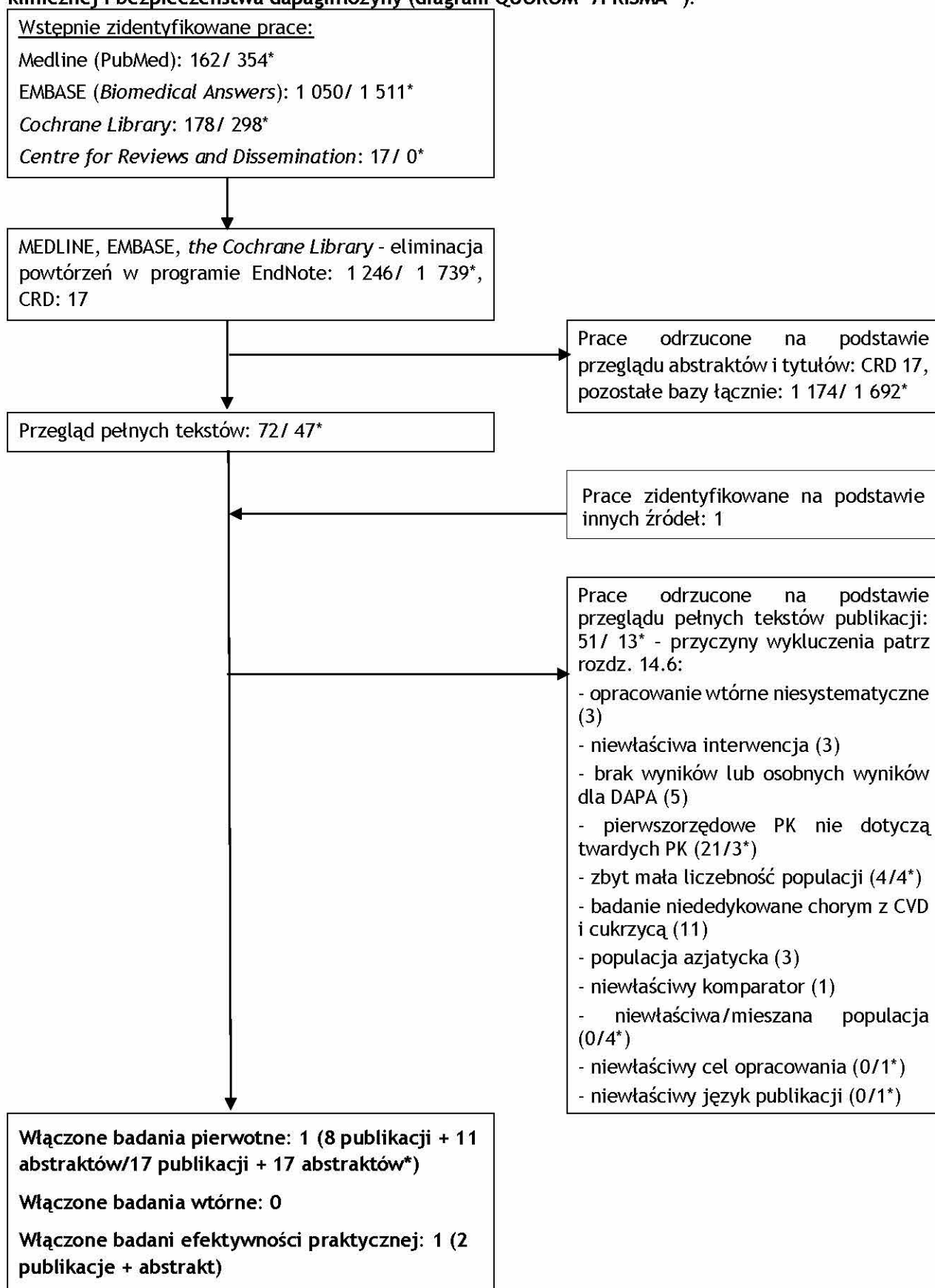
Wyniki wyszukiwania badań dotyczących efektywności praktycznej dapagliflozyny przedstawiono w rozdz. 7.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 14.4.1.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 14.6.

Ryc. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dapagliflozyny (diagram QUOROM<sup>31</sup>/PRISMA<sup>32</sup>).



\* pierwotny przegląd w Zleceniu nr 68/2020 / okres podlegający aktualizacji, tj. badania opublikowane od czasu przeprowadzenia analizy klinicznej w 2020 r. (Zlecenie nr 68/2020) do obecnej daty odcięcia (21 lipca 2023 r.).

#### 4.2.1 Metodyka badań pierwotnych

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny (+ terapia podstawowa) vs PLA (+ terapia podstawowa) - badanie DECLARE-TIMI 58.

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.

Mediana obserwacji 4,2 lata (rozstęp międzykwartylny 3,9-4,4) przy łącznej liczbie 69 547 pacjentolat.

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.

Szczegółową charakterystykę populacji chorych włączonych do poszczególnych badania przedstawiono w podrozdziale 4.2.4.

Pierwotne analizy bezpieczeństwa i skuteczności przeprowadzono na danych z 17 160 pacjentów poddanych randomizacji, z wyłączeniem 30 uczestników z jednego ośrodka - dane od pacjentów w tym ośrodków zostały wykluczone z powodu poważnych naruszeń Dobrej Praktyki Klinicznej w innym badaniu, które wywołało niepewność co do integralności danych; po analizie bezpieczeństwa w odniesieniu do ciężkich niepożądanych incydentów sercowo-naczyniowych (MACE) przeprowadzonej w analizie zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT) pozostałe punkty końcowe oceny bezpieczeństwa analizowano w populacji oceny bezpieczeństwa (SAP), tj. w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (DAPA lub PLA).

Bezpieczeństwo oceniono najpierw w analizie typu *noninferiority* dla dapagliflozyny względem placebo w odniesieniu do MACE - hipoteza *noninferiority* została wykazana, gdyby górna granica dwustronnego 95% przedziału ufności współczynnika ryzyka dla MACE była mniejsza niż 1,3, przy jednostronnym poziomie alfa 0,023. Po potwierdzeniu hipotezy *noninferiority* dapagliflozyny w stosunku do placebo planowano jednoczasową analizę typu *superiority* dla dwóch wyników skuteczności - MACE i złożonego punktu końcowego (PK; zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca) - z dwustronnym poziomem alfa wynoszącym 0,023. W przypadku wykazania istotności dla któregoś z tych PK dla drugiego z nich planowano analizę przy dwustronnym poziomie alfa wynoszącym 0,046. Jeżeli po tej procedurze oba wyniki skuteczności były istotne, wyniki drugorzędowe PK miały być testowane przy dwustronnym poziomie alfa 0,046, w sposób hierarchiczny.

Charakterystykę badań włączonych do opracowania oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 15. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania - badania randomizowane.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (N)
DECLARE-TIMI 58	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	882 ośrodki w 33 krajach (w tym w Polsce)	17 160	mediana obserwacji 4,2 lata (rozstęp międzykwartylny 3,9-4,4) przy łącznej liczbie 69 547 pacjentolat <sup>^</sup>	chorzy z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową	<ul style="list-style-type: none"> <li>DAPA 10 mg/d + terapia podstawowa<sup>^^</sup>, N=8 582</li> <li>PLA + terapia podstawowa<sup>^^</sup>, N=8 578</li> </ul>

DAPA - dapagliflozyna; PLA - placebo; <sup>^</sup> 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 (17 160 chorych) poddani zostali losowemu przydziału do grup i uczestniczyli w fazie właściwej badania, podwójnie zaślepieni; <sup>^^</sup> 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.

Tab. 16. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania - c. d.

Badanie	Szczegóły wyprotokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
DECLARE-TIMI 58	tak	opisane	badanie sponsorowane przez AstraZeneca oraz początkowo również przez Bristol-Myers Squibb <sup>^^</sup>	ITT (MACE), SAP (inne) <sup>^</sup>	H: non-inferiority (H1) i superiority (H2)	tak

<sup>^</sup> Pierwotne analizy bezpieczeństwa i skuteczności przeprowadzono na danych z 17 160 pacjentów poddanych randomizacji, z wyłączeniem 30 uczestników z jednego ośrodka - dane od pacjentów w tym ośrodków zostały wykluczone z powodu poważnych naruszeń Dobrej Praktyki Klinicznej w innym badaniu, które wywołało niepewność co do integralności danych; po analizie bezpieczeństwa w odniesieniu do ciężkich niepożądanych incydentów sercowo-naczyniowych (ang. *major adverse cardiac events*, MACE) przeprowadzonej w analizie zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*, ITT) pozostałe punkty końcowe oceny bezpieczeństwa analizowano w populacji oceny bezpieczeństwa (ang. *safety analysis population*, SAP), tj. w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (DAPA lub PLA); <sup>^^</sup> 1 z autorów (dr Zelniker) otrzymywał również stypendium z *Deutsche Forschungsgemeinschaft*.

#### 4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badania klinicznego zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.<sup>29</sup> oraz zgodnie ze skalą Cochrane.

Badanie DECLARE-TIMI 58 włączone do przeglądu systematycznego według klasyfikacji doniesień naukowych było badaniem eksperymentalnym z randomizacją (podtyp IIA) zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

Zgodnie ze skalą Jadad oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5. Badanie włączone do analizy charakteryzowało się wysoką jakością wg skali Jadad - 5 punktów.

Zgodnie z wynikami dokonanej oceny metodą Cochrane, w zakresie większości domen metodyka badania DECLARE-TIMI 58 charakteryzuje się niskim ryzykiem błędów systematycznych. Jedynie w domenie „Selektywne raportowanie” ryzyko błędów systematycznych jest wysokie, co wynika z braku przedstawienia wyników dla części z punktów końcowych. Jednakże należy zauważyć, że opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych wymienionych w publikacji z badania (Wiviott 2018), tj. dla najważniejszych punktów końcowych ocenianych w badaniu - zgodnie z protokołem w badaniu były jeszcze dodatkowe punkty końcowe, mniej istotne z klinicznego punktu widzenia, dla których brak jest wyników w publikacji.



Zestawienie oceny jakości badania DECLARE-TIMI 58 wg Jadad i Cochrane przedstawiono w tabelach poniżej.

Tab. 17. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTM
DECLARE-TIMI 58	2	2	1 <sup>^</sup>	5	IIA

<sup>^</sup> w załączniku do badania przedstawiono diagram CONSORT, na którym podano przyczyny wcześniejszego przerwania leczenia, oraz osobno liczbę zgonów w okresie obserwacji, liczbę wycofanych zgód na udział w badaniu i liczbę osób utraconych z obserwacji.

Tab. 18. Ocena ryzyka błędu systematycznego Cochrane badania DECLARE-TIMI 58.

Badanie	Ocena	Komentarz
Randomizacja	niskie	Randomizacja stratyfikowana
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	Centralny system randomizacji, interaktywny system odpowiedzi
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	Badanie podwójnie zaślepienie - identyczne tabletki z numerami przypisanymi w trakcie procesu randomizacji, nieznane badaczom i pacjentom
Zaślepienie oceny efektów	niskie	Badanie podwójnie zaślepienie - identyczne tabletki z numerami przypisanymi w trakcie procesu randomizacji, nieznane badaczom i pacjentom
Niekompletność wyników	niskie	Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$ .
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 (należy jednakże zauważyć, że są one mniej istotne z klinicznego punktu widzenia)
Inne czynniki	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów.

#### 4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniu DECLARE-TIMI 58 włączonym do przeglądu.

Tab. 19. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych - badania pierwotne.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
DECLARE-TIMI 58	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cukrzyca typu 2;</li> <li>• wiek <math>\geq</math> 40 lat;</li> <li>• HbA<sub>1c</sub> <math>\geq</math> 6,5% ale <math>&lt;</math>12%;</li> <li>• klirens kreatyniny <math>\geq</math> 60 ml/min;</li> <li>• wiele czynników ryzyka ASCVD (mężczyźni <math>\geq</math> 55 r.ż. lub kobiety <math>\geq</math> 60 r.ż. z <math>\geq</math> 1 typowym czynnikiem ryzyka, w tym: nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia [definiowana jako poziom cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości <math>&gt;</math> 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 niedokrwienne serca, choroba niedokrwienne naczyń mózgowych lub choroba tętnic obwodowych).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie następujących leków: obecne lub niedawne (w ciągu 24 miesięcy) leczenie pioglitazonem i (lub) stosowanie pioglitazonu łącznie przez 2 lata lub dłużej przez całe życie; obecne lub niedawne (w ciągu 12 miesięcy) leczenie rozyglitazonem; poprzednie leczenie dowolnym inhibitorem SGLT2; każdy pacjent aktualnie leczony przewlekłym (<math>&gt;</math> 30 kolejnych dni) doustnym sterydem w dawce równoważnej doustnemu prednizolonowi <math>\geq</math> 10 mg/d;</li> <li>• ostre zdarzenie sercowo-naczyniowe, np. ostry zespół wieńcowy (ACS), przemijający atak niedokrwienności (TIA), udar mózgu, dowolna rewaskularyzacja, niewyrównana niewydolność serca (HF), przedłużony częstoskurcz komorowy <math>&lt;</math>8 tygodni przed randomizacją; pacjentów z ostrymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi można zapisać na okres wstępny, o ile randomizacja nie nastąpi w ciągu 8 tygodni od zdarzenia;</li> <li>• skurczowe ciśnienie tętnicze <math>&gt;</math> 180 lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze <math>&gt;</math> 100 mmHg przy randomizacji; pacjenta należy wykluczyć, jeśli albo ciśnienie skurczowe jest podwyższone (<math>&gt;</math> 180 mmHg) lub ciśnienie rozkurczowe jest podwyższone (<math>&gt;</math> 100 mmHg) w obu pomiarach;</li> <li>• AST or ALT <math>&gt;</math>3x ULN or bilirubina całkowita <math>&gt;</math>2.5 x ULN.</li> </ul>

ALT - aminotransferaza alaninowa; ASCVD - arteriosklerotyczna choroba sercowo-naczyniowa (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); AST - aminotransferaza asparaginianowa; HbA<sub>1c</sub> - hemoglobina glikowana (ang. *glycated hemoglobin*); ULN - górna granica normy (ang. *upper limit of normal*).

#### 4.2.4 Charakterystyka populacji

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę populacji chorych randomizowanych do badania DECLARE-TIMI 58.

Do badania DECLARE-TIMI 58 włączono chorych z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową. Chorzy z chorobą sercowo-naczyniową stanowili 40,6% (N=6974) a chorzy z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego 59,4% (N=10186).

Średni poziom hemoglobiny glikowanej ( $\pm$  SD) wynosił  $8,3 \pm 1,2\%$ , a mediana czasu trwania cukrzycy wynosiła 11,0 lat (zakres międzykwartyłowy, 6,0 do 16,0).

Średni eGFR wynosił 85,2 ml na minutę na  $1,73 \text{ m}^2$ ; 45% pacjentów miało eGFR między 60 a 90 ml na minutę na  $1,73 \text{ m}^2$ . Ze względu na kryterium wykluczenia dotyczące poziomu klirensu kreatyniny podczas badań przesiewowych tylko niewielki odsetek (7%) pacjentów miał eGFR mniej niż 60 ml na minutę na  $1,73 \text{ m}^2$  przy randomizacji.

Przed przystąpieniem do badania 10% pacjentów miało w przeszłości niewydolność serca.

Ponad 40% stosowało insulinę, ok. 82% metforminę, 43% sulfonilomocznik, 17% inhibitory DPP-4 i 4% agonistę receptora GLP-1.

Proces randomizacji w poszczególnych badaniach był skuteczny i nie obserwowano istotnych różnic w charakterystyce chorych randomizowanych do różnych grup.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 20. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych, cz. 1.

Badanie	Liczebność populacji, N	Wiek, średnia (SD), lata	Kobiety, n (%)	Rasa biała, n (%)	Rasa czarna, n (%)	Rasa azjatycka, n (%)	Inna rasa, n (%)	BMI, kg/m <sup>2</sup> , średnia (SD)	Czas trwania cukrzycy, lata, średnia (IQR)
<b>DECLARE-TIMI 58</b>									
DAPA	8582	63,9 (6,8)	3171 (36,9)	6843 (79,7)	295 (3,4)	1148 (13,4)	296 (3,4)	32,1 (6,0)	11,0 (6,0-16,0)
PLA	8578	64,0 (6,8)	3251 (37,9)	6810 (79,4)	308 (3,6)	1155 (13,5)	305 (3,6)	32,0 (6,1)	10,0 (6,0-16,0)

Wartości mogą nie sumować się do 100% z powodu zaokrągleń; BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); IQR - zakres międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

Tab. 21. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych - cz. 2.

Badanie	Liczebność populacji, N	HbA <sub>1c</sub> , %, średnia (SD)	SBP, mm Hg, średnia (SD)	EGFR, ml/min/1,72 m <sup>2</sup> , średnia (SD)	Zdiagnozowana ASCVD, n (%)	Przebyta CAD, n (%)	Przebyta PAD, n (%)	Przebyta CVD, n (%)	Przebyta HF, n (%)
<b>DECLARE-TIMI 58</b>									
DAPA	8582	8,3 (1,2)	135,1 (15,3)	85,4 (15,8)	3474 (40,5)	2824 (32,9)	522 (6,1)	653 (7,6)	852 (9,9)
PLA	8578	8,3 (1,2)	134,8 (15,5)	85,1 (16,0)	3500 (40,8)	2834 (33,0)	503 (5,9)	648 (7,6)	872 (10,2)

ASCVD - arteriosklerotyczna choroba układu krążenia (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); CAD - choroba wieńcowa (ang. *coronary artery disease*); CVD - choroba układu sercowo-naczyniowego (ang. *cardiovascular disease*); EGFR - szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*); HbA<sub>1c</sub> - hemoglobina glikowana (ang. *glycated hemoglobin*); HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*); PAD - choroba tętnic obwodowych (ang. *peripheral arterial disease*); SBP - skurczowe ciśnienie krwi (ang. *systolic blood pressure*).

**Tab. 22. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych - stosowane leczenie obniżające stężenie lipidów i sercowo-naczyniowe, n (%).**

Badanie	Liczebność populacji, N	Insulina	Metformina	Sulfonylomocznik	DPP-4	Agonista receptora a GLP-1	Leki przeciwłytowe	ACEI lub ARB	Beta-bloker	Statyna lub EZE	Leki moczopędne
<b>DECLARE-TIMI 58</b>											
DAPA	8582	3567 (41,6)	7020 (81,8)	3615 (42,1)	1418 (16,5)	397 (4,6)	5245 (61,1)	6977 (81,3)	4498 (52,4)	6432 (74,9)	3488 (40,6)
PLA	8578	3446 (40,2)	7048 (82,2)	3707 (43,2)	1470 (17,1)	353 (4,1)	5242 (61,1)	6973 (81,3)	4532 (52,8)	6436 (75,0)	3479 (40,6)

ACEI - inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*); ARB - bloker receptora angiotensyny (ang. *angiotensin-receptor blocker*); DPP-4 - dipeptydylo-peptydaza 4 (ang. *dipeptidyl peptidase 4*); EZE - ezetymib; GLP-1 - glukagonopodobny peptyd 1 (ang. *glucagon-like peptide 1*).

#### **4.2.5 Zestawienie punktów końcowych**

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych oraz (dodatkowych) punktów końcowych dla randomizowanych badania klinicznego włączonego do niniejszego opracowania.

Tab. 23. Zestawienie punktów końcowych.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
DECLARE-TIMI 58	<ul style="list-style-type: none"> <li>złożony punkt końcowy mierzony częstością występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, ang. <i>major adverse cardiac events</i>) - MACE definiowano jako zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny;*           <ul style="list-style-type: none"> <li>złożony punkt końcowy (zgon sercowo-naczyniowy lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca).**</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>złożony „nerkowy” punkt końcowy (<math>\geq 40\%</math> zmniejszenie EGFR do <math>&lt; 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych);</li> <li>zgon niezależnie od przyczyny;</li> <li>hospitalizacje z powodu zastoinowej niewydolności serca;</li> <li>złożony punkt końcowy: zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny, hospitalizacje z powodu niewydolności serca, hospitalizacja z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej lub hospitalizacja z jakiegokolwiek powodu, rewaskularyzacja;</li> <li>zmiana masy ciała w odniesieniu do wartości początkowej;</li> </ul> <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>złożony „nerkowy” punkt końcowy (<math>\geq 40\%</math> zmniejszenie EGFR do <math>&lt; 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek);</li> <li>składowe złożonych punktów końcowych;</li> <li>HbA<sub>1c</sub>;</li> <li>rozpoczęcie leczenia insuliną u pacjentów nieotrzymujących leczenia insuliną na początku badania;</li> <li>potrzeba zwiększenia dawki o co najmniej 1 stopień w przypadku doustnego leku przeciwcukrzycowego lub zwiększenia dawki insuliny o <math>\geq 25\%</math> przez <math>\geq 3</math> miesiące lub dodanie nowego leku przeciwcukrzycowego;</li> <li>duża hipoglikemia i / lub hospitalizacja z powodu hipoglikemii;</li> <li>nowa i / lub postępowanie nefropatii cukrzycowej;</li> <li>laseroterapia siatkówki i / lub leczenie śródgątkowe z powodu rozwoju i / lub pogorszenia retinopatii cukrzycowej;</li> <li>zmiana ciśnienia krwi od wartości początkowej;</li> <li>każdy udar (niedokrwienny, krwotoczny, nieokreślony);</li> <li>rewaskularyzacja obwodowa i / lub amputacja;</li> <li>ciężkie ZN;</li> <li>ZN prowadzące do przerwania leczenia.</li> </ul>

EGFR - szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*);

\* pierwszorzędowy punkt końcowy oceny bezpieczeństwa i pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności; \*\* pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności.

#### **4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badań lub przerwali leczenie**

Przyczyny przerwania badania DECLARE-TIMI 58 i przerwania leczenia zestawiono w poniższej tabeli.

Odsetek chorych, którzy wycofali zgodę na udział w badaniu i utraconych z obserwacji były niewielkie i zbliżone w obu grupach.

Łącznie 3962 pacjentów przedwcześnie zakończyło leczenie, w tym 1811 z 8574 (21,1%) chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku w grupie dapagliflozyny i 2151 z 8569 (25,1%) chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku w grupie placebo.



Tab. 24. Chorzy, którzy nie ukończyli badania lub przerwali leczenie, n (%).<sup>^</sup>

Badanie, grupa	Rando mizo wani, N	Zgon w okresie obserwac ji, n (% <sup>*</sup> )	Wycofani e zgody, n (% <sup>*</sup> )	Utrata z obserw acji, n (% <sup>*</sup> )	Przerwan ie badania, n (% <sup>^^</sup> )	Otrzymali min 1 dawkę leku, N (% <sup>*</sup> )	Przerwanie leczenia#, n (% <sup>**</sup> )	Przerwanie leczenia - przyczyny, n (% <sup>**</sup> )					
								ZN	Decyzja pacjenta	Decyzja lekarza	Zgodnie z kryteria mi w protokole	Zamkni ęcie ośrodka	Inne
<b>DECLARE-TIMI 58</b>													
DAPA	8582	529 (6,2)	97 (1,1)	12 (0,1)	638 (7,4)	8574 (>99)	1811 (21,1)	671 (7,8)	830 (9,7)	49 (0,6)	128 (1,5)	20 (0,2)	113 (1,3)
PLA	8578	570 (6,6)	127 (1,5)	18 (0,2)	715 (8,2)	8569 (>99)	2151 (25,1)	548 (6,4)	1094 (12,8)	68 (0,8)	266 (3,1)	36 (0,4)	139 (1,6)

ZN - zdarzenia niepożądane; <sup>^</sup> w załączniku do badania przedstawiono diagram CONSORT, na którym podano osobno przyczyny wcześniejszego przerwania leczenia, w grupie chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku oraz osobno liczbę zgonów w okresie obserwacji, liczbę wycofanych zgód na udział w badaniu i liczbę osób utraconych z obserwacji; <sup>^^</sup> zsumowano liczbę zgonów w okresie obserwacji, liczbę wycofanych zgód na udział w badaniu i liczbę osób utraconych z obserwacji; <sup>\*</sup> odsetek chorych w odniesieniu do liczby randomizowanych chorych w grupie; <sup>\*\*</sup> odsetek chorych w odniesieniu do liczby chorych w grupie, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku; # przedwczesne trwałe odstawienie leku.

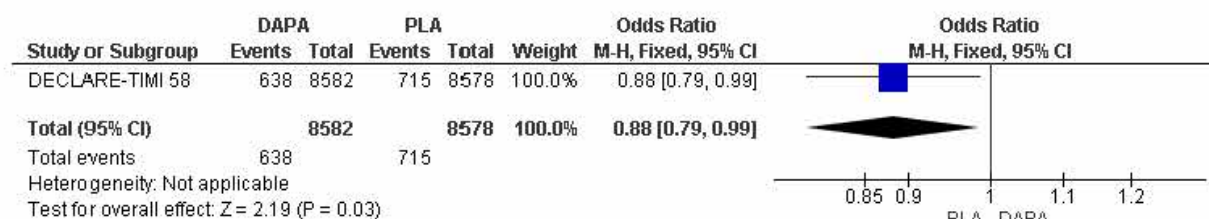
Zarówno odsetek chorych, którzy przerwali badanie DECLARE-TIMI 58, jak i odsetek chorych, którzy przerwali leczenie w tym badaniu był istotnie statystycznie większy w ramieniu placebo (odpowiednio: OR=0,88 [95%CI: 0,79; 0,99], p=0,03, RD=-0,01 [95% CI: -0,02; -0,001], p=0,03, NNH<sub>4,2 roku</sub>=na oraz OR=0,80 [95%CI: 0,74; 0,86], p<0,00001, RD=-0,04 [95% CI: -0,05; -0,03], p<0,00001, NNH<sub>4,2 roku</sub>=na).

**Tab. 25. Chorzy, którzy przerwali badanie DECLARE-TIMI 58 oraz chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu DECLARE-TIMI 58.**

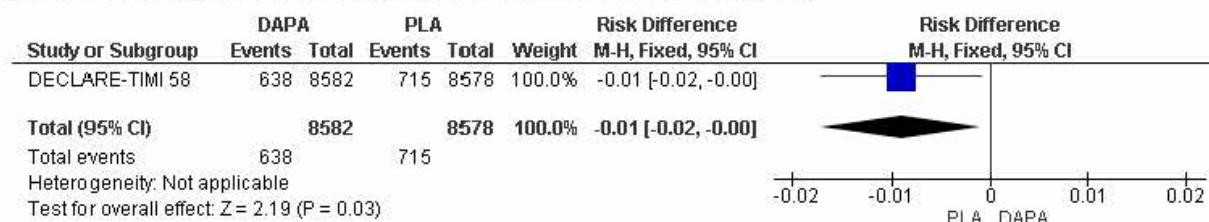
Punkt końcowy	Ni/Nk	ni (%) / nk (%)	OR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
Przerwane badania	8582/8578	638 (7,4) / 715 (8,2)	0,88 [0,79; 0,99]	0,03	-0,01 [-0,02; -0,001]	0,03	na
Przerwane leczenia	8574/8569	1811 (21,1) / 2151 (25,1)	0,80 [0,74; 0,86]	<0,001	-0,04 [-0,05; -0,03]	<0,00001	na

Ni - liczba analizowanych chorych w grupie interwencji; Nk- liczba analizowanych chorych w grupie komparatora; ni - liczba zdarzeń w grupie interwencji; nk- liczba zdarzeń w grupie komparatora.

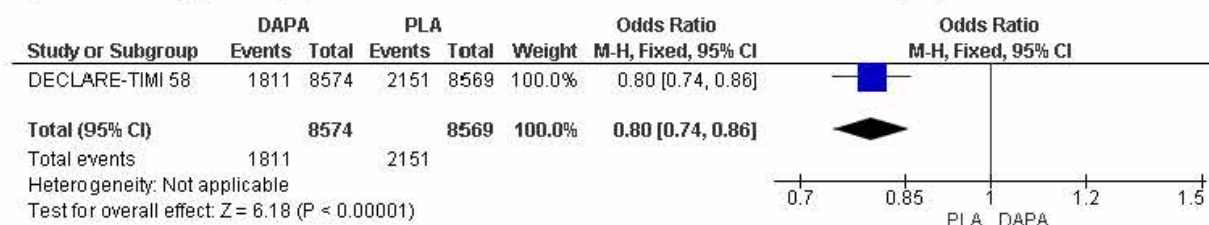
**Ryc. 7. Chorzy, którzy przerwali badanie DECLARE-TIMI 58 (OR).**



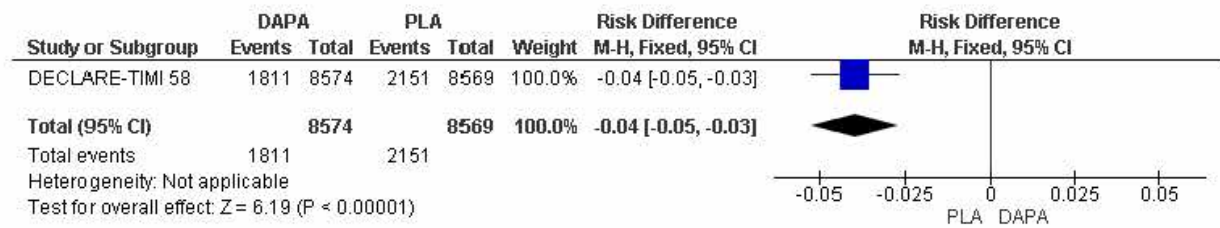
**Ryc. 8. Chorzy, którzy przerwali badanie DECLARE-TIMI 58 (RD).**



**Ryc. 9. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu DECLARE-TIMI 58 (OR).**



**Ryc. 10. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu DECLARE-TIMI 58 (RD).**



## 5 Analiza kliniczna - ocena skuteczności

Ocenę skuteczności dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego - DECLARE-TIMI 58.

W analizie skuteczności uwzględniono następujące punkty końcowe:

- poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, tj. zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny),
- zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF,
- złożony „nerkowy” punkt końcowy ( $\geq 40\%$  zmniejszenie EGFR do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych),
- zgon niezależnie od przyczyny,
- hospitalizacje z powodu niewydolności serca,
- zawał mięśnia sercowego,
- udar niedokrwienny,
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe,
- złożony „nerkowy” punkt końcowy ( $\geq 40\%$  zmniejszenie EGFR do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek),
- poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c),
- masa ciała,
- skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP),
- rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP).

Analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono na danych z 17 160 pacjentów poddanych randomizacji (tj. z wyłączeniem 30 uczestników z jednego ośrodka - dane od pacjentów w tym ośrodku zostały wykluczone z powodu poważnych naruszeń Dobrej Praktyki Klinicznej w innym badaniu, co wywołało niepewność w odniesieniu integralności danych).

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*. Analizowane wyniki pochodzą z publikacji Wiviott 2019.

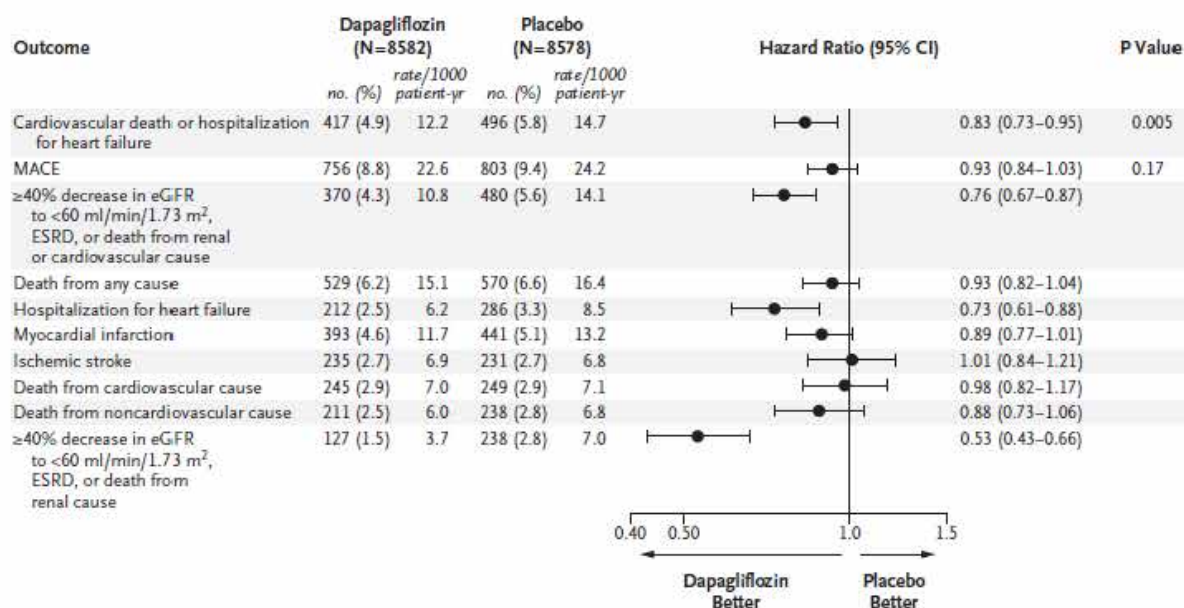
Tab. 26. Ocena skuteczności DAPA vs PLA na podstawie badania DECLARE-TIMI 58 - dychotomiczne punkty końcowe.

Punkt końcowy- choroby, u których raportowano:	Ni/Nk	ni (%) / nk (%)*	Odsetek na 1000 pacjentolat w grupie int./komp.*	HR [95%CI]*	OR [95% CI]**	p**	RD [95% CI]**	p**	NNH [95% CI]**
<b>Pierwszorzędowe PK</b>									
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca	8582/8578	417 (4,9) / 496 (5,8)	12,2/14,7	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	8582/8578	756 (8,8) / 803 (9,4)	22,6/24,2	0,93 [0,84; 1,03], p=0,17	0,94 [0,84; 1,04]	ns	-0,01 [-0,01; 0,003]	ns	na
<b>Drugorzędowe PK</b>									
złożony „nerkowy” punkt końcowy (≥40% zmniejszenie EGFR do <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych)	8582/8578	370 (4,3) / 480 (5,6)	10,8/14,1	0,76 (0,67; 0,87)	0,76 [0,66; 0,87]	0,001	-0,01 [-0,02; -0,01]	0,0001	78 [52; 158]
zgon niezależnie od przyczyny	8582/8578	529 (6,2) / 570 (6,6)	15,1/16,4	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	8582/8578	212 (2,5) / 286 (3,3)	6,2/8,5	0,73 (0,61; 0,88)	0,73 [0,61; 0,88]	0,008	-0,01 [-0,01; -0,004]	0,0007	116 [74; 277]
<b>Dodatkowe PK</b>									

Punkt końcowy- choroby, u których raportowano:	Ni/Nk	ni (%) / nk (%)*	Odsetek na 1000 pacjentolat w grupie int./komp.*	HR [95%CI]*	OR [95% CI]**	p**	RD [95% CI]**	p**	NNH [95% CI]**
zawał mięśnia sercowego	8582/ 8578	393 (4,6) / 441 (5,1)	11,,7/13,2	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	8582/ 8578	235 (2,7) / 231 (2,7)	6,9/6,8	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	8582/ 8578	245 (2,9) / 249 (3,9)	7,0/7,1	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	8582/ 8578	211 (2,5) / 238 (2,8)	6,0/6,8	0,88 (0,73; 1,06)	0,88 [0,73; 1,07]	ns	-0,003 [-0,01; 0,002]	ns	na
złożony „nerkowy” punkt końcowy ( $\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do $< 60$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek)	8582/ 8578	127 (1,5) / 238 (2,8)	3,7/7,0	0,53 (0,43; 0,66)	0,53 [0,42; 0,65]	$< 0,0001$	-0,01 [-0,02; -0,01]	$< 0,0001$	78 [58; 116]

\* z publikacji; \*\* obliczenia własne.

Ryc. 11. Główne wyniki oceny skuteczności i ich składowe - badanie DECLARE-TIMI 58 (DECLARE-TIMI 58).



Tab. 27. Ocena skuteczności DAPA vs PLA na podstawie badania DECLARE-TIMI 58 - ciągłe punkty końcowe.

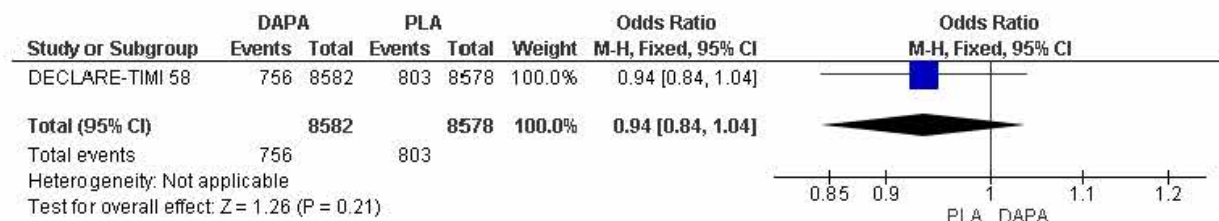
Punkt końcowy	Ni/Nk	Średnia (SD)/ Średniak (SD)*	MD [95% CI]^	p^	MD <sub>MNK</sub> [95%CI]**
HbA1c, %	8582/ 8578	7,85 (0,35)/ 8,09(0,35)	-0,24 [-0,25; - 0,23]	<0,00001	0,42 [0,40; 0,45]
Masa ciała, kg	8582/ 8578	87,01 (0,16)/ 88,94 (0,16)	-1,93 [-1,93; - 1,93]	<0,00001	1,8 [1,7; 2,0]
SBP, mmHg	8582/ 8578	132,46 (0,38)/ 134,84 (0,38)	-2,38 [-2,39; - 2,37]	<0,00001	2,7 [2,4; 3,0]
DBP, mmHg	8582/ 8578	75,64 (0,22)/ 76,08 (0,22)	-0,44 [-0,45; - 0,43]	<0,00001	0,7 [0,6; 0,9]

MD<sub>MNK</sub> - bezwzględna różnica wg MNK; MNK - metoda najmniejszych kwadratów; Średnia - średnia wartość danego parametru w grupie interwencji; Średniak - średnia wartość danego parametru w grupie komparatora; \* 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) - wszystkie cztery wyniki wyszły na korzyść DAPA vs PLA; ^ obliczone w programie RevMan.

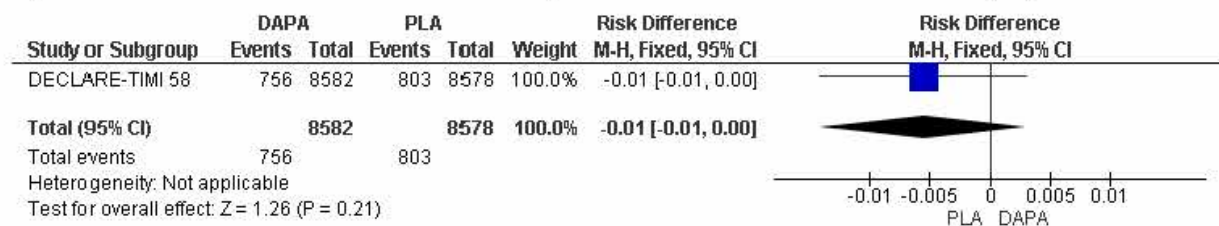
## 5.1 MACE (pierwszorzędowy PK)

Występowanie poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwieny) raportowano ze zbliżoną częstością w ramieniu DAPA i PLA (OR=0,94 [95%CI: 0,84; 1,04], p=na, RD=-0,01 [95% CI: -0,01; 0,003], p=na, NNT<sub>4,2 roku</sub>=na; HR=0,93 [95%CI: 0,84; 1,03], p=0,17 - wynik dla hipotezy *superiority*; w przypadku MACE będącego przedmiotem oceny bezpieczeństwa również dapagliflozyna nie była gorsza od placebo - górna granica 95% CI <1,3, p <0,001 dla hipotezy *noninferiority*).

Ryc. 12. Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe - badanie DECLARE-TIMI 58 (OR).

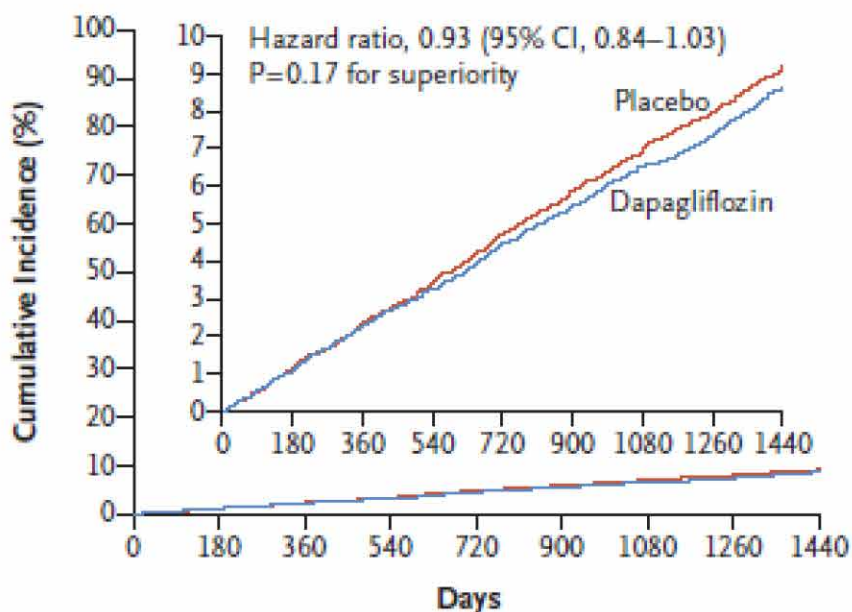


Ryc. 13. Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe - badanie DECLARE-TIMI 58 (RD).





Ryc. 14. Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe - badanie DECLARE-TIMI 58 (HR).



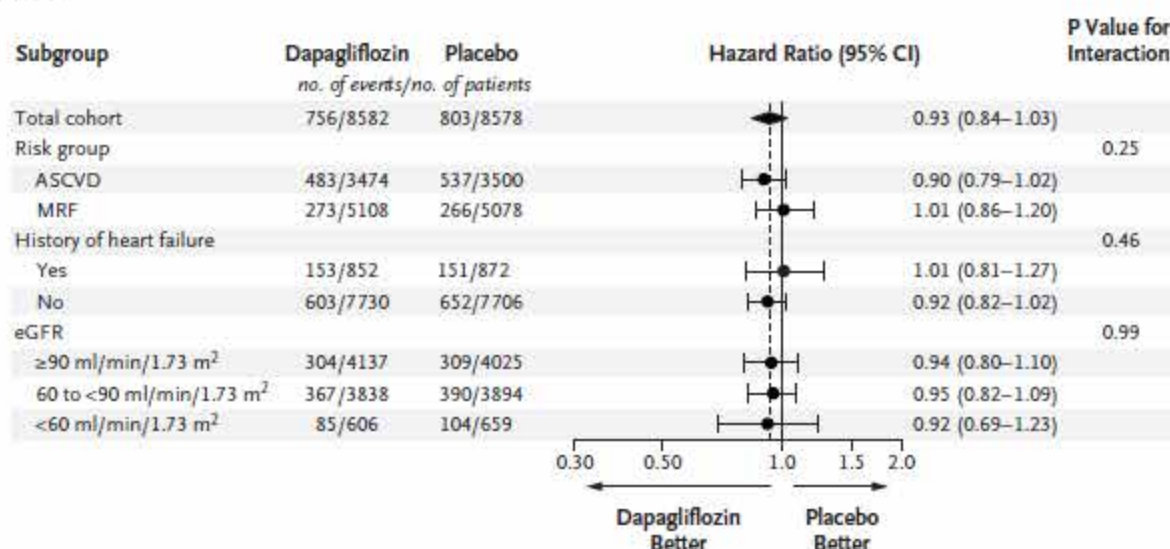
**No. at Risk**

Placebo	8578	8433	8281	8129	7969	7805	7649	7137	5158
Dapagliflozin	8582	8466	8303	8166	8017	7873	7708	7237	5225

W badaniu DECLARE-TIMI 58 przeprowadzono ocenę MACE również w podgrupach chorych w zależności od (dotyczy głównych analizowanych podgrup) grupy ryzyka (ustalona miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa lub czynniki ryzyka ASCVD), niewydolności serca w historii choroby (tak lub nie) oraz eGFR ( $\geq 90$ ,  $\geq 60$  do  $< 90$  i  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz wykres poniżej). Korzyści ze stosowania dapagliflozyny w odniesieniu do MACE były podobne w różnych podgrupach, przy czym wynik istotny statystycznie uzyskano u chorych po zawale serca - patrz niżej Ryc. 17.

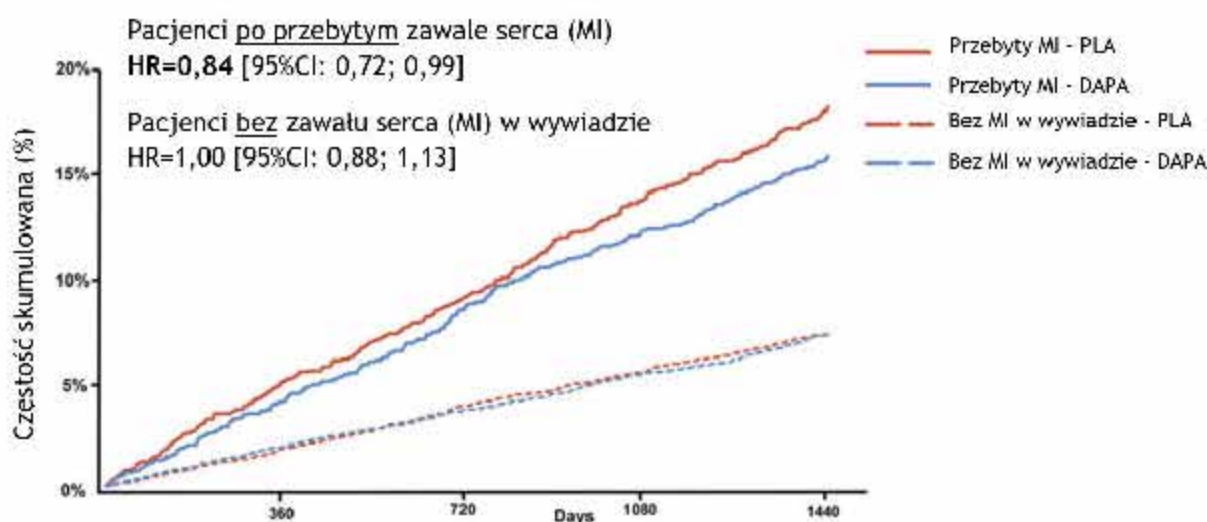
W subpopulacji chorych po zawale serca obserwowano redukcję ryzyka MACE dzięki stosowaniu DAPA o 16% (HR=0,84 [95% CI 0,72; 0,99]<sup>3</sup>).

Ryc. 15. Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe, analiza podgrup - badanie DECLARE-TIMI 58 (HR).



Ryc. 16. Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe, analiza podgrup po zawale serca- badanie DECLARE-TIMI 58 (HR).

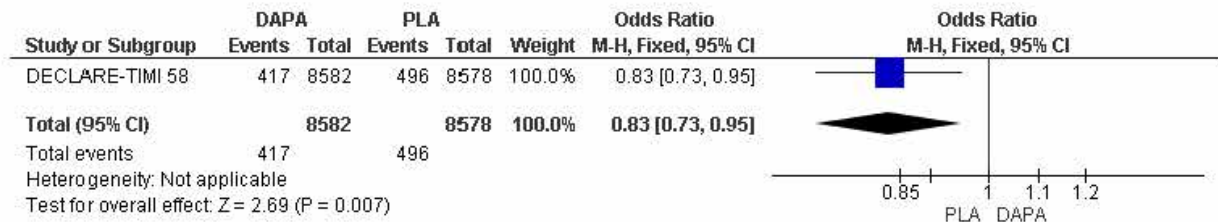
Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE)



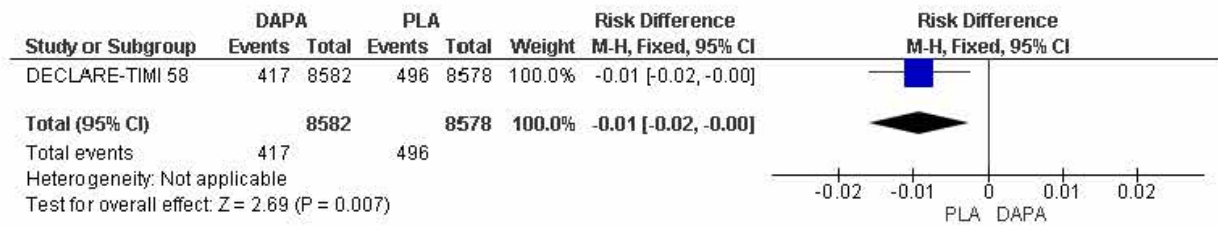
## 5.2 Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF (pierwszorzędowy PK)

Występowanie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca raportowano istotnie statystycznie rzadziej w ramieniu DAPA niż PLA (OR=0,83 [95%CI: 0,73; 0,95], p=0,007, RD=-0,01 [95% CI: -0,02; -0,003], p=0,007, NNT<sub>4,2 roku</sub>=109 [95%CI: 63; 398]; HR=0,83 [95%CI: 0,73; 0,95], p=0,005).

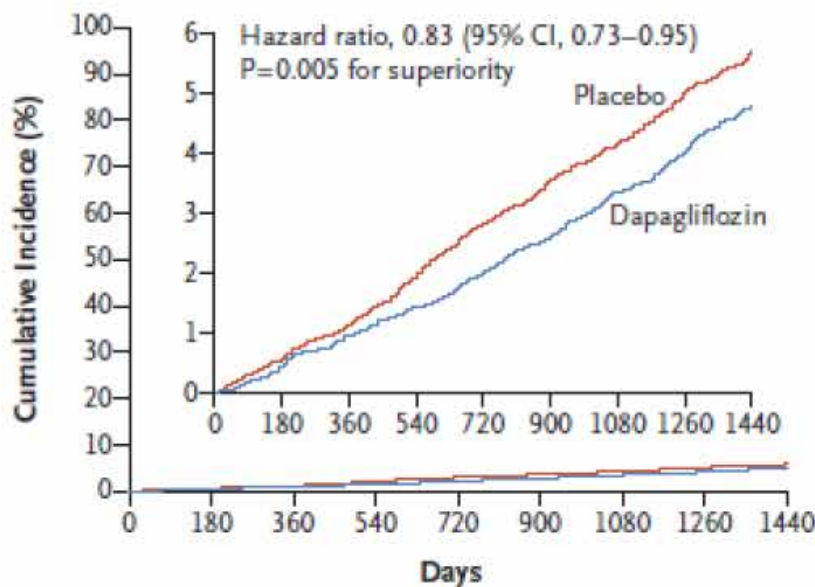
**Ryc. 17. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF - badanie DECLARE-TIMI 58 (OR).**



**Ryc. 18. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF - badanie DECLARE-TIMI 58 (RD).**



**Ryc. 19. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF - badanie DECLARE-TIMI 58 (HR).**



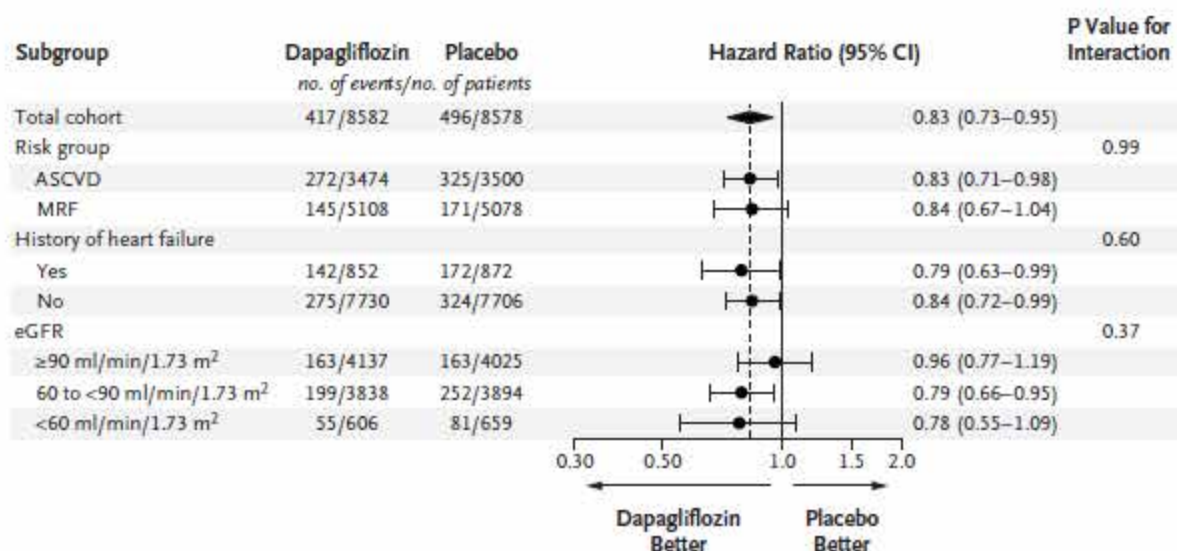
**No. at Risk**

Placebo	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362
Dapagliflozin	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445

W badaniu DECLARE-TIMI 58 przeprowadzono ocenę zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca również w podgrupach chorych w zależności od (dotyczy głównych analizowanych podgrup) grupy ryzyka (ustalona miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa lub czynniki ryzyka ASCVD), niewydolności serca w historii choroby (tak lub nie) oraz eGFR ( $\geq 90$ ,  $\geq 60$  do  $< 90$  i  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz wykres poniżej). Korzyści ze stosowania dapagliflozyny w odniesieniu do zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca były podobne w różnych podgrupach (spójna numeryczna przewaga).

Podobnie w subpopulacji chorych po zawale serca obserwowano redukcję ryzyka MACE dzięki stosowaniu DAPA o 19% (HR=0,81 [95% CI 0,65; 1,00]<sup>3</sup>, z wynikiem na granicy istotności statystycznej.

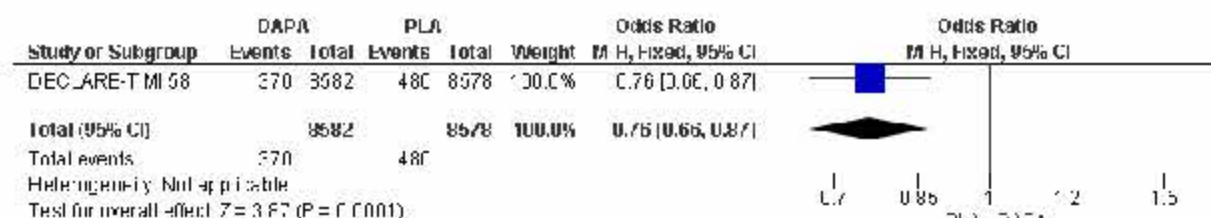
**Ryc. 20. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca, analiza podgrup - badanie DECLARE-TIMI 58 (HR).**



### 5.3 Złożone „nerkowe” punkty końcowe

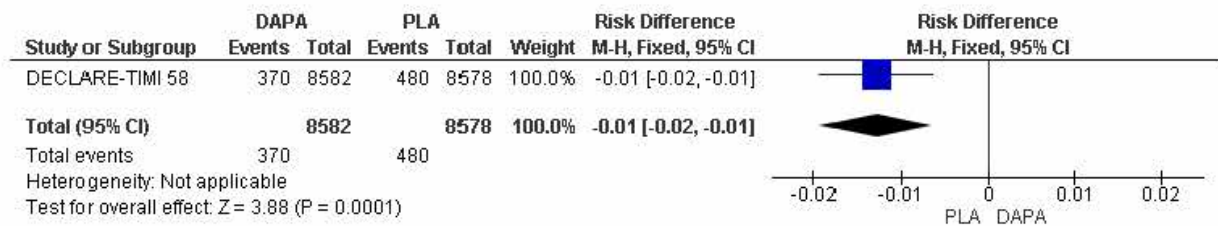
Występowanie zarówno złożonego „nerkowego” punktu końcowego zdefiniowanego jako ≥40% zmniejszenie EGFR do <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych jak i złożonego „nerkowego” punktu końcowego zdefiniowanego jako ≥40% zmniejszenie EGFR do <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek raportowano istotnie statystycznie rzadziej w ramieniu DAPA niż PLA (odpowiednio: OR=0,76 [95%CI: 0,66; 0,87], p=0,0001, RD=-0,01 [95% CI: -0,02; -0,01], p=0,0001, NNT<sub>4,2 roku</sub>=78 [95%CI: 52; 158]; HR=0,76 [95%CI: 0,67; 0,87], p=0,005 oraz OR=0,53 [95%CI: 0,42; 0,65], p<0,00001, RD=-0,01 [95% CI: -0,02; -0,01], p<0,00001, NNT<sub>4,2 roku</sub>=78 [95%CI: 58; 116]; HR=0,53 [95%CI: 0,43; 0,66], p=brak danych).

**Ryc. 21. Złożony „nerkowy” punkt końcowy\* - badanie DECLARE-TIMI 58 (OR).**



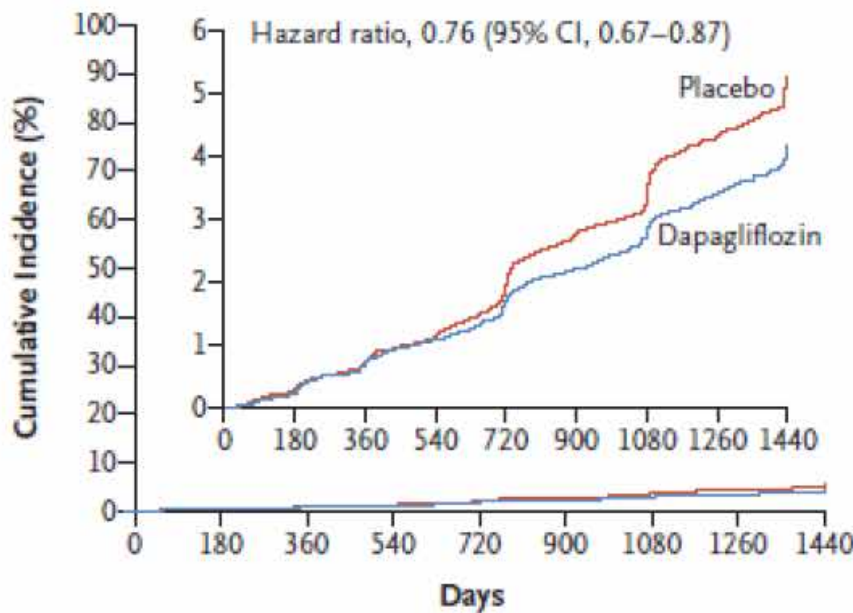
\* ≥40% zmniejszenie EGFR do <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Ryc. 22. Złożony „nerkowy” punkt końcowy\* - badanie DECLARE-TIMI 58 (RD).



\*  $\geq 40\%$  zmniejszenie EGFR do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Ryc. 23. Złożony „nerkowy” punkt końcowy\* - badanie DECLARE-TIMI 58 (HR).

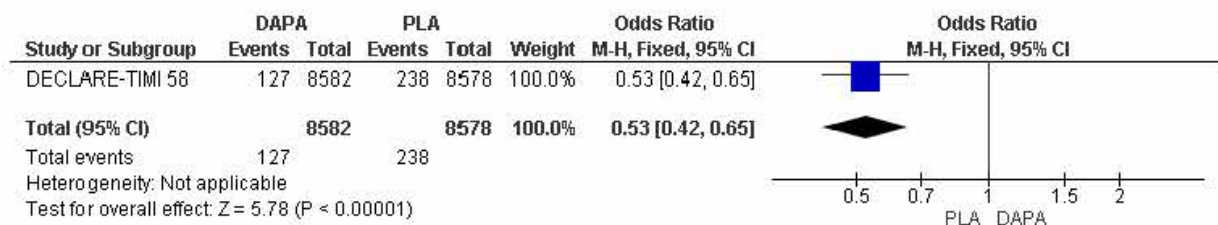


No. at Risk

Placebo	8578	8508	8422	8326	8200	8056	7932	7409	5389
Dapagliflozin	8582	8533	8436	8347	8248	8136	8009	7534	5472

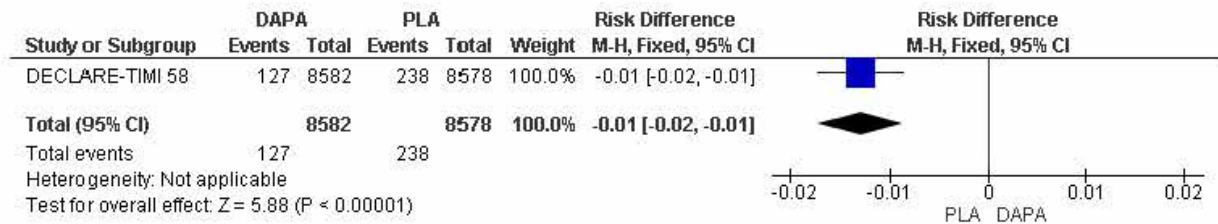
\*  $\geq 40\%$  zmniejszenie EGFR do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Ryc. 24. Złożony „nerkowy” punkt końcowy\* - badanie DECLARE-TIMI 58 (OR).



\*  $\geq 40\%$  zmniejszenie EGFR do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek.

**Ryc. 25. Złożony „nerkowy” punkt końcowy\* - badanie DECLARE-TIMI 58 (RD).**

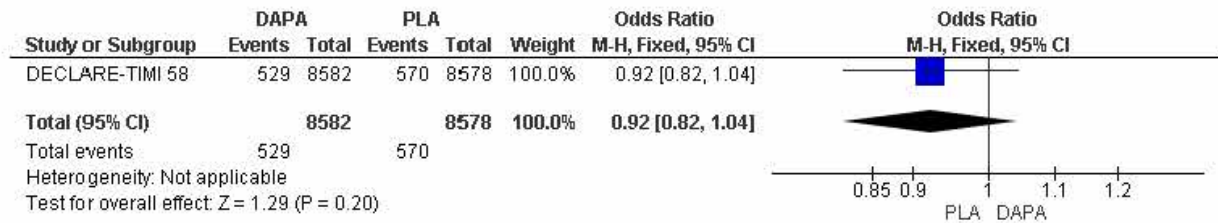


\*  $\geq 40\%$  zmniejszenie EGFR do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek.

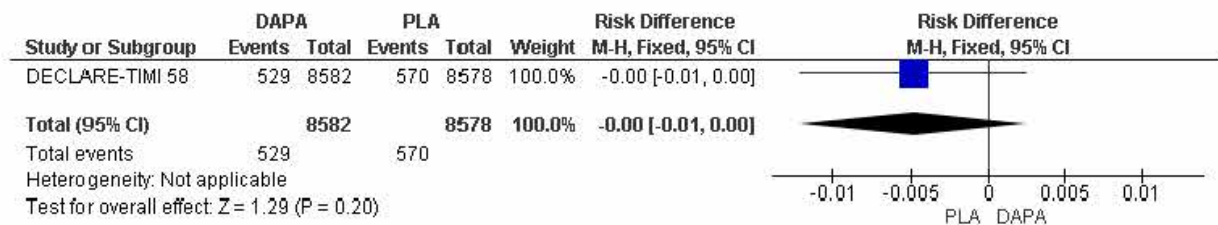
## 5.4 Zgon niezależnie od przyczyny

Występowanie zgonu niezależnie od przyczyny raportowano ze zbliżoną częstością w ramieniu DAPA i PLA (OR=0,92 [95%CI: 0,82; 1,04], p=ns, RD=-0,005 [95% CI: -0,01; 0,003], p=ns, NNT<sub>4,2 roku</sub>=na; HR=0,93 [95%CI: 0,82; 1,04], p=ns).

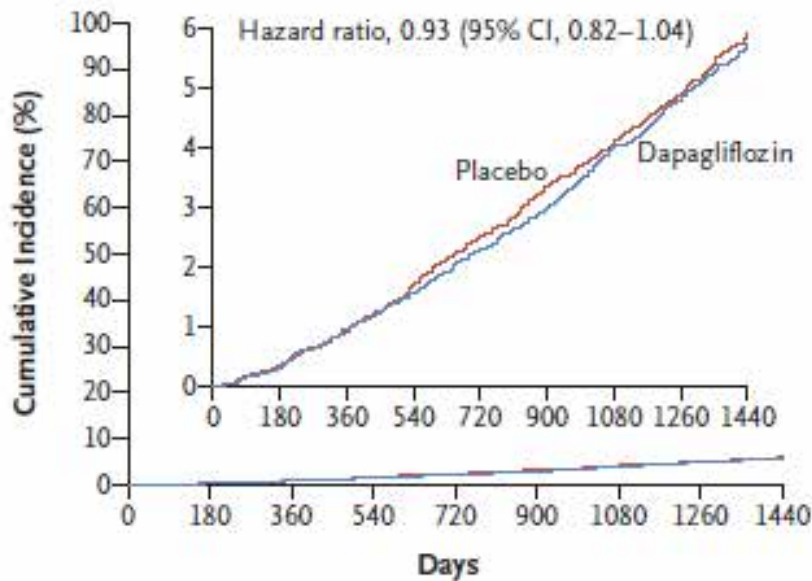
**Ryc. 26. Zgon niezależnie od przyczyny - badanie DECLARE-TIMI 58 (OR).**



**Ryc. 27. Zgon niezależnie od przyczyny - badanie DECLARE-TIMI 58 (RD).**



Ryc. 28. Zgon niezależnie od przyczyny - badanie DECLARE-TIMI 58 (HR).



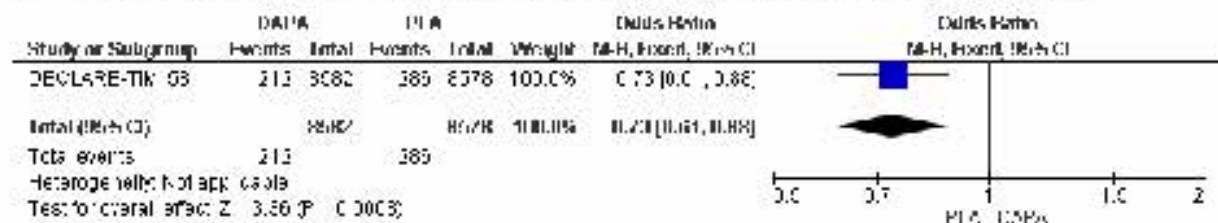
No. at Risk

Placebo	8578	8542	8484	8414	8337	8258	8184	7741	5715
Dapagliflozin	8582	8554	8495	8437	8369	8305	8207	7763	5715

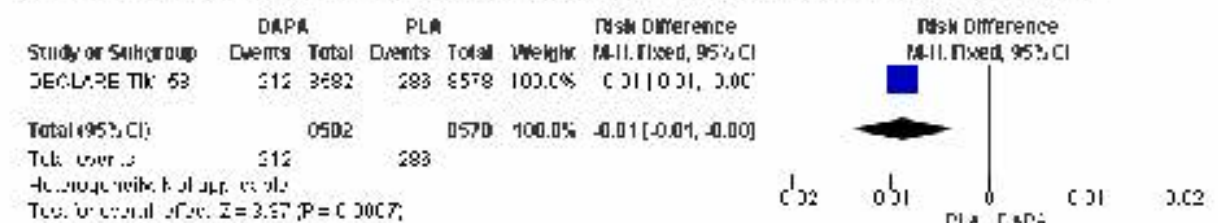
### 5.5 Hospitalizacje z powodu niewydolności serca

Występowanie hospitalizacji z powodu niewydolności serca raportowano istotnie statystycznie rzadziej w ramieniu DAPA niż PLA (OR=0,73 [95%CI: 0,61; 0,88], p=0,0008, RD=-0,01 [95% CI: -0,01; -0,004], p=0,0007, NNT<sub>4,2 roku</sub>=116 [95%CI: 74; 277]; HR=0,73 [95%CI: 0,61; 0,88], p=brak danych).

Ryc. 29. Hospitalizacje z powodu niewydolności serca - badanie DECLARE-TIMI 58 (OR).



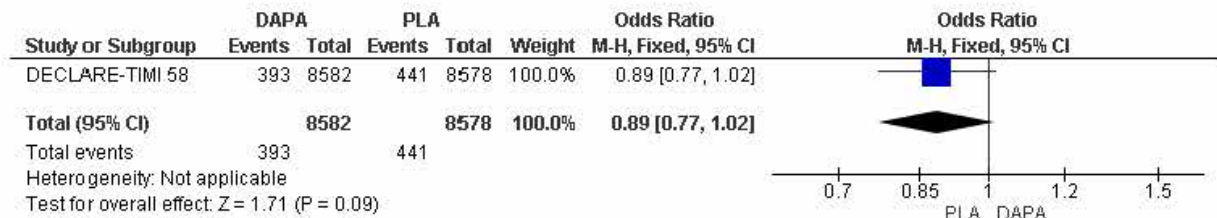
Ryc. 30. Hospitalizacje z powodu niewydolności serca - badanie DECLARE-TIMI 58 (RD).



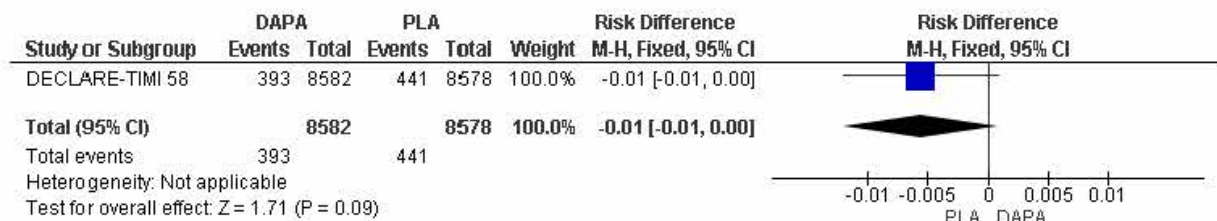
## 5.6 Zawał mięśnia sercowego

Występowanie zawału mięśnia sercowego raportowano ze zbliżoną częstością w ramieniu DAPA i PLA (OR=0,89 [95%CI: 0,77; 1,02], p=0,09, RD=-0,01 [95% CI: -0,01; 0,001], p=0,09, NNT<sub>4,2 roku</sub>=na; HR=0,89 [95%CI: 0,77; 1,01], p=ns).

Ryc. 31. Zawał mięśnia sercowego - badanie DECLARE-TIMI 58 (OR).



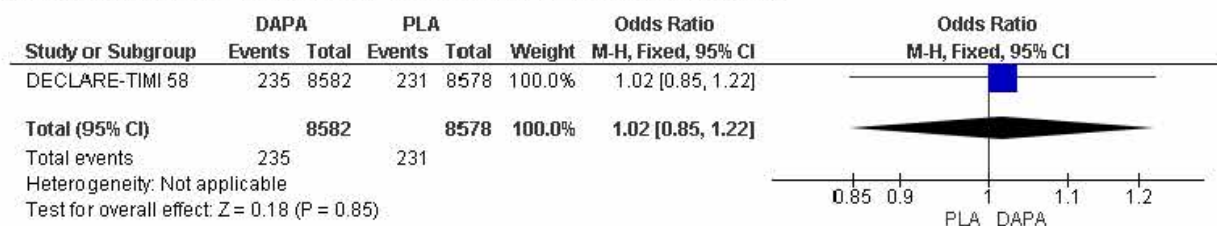
Ryc. 32. Zawał mięśnia sercowego - badanie DECLARE-TIMI 58 (RD).



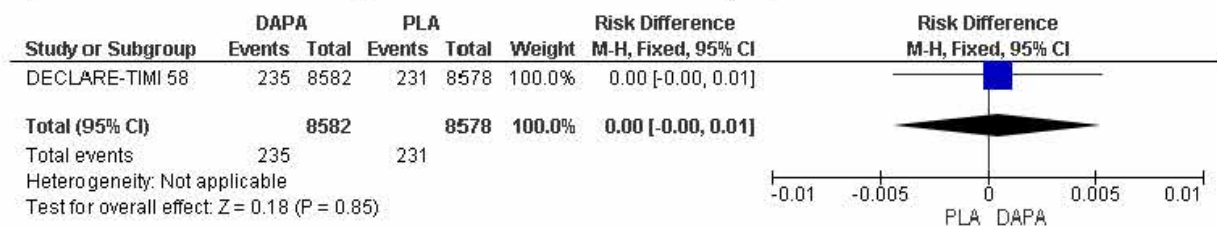
## 5.7 Udar niedokrwienny

Występowanie udaru niedokrwiennego raportowano ze zbliżoną częstością w ramieniu DAPA i PLA (OR=1,02 [95%CI: 0,85; 1,22], p=ns, RD=0,0005 [95% CI: -0,004; 0,01], p= ns, NNT<sub>4,2 roku</sub>=na; HR=1,01 [95%CI: 0,84; 1,21], p=ns).

Ryc. 33. Udar niedokrwienny - badanie DECLARE-TIMI 58 (OR).



Ryc. 34. Udar niedokrwienny - badanie DECLARE-TIMI 58 (RD).

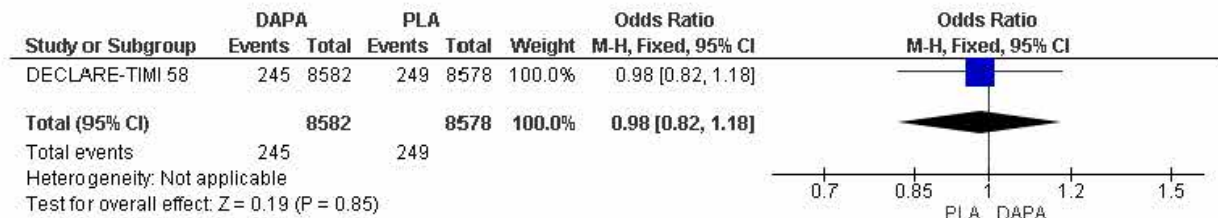




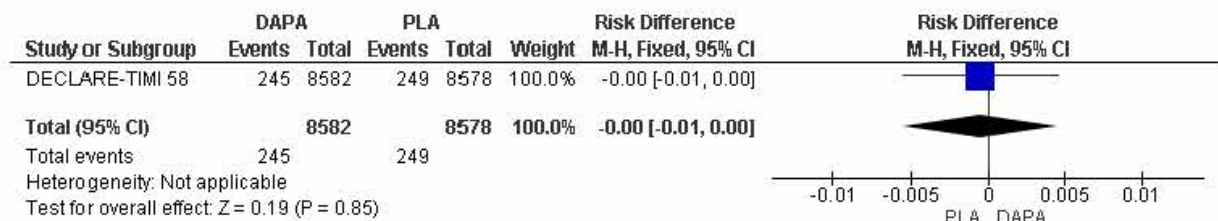
## 5.8 Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

Występowanie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych raportowano ze zbliżoną częstością w ramieniu DAPA i PLA (OR=0,98 [95%CI: 0,82; 1,18], p=ns, RD=-0,0005 [95% CI: -0,01; 0,005], p=ns, NNT<sub>4,2 roku</sub>=na; HR=0,98 [95%CI: 0,82; 1,17], p=ns).

Ryc. 35. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych - badanie DECLARE-TIMI 58 (OR).



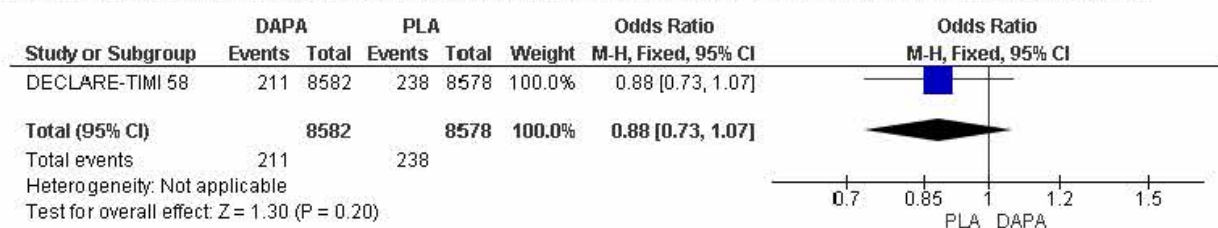
Ryc. 36. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych - badanie DECLARE-TIMI 58 (RD).



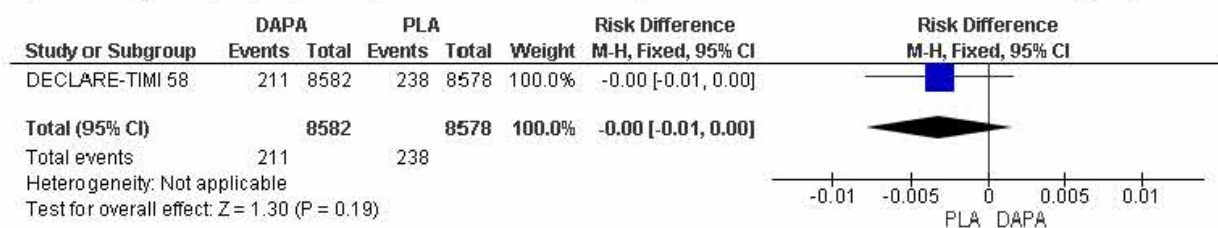
## 5.9 Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe

Występowanie zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe raportowano ze zbliżoną częstością w ramieniu DAPA i PLA (OR=0,88 [95%CI: 0,73; 1,07], p=ns, RD=-0,003 [95% CI: -0,01; 0,002], p=ns, NNT<sub>4,2 roku</sub>=na; HR=0,88 [95%CI: 0,73; 1,06], p=ns).

Ryc. 37. Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe - badanie DECLARE-TIMI 58 (OR).



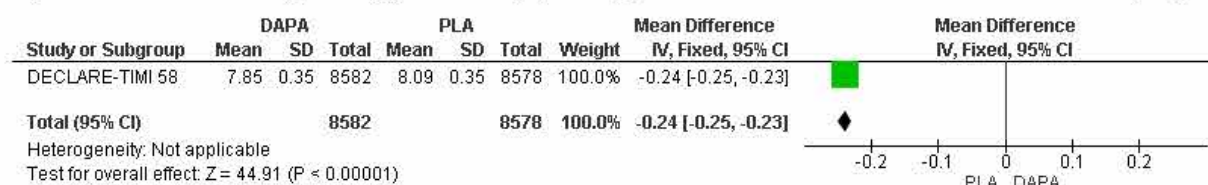
Ryc. 38. Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe - badanie DECLARE-TIMI 58 (RD).



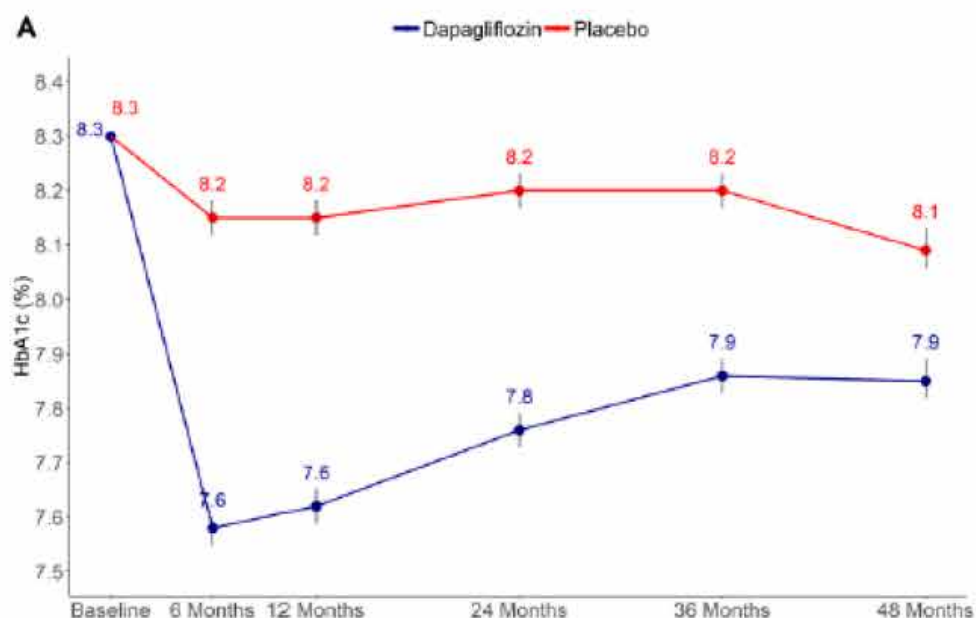
## 5.10 Poziom hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>)

Stosowanie dapagliflozyny było związane z mniejszym poziomem HbA<sub>1c</sub> po 48 mies. (MD=-0,24% [95%CI: -0,25; -0,23], p<0,00001) oraz z mniejszym średnim poziomem HbA<sub>1c</sub> przez cały okres badania (MD<sub>MNK</sub>=0,42 [95%CI: 0,40; 0,45]).

Ryc. 39. Poziom hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) po 48 mies. - badanie DECLARE-TIMI 58 (MD).



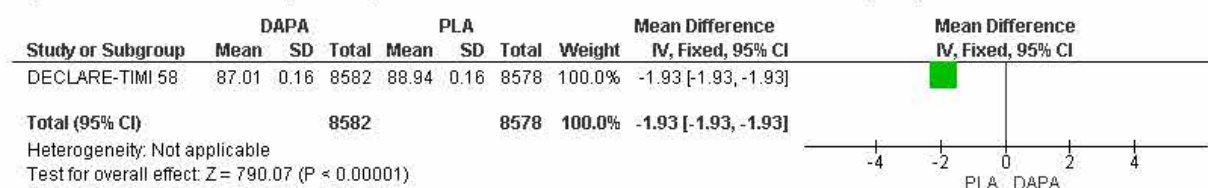
Ryc. 40. Skorygowany średni poziom hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) w czasie - badanie DECLARE-TIMI 58 (MD).



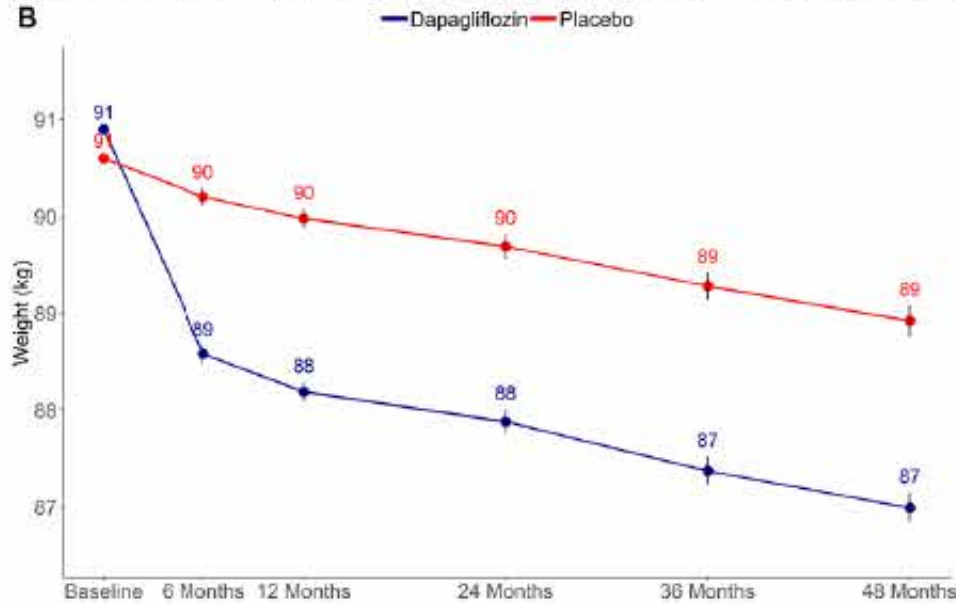
## 5.11 Masa ciała

Stosowanie dapagliflozyny było związane z mniejszą masą ciała po 48 mies. (MD=-1,93 kg [95%CI: -1,93; -1,93], p<0,00001) oraz z mniejszymi średnimi wartościami masy ciała przez cały okres badania (MD<sub>MNK</sub>=-1,8 kg [95%CI: 1,7; 2,0]).

Ryc. 41. Wartość masy ciała po 48 mies. - badanie DECLARE-TIMI 58 (MD).



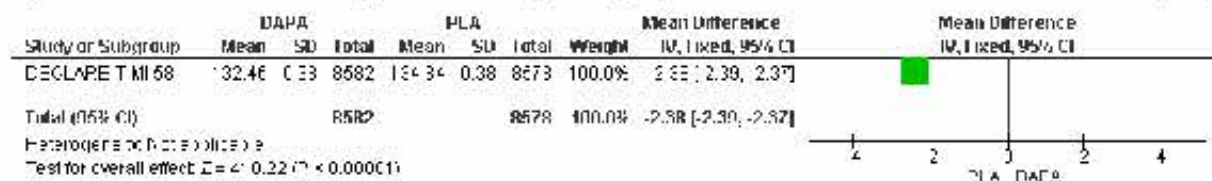
Ryc. 42. Skorygowana średnia masa ciała w czasie - badanie DECLARE-TIMI 58 (MD).



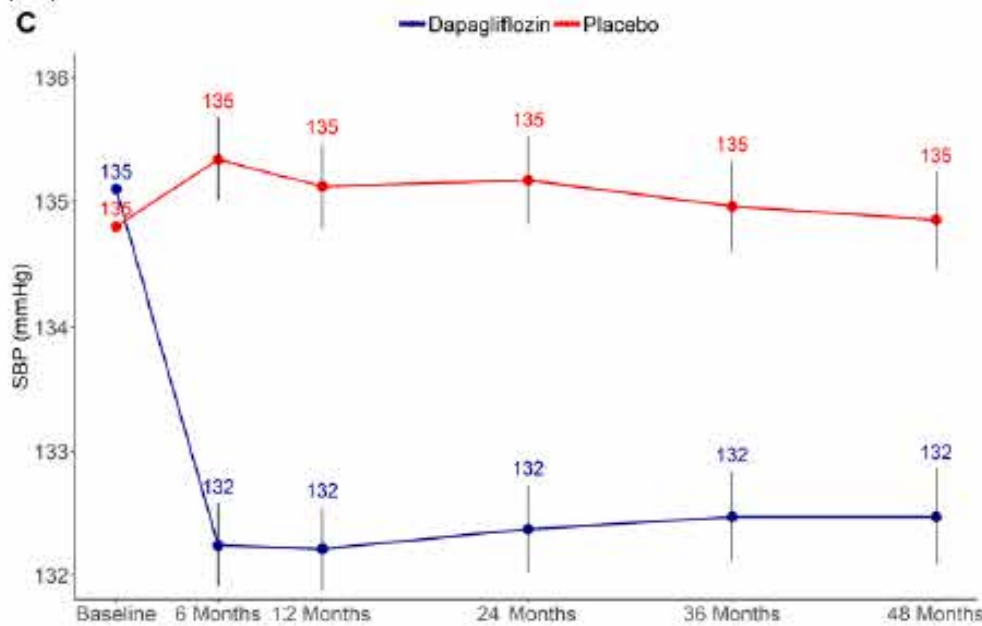
### 5.12 Skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP)

Stosowanie dapagliflozyny było związane z mniejszym skurczowym ciśnieniem tętniczym po 48 mies. (MD=2,38 mmHg [95%CI: -2,39; -2,37],  $p < 0,00001$ ) oraz z mniejszymi średnimi wartościami skurczowego ciśnienia tętniczego przez cały okres badania (MD<sub>MK</sub>=2,7 mmHg [95%CI: 2,4; 3,0]).

Ryc. 43. Wartość skurczowego ciśnienia tętniczego po 48 mies. - badanie DECLARE-TIMI 58 (MD).



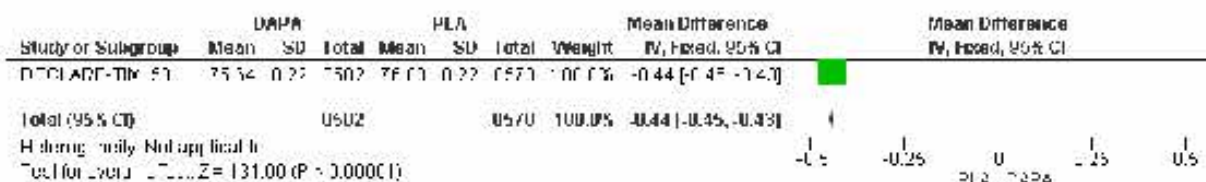
Ryc. 44. Skorygowane średnie skurczowe ciśnienie tętnicze w czasie - badanie DECLARE-TIMI 58 (MD).



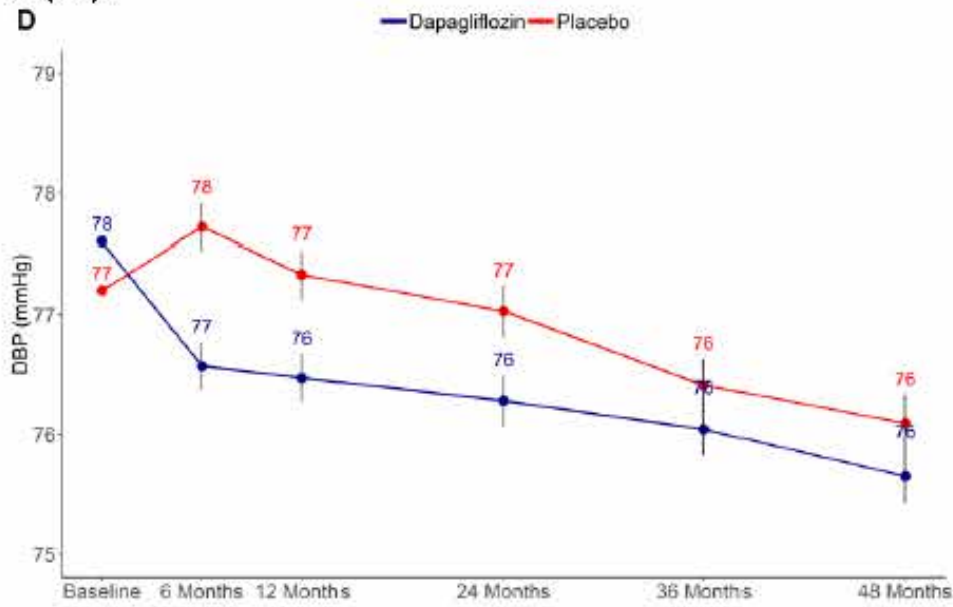
### 5.13 Rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP)

Stosowanie dapagliflozyny było związane z mniejszym rozkurczowym ciśnieniem tętniczym po 48 mies. (MD=-0,44 mmHg [95%CI: -0,45; -0,43],  $p < 0,00001$ ) oraz z mniejszymi średnimi wartościami rozkurczowego ciśnienia tętniczego przez cały okres badania (MD<sub>MK</sub>=0,7 mmHg [95%CI: 0,6; 0,9]).

Ryc. 45. Wartość rozkurczowego ciśnienia tętniczego po 48 mies. - badanie DECLARE-TIMI 58 (MD).



Ryc. 46. Skorygowane średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze w czasie - badanie DECLARE-TMI 58 (MD).



## 6 Analiza kliniczna - ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego - DECLARE-TIMI 58.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne przedstawiono w 9.

Zestawienie działań niepożądanych wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.<sup>16</sup>

W analizie uwzględniono m.in. 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 badaniu DECLARE-TIMI 58 analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*. Analizowane wyniki pochodzą z publikacji Wiviott 2019.

Tab. 28. Ocena bezpieczeństwa DAPA vs PLA na podstawie badania DECLARE-TIMI 58.

Punkt końcowy- choroby, u których raportowano:	Ni/Nk	ni (%) / nk (%)	OR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>							
Ciężkie ZN	8574 / 8569	2925 (34,1) / 3100 (36,2)	0,91 [0,86; 0,97]	0,005	-0,02 [-0,03; -0,01]	0,005	na
ZN powodujące przerwanie leczenia	8574 / 8569	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]
<b>Najważniejsze zdarzenia niepożądane</b>							
Zdarzenie ciężkiej hipoglikemii	8574 / 8569	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*	8574 / 8569	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	8574 / 8569	123 (1,4) / 113 (1,3)	1,09 [0,84; 1,41]	ns	0,001 [-0,002; 0,005]	ns	na
Złamanie	8574 / 8569	457 (5,3) / 440 (5,1)	1,04 [0,91; 1,19]	ns	0,003 [-0,005; 0,01]	ns	na
Objawy hipowolemii	8574 / 8569	213 (2,5) / 207 (2,4)	1,03 [0,85; 1,25]	ns	0,001 [-0,004; 0,01]	ns	na
Ostre uszkodzenie nerek	8574 / 8569	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**	8574 / 8569	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	8574 /	127 (1,5) / 133 (1,6)	0,95 [0,75; 1,22]	ns	-0,001 [-0,004; 0,003]	ns	na

Punkt końcowy- choroby, u których raportowano:	Ni/Nk	ni (%) / nk (%)	OR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
	8569						
Nowotwór	8574/ 8569	481 (5,6) / 486 (5,7)	0,99 [0,87; 1,13]	ns	-0,001 [-0,01; 0,01]	ns	na
Rak pęcherza	8574/ 8569	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	8574/ 8569	36 (0,4) / 35 (0,4)	1,03 [0,64; 1,64]	ns	0,0001 [-0,002; 0,002]	ns	na
Nadwrażliwość	8574/ 8569	32 (0,4) / 36 (0,4)	0,89 [0,55; 1,43]	ns	-0,0005 [-0,002; 0,001]	ns	na
Zdarzenie wątrobowe	8574/ 8569	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 $\geq 2\%$ w którymkolwiek ramieniu badania							
Niestabilna dławica piersiowa	8574/ 8569	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	8574/ 8569	228 (2,7) / 195 (2,3)	1,17 [0,97; 1,42]	ns	0,004 [-0,001; 0,01]	ns	na
Zapalenie płuc	8574/ 8569	163 (1,9) / 183 (2,1)	0,89 [0,72; 1,10]	ns	-0,002 [-0,01; 0,002]	ns	na

\* ponad 80% chorych z cukrzycową kwasicyą ketonową przyjmowało insulinę na początku badania; \*\* powodujące przerwanie leczenia lub uznane za poważne ZN (w tym raportowane jako poważne były po 2 zdarzenia w grupie; zgorzel Fourniera raportowano u 1 chorego w grupie DAPA i 5 chorych w grupie PLA).

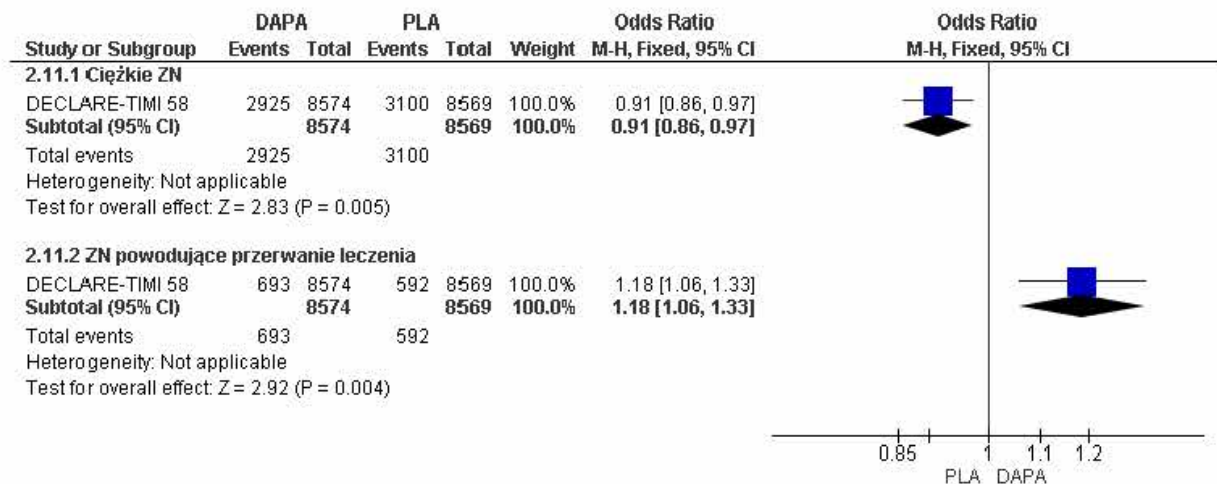


## 6.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

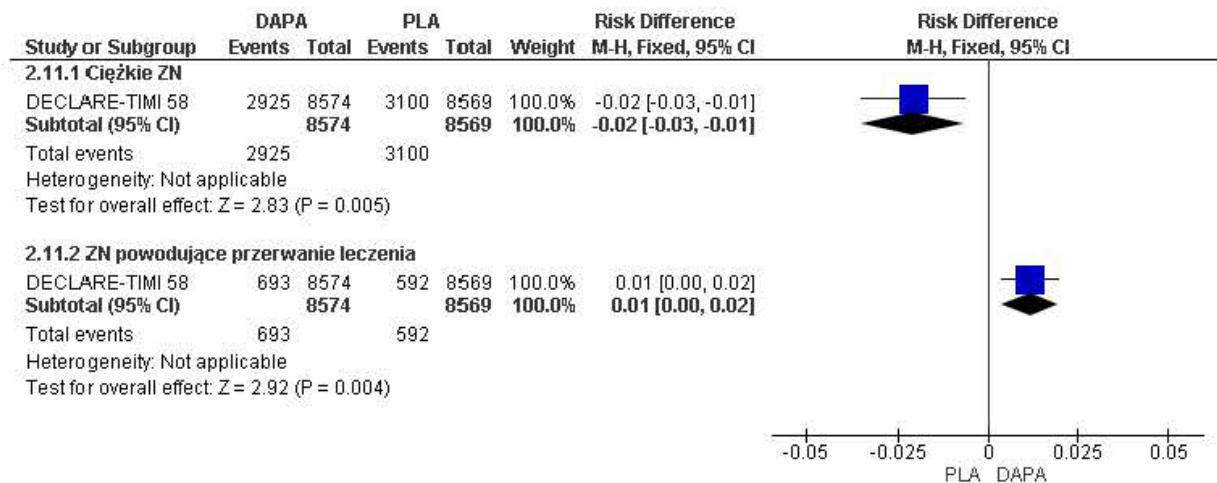
Występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowano istotnie statystycznie rzadziej w ramieniu DAPA niż PLA (OR=0,91 [95%CI: 0,86; 0,97], p=0,005, RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,01], p=0,005, NNH<sub>4,2 roku</sub>=na).

Występowanie zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia raportowano istotnie statystycznie częściej w ramieniu DAPA niż PLA (OR=1,18 [95%CI: 1,06; 1,33], p=0,004, RD=0,01 [95%CI: 0,004; 0,02], p=0,004, NNH<sub>4,2 roku</sub>=85 [95%CI: 50; 259]).

Ryc. 47. Zdarzenia niepożądane ogółem - badanie DECLARE-TIMI 58 (OR).



Ryc. 48. Zdarzenia niepożądane ogółem - badanie DECLARE-TIMI 58 (RD).



## 6.2 Najważniejsze zdarzenia niepożądane

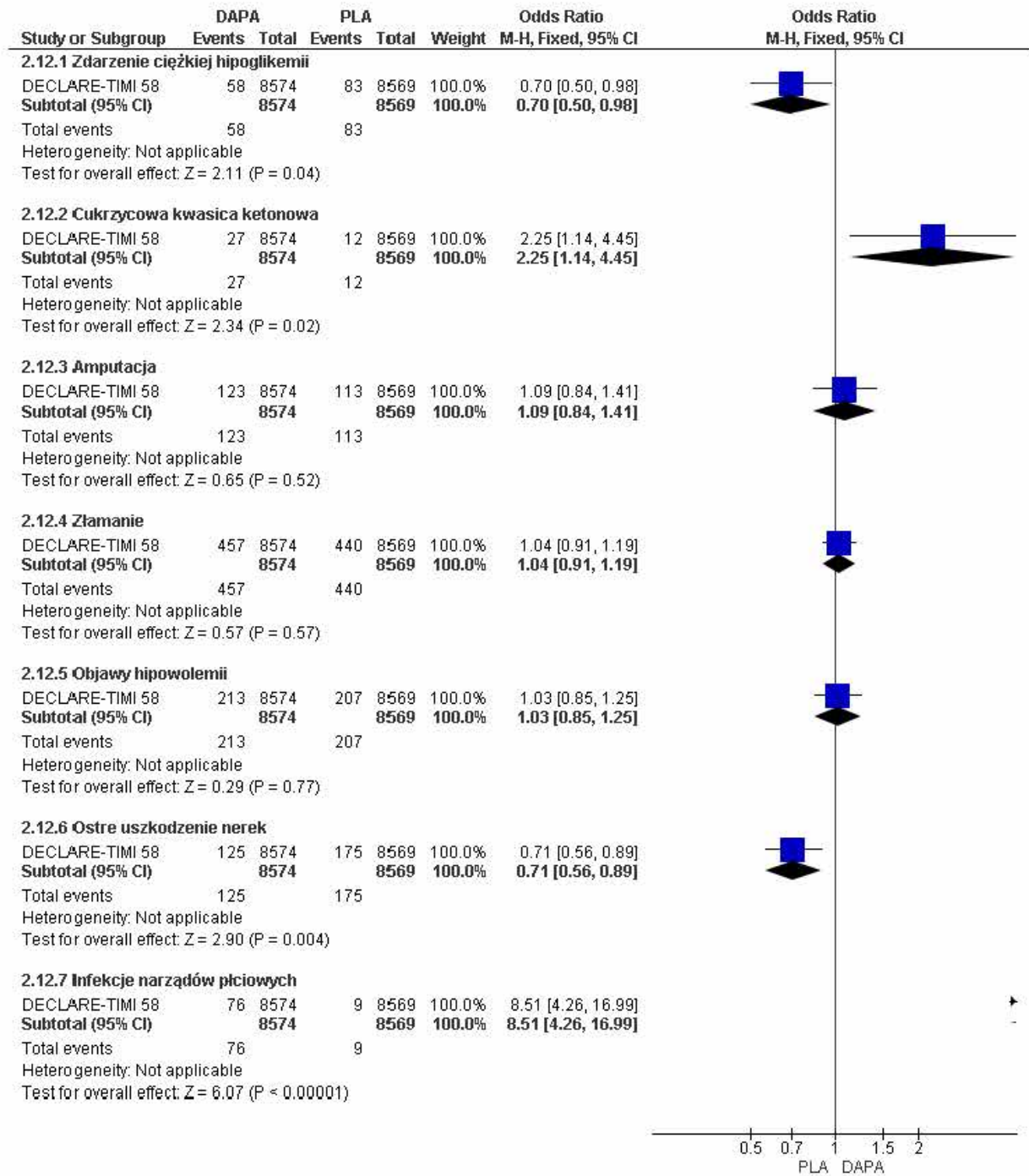
Występowanie zdarzeń ciężkiej hipoglikemii, ostrego uszkodzenia nerek i raka pęcherza raportowano istotnie statystycznie rzadziej w ramieniu DAPA niż PLA (odpowiednio: OR=0,70 [0,50; 0,98], p=0,04, RD=-0,003 [-0,01; -0,002], p=0,03, NNH<sub>4,2 roku</sub>=na, OR=0,71 [0,56; 0,89],

$p=0,004$ ,  $RD=-0,01$   $[-0,01; -0,002]$ ,  $p=0,004$ ,  $NNH_{4,2 \text{ roku}}=na$  oraz  $OR=0,58$   $[0,36; 0,93]$ ,  $p=0,03$ ,  $RD=-0,002$   $[-0,004; -0,0003]$ ,  $p=0,02$ ,  $NNH_{4,2 \text{ roku}}=na$ ).

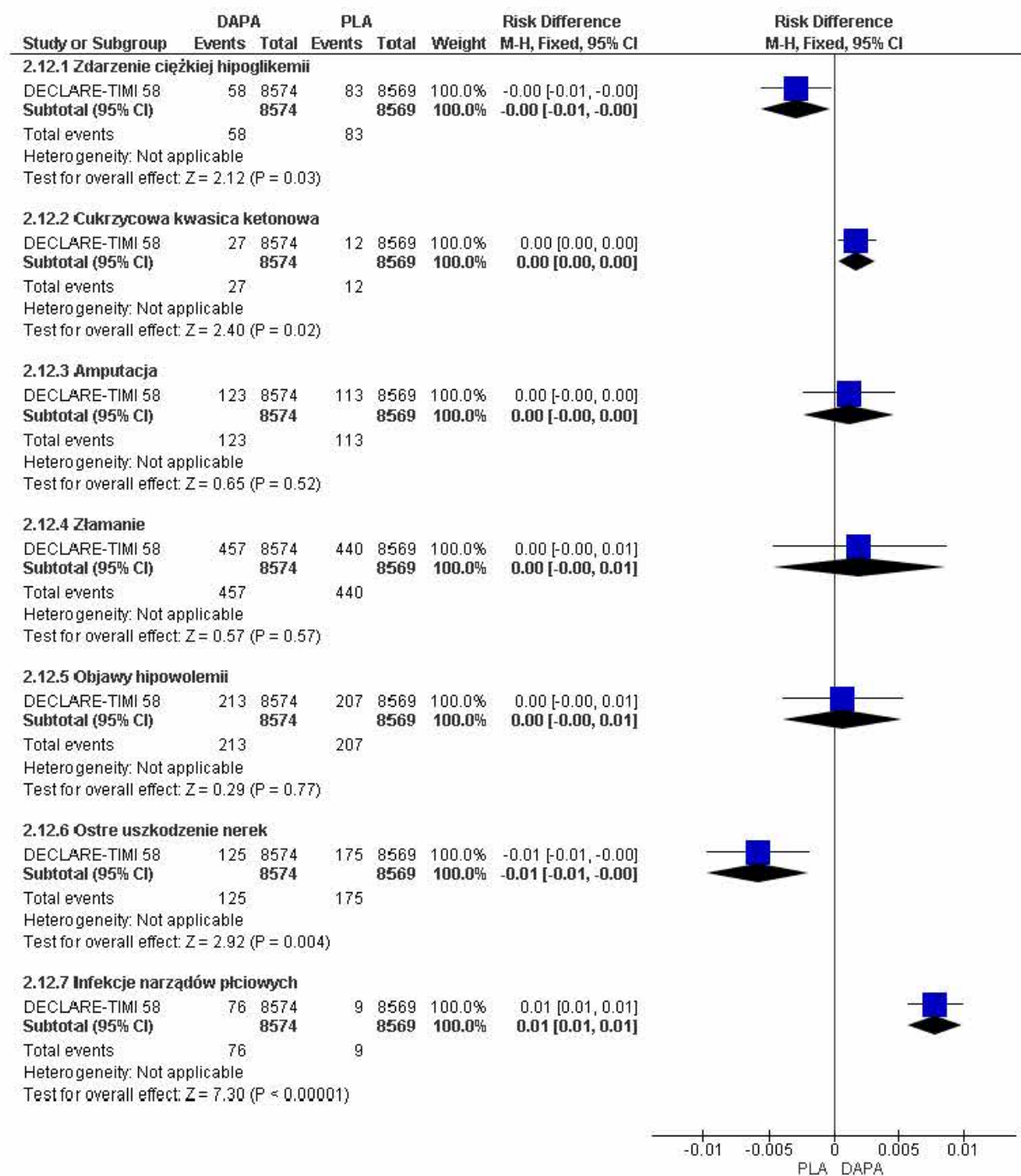
Występowanie cukrzycowej kwasicy ketonowej i infekcji narządów płciowych raportowano istotnie statystycznie częściej w ramieniu DAPA niż PLA (odpowiednio:  $OR=2,25$   $[95\%CI: 1,14; 4,45]$ ,  $p=0,02$ ,  $RD=0,002$   $[95\%CI: 0,0003; 0,003]$ ,  $p=0,02$ ,  $NNH_{4,2 \text{ roku}}=571$   $[95\%CI: 314; 3099]$  oraz  $OR=8,51$   $[95\%CI: 4,26; 16,99]$ ,  $p<0,00001$ ,  $RD=0,01$   $[95\%CI: 0,01; 0,01]$ ,  $p<0,00001$ ,  $NNH_{4,2 \text{ roku}}=127$   $[95\%CI: 100; 174]$ ).

Z najważniejszych zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu ze zbliżoną częstością w ramieniu DAPA i PLA występowały: amputacja, złamanie, objawy hipowolemii, infekcje dróg moczowych, nowotwory, rak piersi, nadwrażliwość i zdarzenie wątrobowe.

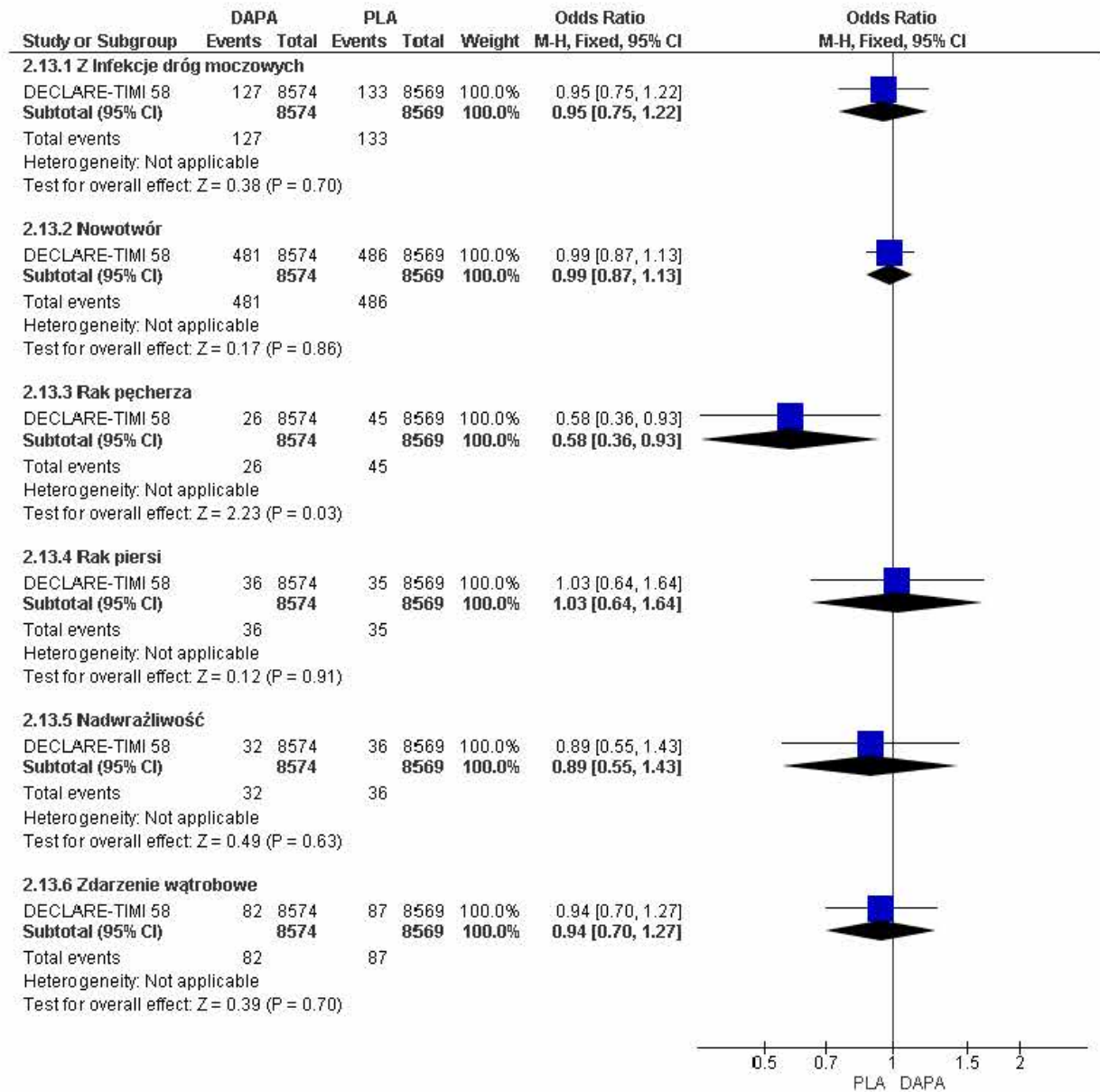
**Ryc. 49. Najważniejsze zdarzenia niepożądane cz. 1 - badanie DECLARE-TIMI 58 (OR).**

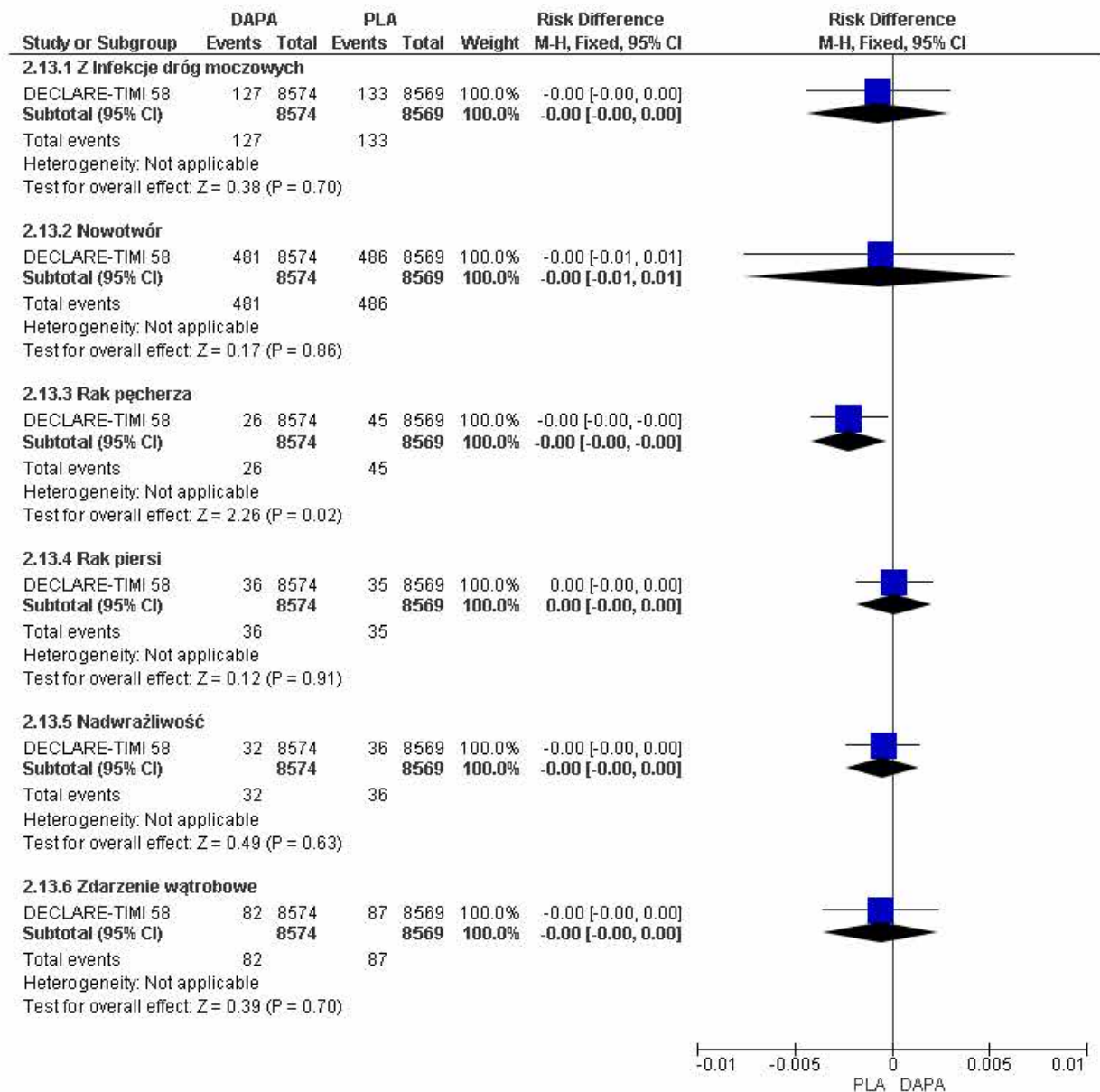


Ryc. 50. Najważniejsze zdarzenia niepożądane cz. 1 - badanie DECLARE-TIMI 58 (RD).



**Ryc. 51. Najważniejsze zdarzenia niepożądane cz. 2 - badanie DECLARE-TIMI 58 (OR).**

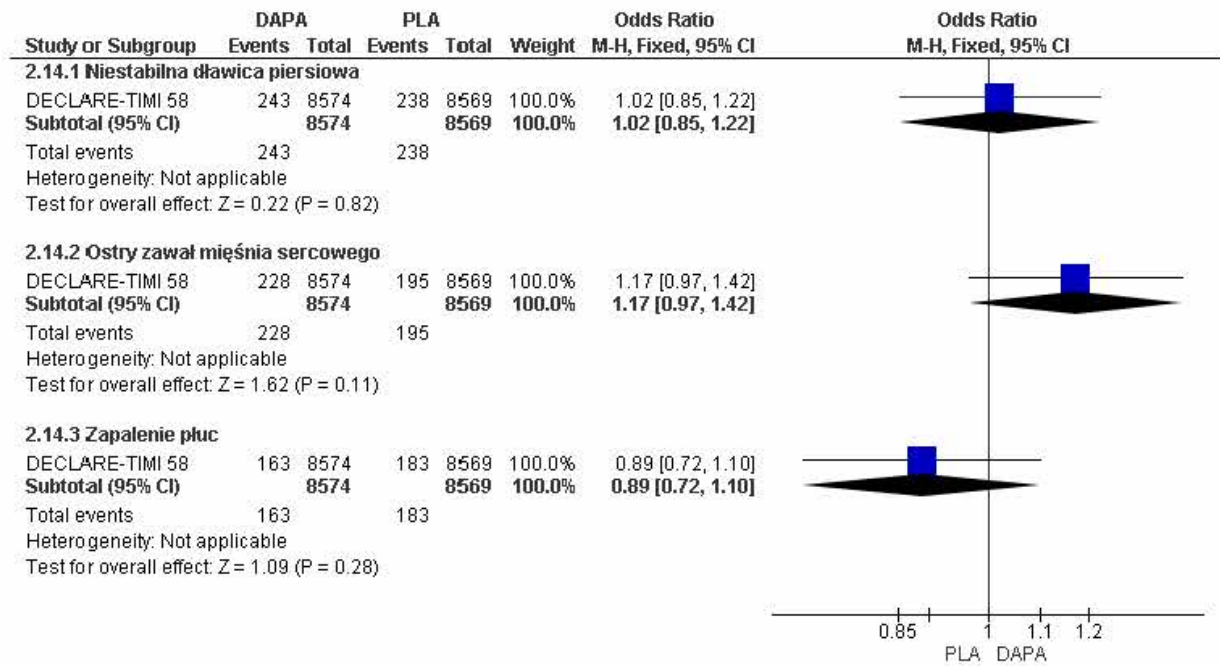


**Ryc. 52. Najważniejsze zdarzenia niepożądane cz. 2 - badanie DECLARE-TIMI 58 (RD).**

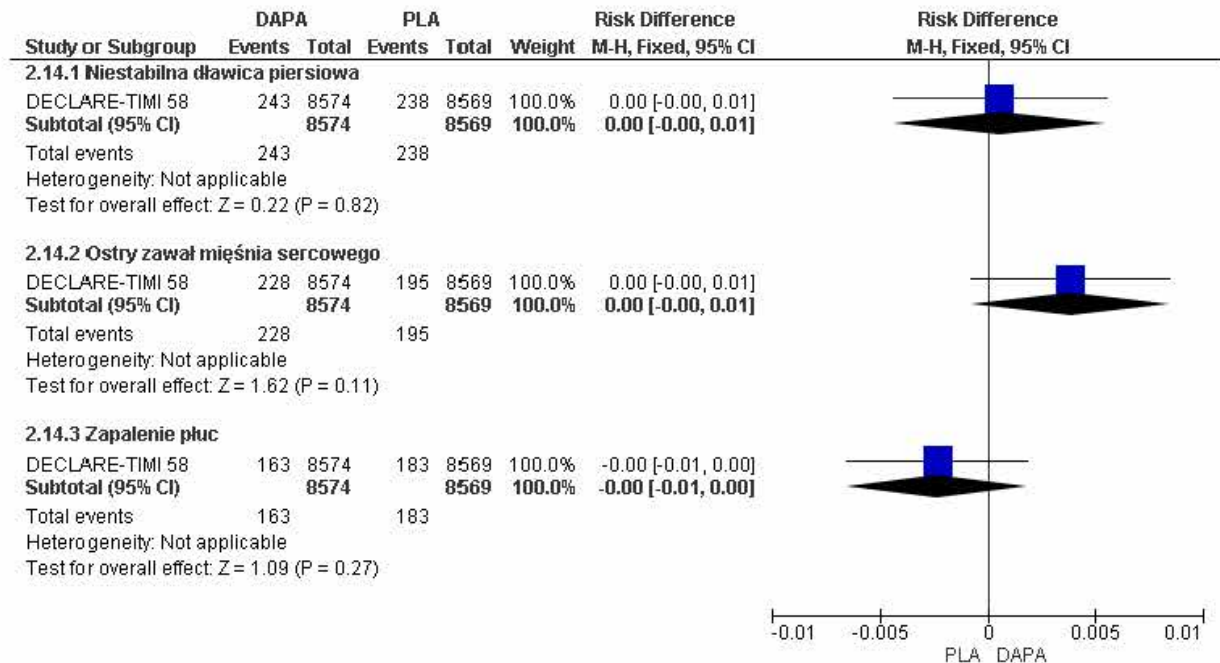
### 6.3 Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq$ 2% w którymkolwiek ramieniu badania

Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące z częstością  $\geq$  2% w którymkolwiek ramieniu badania, tj. niestabilna dławica piersiowa, ostry zawał mięśnia sercowego i zapalenie płuc raportowano ze zbliżoną częstością w ramieniu DAPA i PLA.

**Ryc. 53. Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące z częstością  $\geq 2\%$  w którymkolwiek ramieniu badania - badanie DECLARE-TIMI 58 (OR).**



**Ryc. 54. Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące z częstością  $\geq 2\%$  w którymkolwiek ramieniu badania - badanie DECLARE-TIMI 58 (RD).**



## 7 Analiza efektywności praktycznej

W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie dapagliflozyny u chorych z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczonych terapiami hipoglikemizującymi (min 1 lekiem) z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. W ramach aktualizacji, w związku z dużą ilością badań, zawężono badania RWE do badań, gdzie DAPA porównywana jest z placebo, z liczebnością chorych w badaniu > 500.

Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 27 lutego 2020 r. i datą odcięcia aktualizacji 21 lipca 2023 r. (patrz rozdz. 3.3).

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Diagram wg QUOROM<sup>31</sup>/PRISMA<sup>32</sup>, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących efektywności praktycznej przedstawiono w rozdz.4.2. Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 14.4.1. Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 14.6.

Do analizy włączono 1 badanie (2 publikacje pełnotekstowe + 1 abstrakt konferencyjny) - **Norhammar 2019**.

Celem badania Norhammar 2019 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 tym celu zidentyfikowano pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie DAPA lub innymi lekami przeciwcukrzycowymi (z wyjątkiem inhibitorów SGLT2) w narodowych rejestrach szwedzkich (*the Swedish Prescribed Drug Register, the Cause of Death Register, and the National Patient Register*) w latach 2013-2016. Uwzględniono pacjentów, którzy spełnili główne kryteria włączenia DECLARE-TIMI 58: wiek  $\geq 40$  lat i stwierdzona choroba CV lub obecność wielu czynników ryzyka, np. mężczyźni w wieku  $\geq 55$  lat i kobiety w wieku  $\geq 60$  lat z nadciśnieniem tętniczym lub dyslipidemią.

W związku z oszacowanym prawdopodobieństwem rozpoczynania leczenia DAPA zastosowano analizę *propensity score matching* z rozkładem do grup 1:3 (DAPA : inne leki przeciwcukrzycowe).

Oceniano punkty końcowe jak w badaniu DECLARE-TIMI 58, tj. hospitalizację z powodu niewydolności serca (HHF) lub zgon z przyczyn CV oraz MACE (zgon z przyczyn CV, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu). Do oszacowania hazardu względnego (HR) zastosowano modele przeżycia Coxa.



Tab. 29. Charakterystyka badania Norhammar 2019.

Badanie	Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji i czas obserwacji	Populacja	Interwencje (N)
<b>Norhammar 2019</b>	badanie obserwacyjne kohortowe	baza danych badań DAISY zawiera informacje o pacjentach T2D z trzech powiązanych krajowych szwedzkich rejestrów z pełnym pokryciem populacji szwedzkiej	28 408 analizowanych pacjentów, 1,6 roku (45 434 pacjentolat)	chorzy z cukrzycą typu 2, którzy spełnili główne kryteria włączenia DECLARE-TIMI 58*	<ul style="list-style-type: none"> <li>DAPA (bd na temat dawki), N=7102</li> <li>inne leki przeciwcukrzycowe (brak szczegółowych danych), N=21306</li> </ul>

\* wiek  $\geq 40$  lat i stwierdzona choroba CV lub obecność wielu czynników ryzyka, np. mężczyźni w wieku  $\geq 55$  lat i kobiety w wieku  $\geq 60$  lat z nadciśnieniem tętniczym lub dyslipidemią.

Po skorygowaniu populacji do analizy włączono 28 408 pacjentów - 7 102 pacjentów przyjmujących dapagliflozynę i 21 306 pacjentów przyjmujących inne leki przeciwcukrzycowe. Obie grupy były podobne pod względem charakterystyki wyjściowej. Charakterystykę wejściową populacji zestawiono w poniższej tabeli.

Średni wiek pacjentów wynosił 66 lat a odsetek kobiet 34%. 35% miało chorobę CV, 9% niewydolność serca, a 38% chorobę mikronaczyniową. W porównaniu z uczestnikami badania DECLARE-TIMI 58, chorzy w badaniu Norhammar 2019 byli o 2 lata starsi, mieli o 6% mniej chorób sercowo-naczyniowych i o 1% mniej niewydolności serca oraz otrzymywali podobne leczenie jak w badaniu DECLARE-TIMI 58 (dotyczy metforminy, insuliny i leczenia prewencyjnego w chorobach CV). Inhibitory dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4) i agoniści receptora GLP-1RA były częściej stosowane w badaniu Norhammar 2019, podczas gdy SU rzadziej.

Średni okres obserwacji wyniósł 1,6 roku, w sumie 45 434 pacjentolat.

Tab. 30. Charakterystyka początkowa populacji chorych w badaniu Norhammar 2019.

Grupa, liczebność populacji, N	Wiek, średnia (SD), lata	Kobiety, n (%)	Czas od pierwszego leku przeciwcukrzycowego, średnia (SD), lata	CVD, n (%)	PAD, n (%)	CKD, n (%)	Powikłania mikronaczyniowe, n (%)
DAPA, 7102	66,3 (7,5)	2388 (33,6)	7,4 (3,0)	2395 (33,7)	441 (6,2)	85 (1,2)	2708 (38,1)
Inne, 21 306	66,2 (8,1)	7200 (33,8)	7,5 (3,0)	7419 (34,8)	1334 (6,3)	248 (1,2)	8188 (38,4)

CKD - przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*); PAD - choroba tętnic obwodowych (ang. *peripheral arterial disease*).

**Tab. 31. Charakterystyka początkowa populacji chorych w badaniu Norhammar 2019 - stosowane leczenie obniżające stężenie glukozy i sercowo-naczyniowe, n (%).**

Grupa, liczebność populacji, N	Insulina	Metformina	Sulfonylomocznik	DPP-4	Agonista receptora GLP-1	LD ASA	ACEI/ARB	Beta-bloker	Statyny	Diuretyki pętlowe
DAPA, 7102	3181 (44,8)	5636 (79,4)	1699 (23,9)	1895 (26,7)	1372 (19,3)	3104 (43,7)	2897 (40,8) / 3155 (44,4)	3717 (52,3)	5467 (77,0)	1279 (18,0)
Inne, 21 306	9570 (44,9)	17 373 (81,5)	5221 (24,5)	5748 (27,0)	3712 (17,4)	9316 (43,7)	8799 (41,3) / 9331 (43,8)	11 (142)	16 (438)	3802 (17,8)

ACEI - inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*); ARB - bloker receptora angiotensyny (ang. *angiotensin-receptor blocker*); DPP-4 - dipeptydylo-peptydaza 4 (ang. *dipeptidyl peptidase 4*); GLP-1 - glukagonopodobny peptyd 1 (ang. *glucagon-like peptide 1*); LD ASA - aspiryna w niskich dawkach (ang. *low dose aspirin*).

Na podstawie danych z rejestrów szwedzkiego 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).

Tab. 32. Ocena efektywności praktycznej DAPA vs inne leki przeciwcukrzycowe na podstawie badania Norhammar 2019.

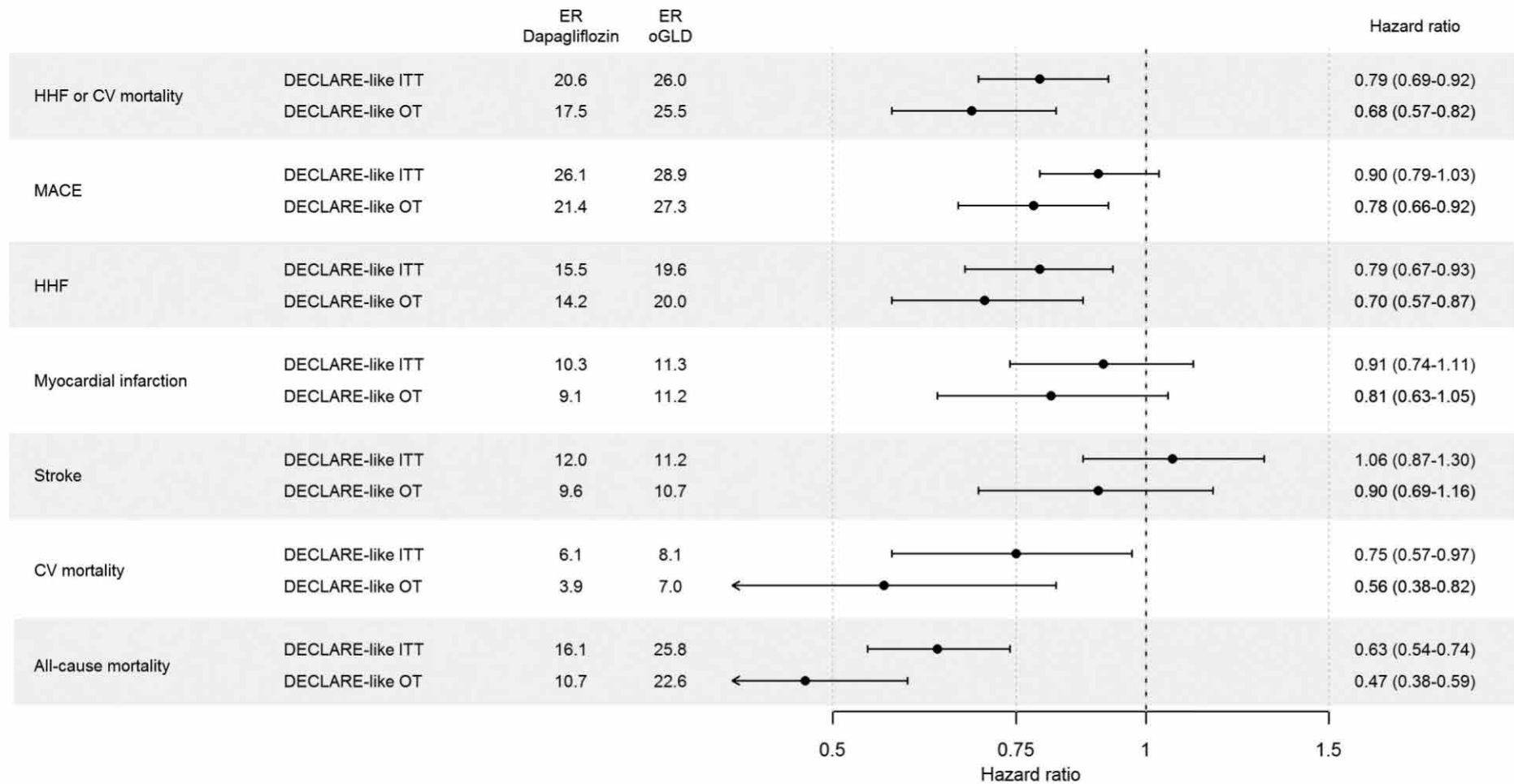
Punkt końcowy	DAPA, N=7102		Inne, N=21 306		DAPA vs inne, N=28 408		
	Liczba zdarzeń, n	Odsetek na 1000 pacjentolat	Liczba zdarzeń, n	Odsetek na 1000 pacjentolat	HR	95% CI	p
hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyn CV	232	20,6	866	26,0	0,79	(0,69-0,92)	0,002
MACE	292	26,1	961	28,9	0,90	(0,79-1,03)	0,129
hospitalizacja z powodu HF	174	15,5	655	19,6	0,79	(0,67-0,93)	0,005
zawał mięśnia sercowego	116	10,3	381	11,3	0,91	(0,74-1,11)	0,347
udar	135	12,0	378	11,2	1,06	(0,87-1,30)	0,531
zgon z przyczyn CV	69	6,1	276	8,1	0,75	(0,57-0,97)	0,003
zgon niezależnie od przyczyny	184	16,1	878	25,8	0,63	(0,54-0,74)	<0,001
migotanie przedsionków	198	17,7	626	18,8	0,94	(0,80-1,10)	0,425
ciężka hipoglikemia	209	18,7	681	20,5	0,91	(0,78-1,06)	0,243

Uzyskane wyniki były zbliżone do tych w badaniu DECLARE-TIMI 58 oraz w innych badaniach oceniających CVOT (sercowo-naczyniowe wyniki końcowe) - patrz wykres poniżej.

W przypadku porównania wyników badania Norhammar 2019 w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT) oraz chorych rzeczywiście leczonych (ang. *on treatment*, OT) wyniki są korzystniejsze dla DAPA w tym drugim przypadku - patrz kolejny wykres poniżej.



Ryc. 56. Wyniki badania Norhammar 2019 w populacji ITT i OT.



Podsumowując, w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej populacji podobnej do populacji objętej badaniem DECLARE-TIMI 58 dapagliflozyna była bezpieczna w odniesieniu do wyników CV i wiązała się z mniejszym ryzykiem wystąpienia HHF i zgonu z przyczyn CV niż inne leki przeciwcukrzycowe.

#### Ocena jakości badania włączonego do analizy efektywności praktycznej

Badanie Norhammar 2019 oceniano w skali NOS (patrz aneks 14.4). Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 9. Badanie odznaczało się wysoką jakością (8 punktów).

**Tab. 33. Ocena jakości badania Norhammar 2019 wg skali NOS.**

Badanie	Dobór pacjentów (1)	Dobór pacjentów (2)	Dobór pacjentów (3)	Dobór pacjentów (4)	Czynniki zakłócające	Ocena efektów zdrowotnych (1)	Ocena efektów zdrowotnych (2)	Ocena efektów zdrowotnych (3)
Norhammar 2019	pacjenci z T2DM i wielomierami ryzyka leczenia DAPA (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	dane z rejestrowanych narodowych (a*)	nie (b)	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem CVD (a*) oraz dodatkowych czynników zakłócających (b*)	Łączenie rekordów (b*)	tak, średni czas obserwacji 1,6 roku (a*)	tak (a*)

## 8 Dodatkowe dowody

W związku z tym, iż w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano pojedyncze badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu (patrz rozdz. 4), w ramach dodatkowych dowodów przedstawiono badania rejestracyjne dla dapagliflozyny w pozostałych wskazaniach rejestracyjnych (nie wszyscy chorzy mieli cukrzycę):

- DAPA-HF („Dapagliflozyna i zapobieganie niepożądanym skutkom w niewydolności serca”, ang. *Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure*) - dotyczące pacjentów z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową;<sup>33,34</sup>
- DELIVER (ang. *Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure*) - dotyczące pacjentów z niewydolnością serca i frakcją wyrzutową lewej komory > 40% (tj. utrzymaną frakcją wyrzutową);<sup>35,36</sup>
- DAPA-CKD - dotyczące pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.<sup>37,38</sup>

Wszystkie z badań wymienionych powyżej nie zostały włączone do części głównej przeglądu, ponieważ nie były dedykowane chorym z CVD i cukrzycą typu 2.

Poniższy opis badań oparto na wcześniejszych zleceniach do AOTMiT dla dapagliflozyny,, charakterystyce produktu leczniczego DAPA oraz publikacjach dotyczących wymienionych badań.

### 8.1.1 Badanie DAPA-HF

Badanie **DAPA-HF**, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z rozpoznaną niewydolnością serca i ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF), niezależnie od obecności lub braku cukrzycy typu 2 i z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową, było badaniem randomizowanym i zostało przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, o charakterze wielośrodkowym i międzynarodowym. W badaniu oceniano skuteczność leczenia w oparciu o twarde punkty końcowe.

Do badania włączono 4 744 pacjentów, w tym 2 373 pacjentów w grupie DAPA oraz 2 371 pacjentów w ramieniu kontrolnych (PLA). W grupie DAPA 5 pacjentów nie otrzymało dapagliflozyny, natomiast w ramieniu kontrolnym 3 pacjentów nie otrzymało placebo.

Pacjentów randomizowano w stosunku 1:1 do ramienia DAPA lub do ramienia kontrolnego oraz stratyfikowano zgodnie z następującym kryterium: stwierdzona cukrzyca typu 2 (tzn. ustalona diagnoza lub poziom hemoglobiny glikowanej  $\geq 6,5\%$  [ $\geq 48$  mmol/mol]) podczas badania przesiewowego (14-dniowy okres badania przed randomizacją).

Pacjenci w ramieniu DAPA przyjmowali dapagliflozynę w dawce 10 mg raz dziennie, a w ramieniu kontrolnym placebo.

Mediana obserwacji w badaniu była równa 18,2 mies. (zakres: 0-27,8 mies.).

Średni wiek populacji badania wyniósł 66 lat, 77% pacjentów stanowili mężczyźni. W chwili rozpoczęcia badania 67,5% pacjentów zostało zakwalifikowanych do klasy II według NYHA, 31,6% do klasy III, a 0,9% do klasy IV; mediana LVEF wyniosła 32%, 56% przypadków to niedokrwienna niewydolność serca, 36% nie było przypadkami niedokrwiennej niewydolności

serca, a 8% stanowiły przypadki o nieznannej etiologii. W każdej grupie terapeutycznej u 42% pacjentów w wywiadzie występowała cukrzyca typu 2, a dodatkowe 3% pacjentów z każdej grupy sklasyfikowano jako osoby z cukrzycą typu 2 na podstawie HbA1c  $\geq 6,5\%$  zarówno w chwili włączania do badania, jak i podczas randomizacji.<sup>47</sup>

Wyniki badania DAPA-HF wykazały większą skuteczność dapagliflozyny w porównaniu do placebo w zakresie następujących punktów końcowych:

- 26% zmniejszenie w grupie dapagliflozyny ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako wystąpienie pierwszego epizodu pogorszenia się niewydolności serca (hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca wymagającej leczenia dożylnego) lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR=0,74 [95%CI: 0,65; 0,85],  $p<0,001$ );
- 17% zmniejszenie w grupie dapagliflozyny ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny (HR=0,83 [95%CI: 0,71; 0,97],  $p<0,05$ );
- 30% zmniejszenie w grupie dapagliflozyny ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub pilnej wizyty z powodu HF (HR=0,70 [95%CI: 0,59; 0,83],  $p<0,05$ );
- 30% zmniejszenie w grupie dapagliflozyny ryzyka hospitalizacji z powodu HF (HR=0,70 [95%CI: 0,59; 0,83],  $p<0,05$ );
- pilną wizytę z powodu HF raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w ramieniu DAPA niż PLA (OR=0,43 [95%CI: 0,21; 0,91],  $p=0,03$ ; RD=-0,005 [9%CI: -0,01; -0,001],  $p=0,02$ ; NNT=183 [95%CI: 98; 1 320]).
- 18% zmniejszenie w grupie dapagliflozyny ryzyka zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej (HR=0,82 [95%CI: 0,69; 0,98],  $p<0,05$ );
- 25% zmniejszenie w grupie dapagliflozyny ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej (HR=0,75 [95%CI: 0,65; 0,85],  $p<0,05$ );

Analiza skuteczności w subpopulacjach chorych z lub bez współistniejącej cukrzycy typu 2 wykazała, że dapagliflozyna **była tak samo skuteczna u 55% chorych bez cukrzycy typu 2 jak u osób z cukrzycą**. Stosowanie dapagliflozyny u chorych z HFrEF z współistniejącą cukrzycą związane było z mniejszym o 25% ryzykiem wystąpienia pogorszenia niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej w porównaniu do placebo (HR=0,75 [95%CI: 0,63; 0,90]), natomiast u chorych bez cukrzycy typu 2 - z ryzykiem mniejszym o 27% (HR=0,73 [95%CI: 0,60; 0,88]).

W badaniu DAPA-HF oceniano również jakość życia chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową. Analiza w populacji ITT wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść dapagliflozyny w zakresie poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem KCCCQ-TSS o średnio 2,8 pkt w porównaniu z placebo. Wykazano również prawie 1,2-krotnie większą szansę poprawy jakości życia o co najmniej 5 (poprawa istotna klinicznie), 10 i 15 punktów w skalach: KCCCQ-TSS, KCCQ-CSS i KCCQ-OSS w ramieniu DAPA w porównaniu do PLA.

Stosowanie dapagliflozyny związane było z porównywalną lub istotnie statystycznie mniejszą częstością występowania większości zdarzeń niepożądanych (w tym zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do pominięcia dawki oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych), z wyjątkiem zdarzeń niepożądanych



prowadzących do zmniejszenia dawki i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, co wskazuje na korzystny profil bezpieczeństwa dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory.

Podsumowując, u chorych z rozpoznaną niewydolnością serca i ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF), niezależnie od obecności lub braku cukrzycy typu 2 i z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową stosowanie dapagliflozyny związane jest z istotną statystycznie redukcją twardych punktów końcowych w tym z redukcją ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny, redukcją hospitalizacji czy pilnych wizyt z powodu niewydolności serca, redukcją zgonów z powodów sercowo-naczyniowych i zgonów niezależnie od przyczyny, a także istotną klinicznie poprawą jakości życia, dzięki czemu stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną zarówno w wymiarze klinicznym, jak i wymiarze ekonomicznym.

### 8.1.2 Badanie DELIVER

Badanie DELIVER było międzynarodowym, wielośrodkowym badaniem randomizowanym i zostało przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Celem badania DELIVER była ocena skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny (w skojarzeniu z terapią standardową) w porównaniu z placebo (w skojarzeniu z terapią standardową) w populacji chorych z niewydolnością serca i frakcją wyrzutową lewej komory >40%. Mediana okresu obserwacji w badaniu była równa 2,3 roku (przedział międzykwartylowy: 1,7; 2,8).

Z grupy 6 263 pacjentów 3 131 uczestników zostało losowo przydzielonych do leczenia dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 3 132 uczestników zostało losowo przydzielonych do leczenia placebo.

Średni wiek populacji badanej wynosił 72 lata, a 56% tej populacji stanowili mężczyźni. Do badania włączono 654 (10%) pacjentów z podostrą niewydolnością serca (definiowaną jako randomizacja podczas hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub w ciągu 30 dni od wypisania ze szpitala). Ok. 45% miało cukrzycę typu 2.

Wyniki badania DELIVER wykazały większą skuteczność dapagliflozyny w porównaniu do placebo w zakresie następujących punktów końcowych:

- 23% zmniejszenie w grupie dapagliflozyny ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HR=0,77 [95%CI: 0,67; 0,89], p<0,05);
- 21% zmniejszenie w grupie dapagliflozyny ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako wystąpienie hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub pilnej wizyty z powodu niewydolności serca (HR=0,79 [95%CI: 0,69; 0,91], p<0,001);
- 18% zmniejszenie w grupie dapagliflozyny ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako wystąpienie pierwszego epizodu pogorszenia się niewydolności serca (hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca wymagająca leczenia dożylnego) lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR=0,82 [95%CI: 0,73; 0,92], p<0,001);

- w całym okresie trwania badania stosowanie dapagliflozyny związane było z istotnie statystycznie mniejszym spadkiem eGFR (MD=0,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [95%CI: 0,1; 0,9], p=0,01);

W badaniu DELIVER przeprowadzono również ocenę pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego: pogorszenie niewydolności serca (hospitalizacja z powodu HF lub pilna wizyta z powodu HF) lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej w podgrupach chorych, w tym u chorych z lub bez współistniejącej cukrzycy typu 2. **W badaniu wykazano redukcję ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego w grupie dapagliflozyny o 17% u chorych z współistniejącą cukrzycą typu 2 (HR=0,83 [95%CI: 0,70; 0,97]) oraz o 19% u chorych bez współistniejącej cukrzycy typu 2 (HR=0,81 [95%CI: 0,68; 0,96]).**

Ponadto, zmiana od wartości początkowej do uzyskanej po 8 miesiącach wyniku kwestionariusza KCCQ TSS wskazywała na korzyść z leczenia dapagliflozyną w porównaniu z placebo w odniesieniu do objawów niewydolności serca (WR=1,11 pkt [95%CI: 1,03; 1,21], p=0,009; skorygowana względem placebo średnia różnica między wartością początkową a uzyskaną po 8 miesiącach wśród chorych żywych: MD=2,4 pkt [95%CI: 1,5; 3,4], p<0,05). Podobne wyniki uzyskano dla kwestionariuszy KCCQ-Physical Limitation Score (MD=1,9 pkt [95%CI: 0,9; 3,0], p<0,001), KCCQ-Clinical Summary Score (MD=2,3 pkt [1,5; 3,2], p<0,001), KCCQ-Overall Summary Score (MD=2,1 pkt [95%CI: 1,3; 2,9], p<0,001).

Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIVER wykazała porównywalną częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.

**Podsumowując, u chorych z niewydolnością serca z utrzymaną frakcją wyrzutową serca (LVEF>40%), stosowanie dapagliflozyny związane było z istotnymi korzyściami klinicznymi – zmniejszeniem ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego uwzględniającego zgon sercowo-naczyniowy lub hospitalizacje z powodu HF, zmniejszeniem całkowitej liczby hospitalizacji i polepszeniem jakości życia chorych wg kwestionariusza KCCQ. Wyniki dla dapagliflozyny były spójne niezależnie od poziomu LVEF.**

### 8.1.3 Badanie DAPA-CKD

Badanie **DAPA-CKD** to międzynarodowe, wielośrodkowe randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Do badania włączono dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i ACR 200-5000 mg/g, z cukrzycą typu 2 lub bez. Chorzy musieli być leczeni stabilną i maksymalną tolerowaną dawką ACEI lub ARB co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania, jeśli nie było przeciwwskazań.

Chorych randomizowano do grup dapagliflozyny w dawce 10 mg/d lub placebo. Do badania włączono łącznie 4 304 chorych (2 152 w grupie dapagliflozyny i 2 152 w grupie placebo). Mediana okresu obserwacji wynosiła 2,4 roku (przedział międzykwartyłowy: 2,0-2,7).

randomizowano odpowiednio do grup dapagliflozyny i placebo.

Średnia wieku pacjentów w badaniu wynosiła 61,8 roku (SD=12,1), natomiast 1425 uczestników (33,1%) stanowiły kobiety. Średnie eGFR wynosiło 43,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (SD=12,4), zaś mediana ACR (wskaźnik albumina/kreatynina w moczu) - 949 mg/g.

67,5% spośród uczestników badania miało rozpoznaną cukrzycę typu 2, 37% - chorobę sercowo-naczyniową, natomiast 11% - niewydolność serca.

Wyniki zidentyfikowanego badania DAPA-CKD jednoznacznie wskazują, że stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do placebo związane jest z istotnie statystycznie mniejszym o:

- 39% ryzykiem wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego ( $\geq 50\%$  redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych),
- 47% ryzykiem wystąpienia  $\geq 50\%$  redukcji eGFR,
- 36% ryzykiem rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek,
- 33% ryzykiem redukcji eGFR do  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,
- 34% ryzykiem długoterminowej dializoterapii,
- 34% ryzykiem przeszczepu nerki lub długoterminowej dializoterapii,
- 44% ryzykiem wystąpienia  $\geq 50\%$  redukcji eGFR, rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu z przyczyn nerkowych,
- 32% ryzykiem wystąpienia nagłego pogorszenia czynności nerek,
- 59% ryzykiem progresji ACR do  $\geq 3000$  mg/g.

Oprócz redukcji ryzyka związanego z wystąpieniem typowo nefrologicznych punktów końcowych należy podkreślić, że stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do placebo miało również istotny wpływ na typowo kardiologiczny punkt końcowy, tj. było związane z mniejszym o:

- 29% ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

Ponadto, stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do placebo związane było z istotnie statystycznie mniejszym o:

- 73% ryzykiem wystąpienia zgonu z powodu niewydolności serca,
- 46% ryzykiem wystąpienia zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe,
- 58% ryzykiem wystąpienia zgonu z powodu nowotworu,
- 31% ryzykiem wystąpienia zgonu niezależnie od przyczyny.

Co więcej, stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do placebo związane było z **istotnie statystycznie mniejszą redukcją eGFR oraz istotnie statystycznie większą redukcją albuminurii i ciśnienia tętniczego krwi.**

Dodatkowe analizy w subpopulacjach chorych z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy typu 2 wykazały, że dapagliflozyna jest równie skuteczna w obu populacjach:

Zgodnie z wynikami badania DAPA-CKD, współistnienie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek nie miało znacznego wpływu na skuteczność dapagliflozyny w zakresie:

- pierwszorzędnego punktu końcowego (chorzy z T2DM: HR=0,64 [95% CI: 0,52; 0,79], chorzy bez T2DM: HR=0,50 [95% CI: 0,35; 0,72]);
- $\geq 50\%$  redukcji eGFR (chorzy z T2DM: HR=0,55 [95% CI: 0,42; 0,72], chorzy bez T2DM: HR=0,49 [95% CI: 0,32; 0,75]);
- ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek, eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i przewlekłej dializoterapii (chorzy z T2DM odpowiednio: HR=0,69 [95% CI: 0,51; 0,92], HR=0,73 [95% CI: 0,52; 1,03] i HR=0,68 [95% CI: 0,47; 0,98], chorzy bez T2DM: odpowiednio: HR=0,56 [95% CI: 0,36; 0,87], HR=0,56 [95% CI: 0,35; 0,91] i HR=0,62 [95% CI: 0,36; 1,09]);
- **redukcji ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn CV** (chorzy z T2DM: HR=0,85 [95% CI: 0,59; 1,21], chorzy bez T2DM: HR=0,65 [95% CI: 0,28; 1,49]);
- złożonego nerkowego punktu końcowego (chorzy z T2DM: HR=0,57 [95% CI: 0,45; 0,73], chorzy bez T2DM: HR=0,51 [95% CI: 0,34; 0,75]);
- zgonu z przyczyn CV lub hospitalizacji z powodu HF (chorzy z T2DM: HR=0,70 [95% CI: 0,53; 0,92], chorzy bez T2DM: HR=0,79 [95% CI: 0,40; 1,55]);
- redukcji ryzyka wystąpienia zgonu niezależnie od przyczyny (chorzy z T2DM: HR=0,74 [95% CI: 0,56; 0,98], chorzy bez T2DM: HR=0,52 [95% CI: 0,29; 0,93]);
- nagłego pogorszenia czynności nerek (chorzy z T2DM: HR=0,66 [95% CI: 0,46; 0,96], chorzy bez T2DM: HR=0,75 [95% CI: 0,39; 1,43]);

co świadczy o skuteczności analizowanego leku nie tylko w populacji chorych z cukrzycą typu 2.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie wyników badania DAPA-CKD wykazała porównywalne częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupach dapagliflozyny i placebo oraz, u chorych leczonych dapagliflozyną w porównaniu z placebo, istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.

**Podsumowując, u chorych z przewlekłą chorobą nerek, stosowanie dapagliflozyny związane było z istotnymi korzyściami klinicznymi – z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia twardych punktów końcowych, w tym z redukcją ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny, rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek, długoterminowej dializoterapii oraz redukcją ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca.**

## 9 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W raporcie ze spotkania Komitetu Doradczego FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) z dnia 19 lipca 2011 roku wymieniono następujące sygnały bezpieczeństwa stwierdzone w badaniach klinicznych związane ze stosowaniem dapagliflozyny: zwiększona częstość występowania raka pęcherza moczowego, raka piersi, potencjalnie poważny przypadek polekowego uszkodzenia wątroby, nieznane długoterminowe skutki zwiększonej częstości występowania infekcji układu moczowego i infekcji narządów płciowych na czynność nerek i rozmnażanie, jak również krótkoterminowego wpływu hipowolemii i odwodnienia na czynność nerek u osób starszych oraz przyjmujących diuretyki i leki hipotensyjne.<sup>39</sup> Raport stanowił pierwszą ocenę dapagliflozyny przez FDA, przeprowadzoną w oparciu o dane z 14 badań klinicznych, w wyniku której wniosek o dopuszczenie do obrotu został odrzucony, głównie ze względu na niepewność co do bezpieczeństwa leku.

W uzupełnieniu dostarczonym przez Wnioskodawcę w październiku 2011 r. oraz w ponownym wniosku złożonym 11 lipca 2013 r. ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie odpowiednio 19 i 21 badań klinicznych, w których okres obserwacji obejmował 30 miesięcy.<sup>40</sup> W wyniku ponownej oceny dapagliflozyny, w tym uzyskania potwierdzenia co do bezpieczeństwa leku, **8 stycznia 2014 r. FDA zatwierdziło dapagliflozynę do stosowania u chorych z cukrzycą typu 2.**<sup>41</sup>

W procesie oceny przez FDA nowych dowodów naukowych wykluczono możliwość wpływu terapii dapagliflozyną na zwiększenie ryzyka występowania raka piersi. W analizie wykazano również, że stosowanie dapagliflozyny nie zwiększa ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z stosowaniem dapagliflozyny w trakcie badań klinicznych obejmowało występowanie zakażeń grzybiczych układu płciowego oraz działania niepożądane związane ze zmniejszeniem wolemii, w tym niewydolność nerek. W populacji badanej, powyższe zdarzenia najczęściej nie były istotne klinicznie, a odpowiednim postępowaniem zmniejszającym ich częstość jest zamieszczenie stosownych informacji na ulotce dla chorego i monitorowanie.

Uznano za mało prawdopodobny wpływ dapagliflozyny na częstość występowania raka pęcherza moczowego, jednocześnie zalecając dalsze monitorowanie nowych przypadków w badaniach IV fazy w celu wykluczenia związku pomiędzy stosowaniem dapagliflozyny a częstością występowania raka pęcherza moczowego. Analiza wyników rutynowego monitorowania aktywności enzymów wątrobowych oraz analiza przyczyn w przypadkach znacznego uszkodzenia wątroby i zaburzeń czynności wątroby potwierdziła, że dapagliflozyna nie ma działania hepatotoksycznego (potencjalnie poważny przypadek polekowego uszkodzenia wątroby ostatecznie uznano za autoimmunologiczne zapalenie wątroby).

Wyniki przeprowadzonych analiz potwierdziły profil bezpieczeństwa leku, ale zgodnie z polityką FDA określoną dla badań postmarketingowych i klinicznych (FDCA505(o)3) zalecono monitorowanie długofalowego profilu bezpieczeństwa (zakończenie badań jest planowane na 2024 rok), w tym przeprowadzenie następujących badań IV fazy:

- badanie oceniające ryzyko promocji ortotopowych guzów pęcherza moczowego w modelu zwierzęcym (badanie na gryzoniach);
- ocena i analiza spontanicznie zgłaszanych (zagranicznych i krajowych) ciężkich zdarzeń wątrobowych i zdarzeń dotyczących kobiet w ciąży; program zwiększonego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii powinien trwać 5 lat;
- podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne oceniające ryzyko występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. *major adverse cardiovascular events* - MACE) podczas stosowania dapagliflozyny u chorych z cukrzycą typu drugiego - badanie DECLARE.
- długofalowa obserwacja chorych po zakończeniu fazy właściwej badania DECLARE w celu ocena ryzyka zachorowania na raka pęcherza moczowego związanego ze stosowaniem dapagliflozyny;<sup>40</sup>

Również Europejska Agencja ds. Leków w raporcie Komitetu ds. Produktów Leczniczych (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) stwierdziła, że często obserwowanymi działaniami niepożądanymi były te związane ze sposobem działania leku, takie jak zwiększone częstotliwości zakażeń narządów płciowych oraz w mniejszym stopniu, zakażenia dróg moczowych. Jednak oba zostały uznane przez CHMP za łatwe do opanowania. Obserwowano małą, ale większą niż w przypadku stosowania placebo, liczbę przypadków raka pęcherza moczowego, piersi i prostaty. Jednakże, nie wykazano różnic w ogólnej częstotliwości nowotworów oraz w badaniach przedklinicznych nie zidentyfikowano takiego ryzyka. Komitet ds. Produktów Leczniczych EMA zarekomendował prowadzenie dalszych badań adresujących powyższe zależności, ale jednocześnie uznał, że **korzyści związane ze stosowaniem dapagliflozyny przewyższają ryzyko, i 12 listopada 2012 roku dopuścił dapagliflozynę do obrotu na terenie Unii Europejskiej.**<sup>42</sup>

W kolejnych rozdziałach przedstawiono aktualne informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne. Informacji dotyczących bezpieczeństwa dapagliflozyny skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne poszukiwano na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA), Agencji Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) oraz *WHO Uppsala Monitoring Centre* – dostęp 27.01.2020 r./ aktualizacja 02.08.2023 r.

## 9.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych<sup>43</sup> odnaleziono jedynie komunikat dotyczący usunięcia dla dapagliflozyny z decyzji firmy wskazania do stosowania w cukrzycy typu 1. Znanym działaniem niepożądanym dapagliflozyny jest cukrzycowa kwasica ketonowa (ang. *diabetic ketoacidosis*, DKA). W badaniach dotyczących cukrzycy typu 1 z użyciem dapagliflozyny DKA zgłaszano z częstością występowania „często” (zdarzenie występuje u co najmniej 1 na 100 pacjentów)<sup>44,†</sup> oraz

---

<sup>†</sup> informacja ta dotyczy także innych inhibitorów SGLT2

odnotowywania przypadków zgorzeli Fourniera (martwicze zapalenie powięzi krocza) po wprowadzeniu do obrotu inhibitorów SGLT2<sup>45</sup>.

## 9.2 Europejska Agencja Leków

Nie analizowano doniesień sprzed ostatniej daty aktualizacji charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) na stronie Europejskiej Agencji Leków<sup>46</sup>, tj. 30.05.2023 r., w której w specjalnych ostrzeżeniach i środkach ostrożności dotyczących stosowania dapagliflozyny wymieniano:<sup>47</sup>

- Uwagi ogólne: Dapagliflozyny nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1.
- Zaburzenia czynności nerek: Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR < 25 ml/min.<sup>§</sup>
- Zaburzenia czynności wątroby: Istnieje ograniczone doświadczenie w stosowaniu dapagliflozyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby podczas badań klinicznych. Ekspozycja na działanie dapagliflozyny jest zwiększona u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.
- Pacjenci, u których występuje ryzyko niedoboru płynów i (lub) hipotensji: W związku z mechanizmem działania dapagliflozyna zwiększa diurezę, co może skutkować nieznacznym zmniejszeniem ciśnienia tętniczego obserwowanym w badaniach klinicznych. Wyraźniej obserwuje się to u pacjentów z bardzo dużym stężeniem glukozy w osoczu.\*\*
- Cukrzycowa kwasica ketonowa: U pacjentów leczonych inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), w tym dapagliflozyną, zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. *diabetes ketoacidosis*, DKA), w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl).<sup>††</sup>

---

<sup>§</sup> Skuteczność dapagliflozyny w odniesieniu do zmniejszania stężenia glukozy zależy od czynności nerek, dlatego u pacjentów z GFR < 45 ml/min jest ona zmniejszona, a u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek skuteczność leku jest znikoma. W jednym badaniu u pacjentów z cukrzycą typu 2 i umiarkowaną niewydolnością nerek (GFR < 60 ml/min) u większej liczby pacjentów leczonych dapagliflozyną stwierdzono wystąpienie działań niepożądanych jak zwiększenie stężenia kreatyniny, fosforu, parathormonu (PTH) i hipotensję w porównaniu z placebo.

\*\* Należy zachować ostrożność u pacjentów u których obniżenie ciśnienia indukowane dapagliflozyną mogłoby stanowić ryzyko, takich jak pacjentów leczonych na nadciśnienie, pacjentów z hipotensją w wywiadzie oraz pacjentów w podeszłym wieku. W przypadku wystąpienia współistniejących schorzeń mogących prowadzić do niedoboru płynów (takich jak choroby przewodu pokarmowego), zaleca się dokładne kontrolowanie poziomu płynów (np. badanie fizykalne, pomiar ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne z uwzględnieniem wskaźnika hematokrytowego i stężenia elektrolitów). U pacjentów, u których wystąpi niedobór płynów, należy przerwać stosowanie dapagliflozyny do czasu przywrócenia właściwej zawartości płynów w organizmie.

<sup>††</sup> Należy uwzględnić ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficznych objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, niezwykle zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać pacjentów, czy nie występuje u nich cukrzycowa kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi. Należy natychmiast przerwać leczenie dapagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA. Należy

- **Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera):** W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza (znanego także jako zgorzel Fourniera) u pacjentów płci żeńskiej i męskiej przyjmujących inhibitory SGLT2. Jest to rzadkie, ale ciężkie i mogące zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii.<sup>\*\*</sup>
- **Zakażenia układu moczowego:** Wydalanie glukozy z moczem może być związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń układu moczowego, dlatego też należy rozważyć przerwanie stosowania dapagliflozyny w trakcie leczenia odmiedniczkowego zapalenia nerek lub ogólnego zakażenia wywodzącego się z dróg moczowych.
- **Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat):** U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe ryzyko wystąpienia niedoboru płynów i może ono być większe u osób leczonych diuretykami.<sup>§§</sup>
- **Niewydolność serca:** Doświadczenia z dapagliflozyną u pacjentów z grupy IV według NYHA są ograniczone.
- **Kardiomiopatia w przebiegu chorób naciekowych:** Pacjenci z kardiomiopatią w przebiegu chorób naciekowych nie byli badani.
- **Przewlekła choroba nerek:** Brak doświadczenia ze stosowaniem dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek u pacjentów bez cukrzycy, u których nie występuje albuminuria. Pacjenci z albuminurią mogą odnieść większe korzyści z leczenia dapagliflozyną.

---

przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu dużych zabiegów chirurgicznych lub ostrych ciężkich chorób. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych. Lepiej jest oznaczać stężenie ciał ketonowych we krwi niż w moczu. Leczenie dapagliflozyną można wznowić, gdy stężenie ciał ketonowych będzie prawidłowe, a stan pacjenta ustabilizuje się. Przed rozpoczęciem leczenia dapagliflozyną należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do kwasicy ketonowej. Zwiększone ryzyko kwasicy ketonowej (DKA) może istnieć u pacjentów z niską rezerwą czynnościową komórek beta (np. u pacjentów z cukrzycą typu 2 z małym stężeniem peptydu C lub utajoną, autoimmunologiczną cukrzycą dorosłych (ang. *latent autoimmune diabetes in adults*, LADA) lub u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie), u pacjentów ze stanami, które prowadzą do ograniczenia spożywania pokarmów lub ciężkiego odwodnienia, u pacjentów, u których zredukowano dawki insuliny, i u pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, operacji chirurgicznej lub nadużywania alkoholu. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania inhibitorów SGLT2 u tych pacjentów. Nie zaleca się wznowiania leczenia inhibitorami SGLT2 u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła DKA podczas stosowania inhibitora SGLT2, chyba, że zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę. W badaniach dotyczących cukrzycy typu 1 z użyciem dapagliflozyny, DKA zgłaszano z częstością występowania „Często”. Dapagliflozyny nie należy stosować w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1.

<sup>\*\*</sup> Pacjentom należy zalecić, aby zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpi u nich zespół objawów, takich jak ból, wrażliwość na dotyk, rumień lub obrzęk w okolicy zewnętrznych narządów płciowych lub krocza, z jednoczesną gorączką lub uczuciem rozbicia. Należy pamiętać o tym, że martwicze zapalenie powięzi może być poprzedzone zakażeniem narządów układu moczowo-płciowego lub ropniem krocza. Jeśli podejrzewa się wystąpienie zgorzeli Fourniera, należy przerwać stosowanie produktu Forxiga i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym antybiotykoterapię oraz chirurgiczne opracowanie zmian chorobowych).

<sup>§§</sup> U pacjentów w podeszłym wieku jest bardziej prawdopodobne występowanie zaburzeń czynności nerek. Ta grupa pacjentów może też przyjmować leki takie jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) czy antagoniści receptora angiotensyny II (ARB), które mogą wpływać na funkcjonowanie nerek. Zalecenia dotyczące czynności nerek są takie same dla pacjentów w podeszłym wieku jak i dla pozostałych pacjentów.



- Amputacje w obrębie kończyn dolnych: W długoterminowych badaniach klinicznych z cukrzycą typu 2 z zastosowaniem inhibitorów SGLT2 zaobserwowano zwiększoną częstość amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha). Nie wiadomo, czy jest to „efekt klasy leków”. Istotna jest edukacja pacjentów dotycząca profilaktycznej pielęgnacji stóp.
- Badanie moczu: Wynik testu na obecność glukozy w moczu jest dodatni dla pacjentów przyjmujących dapagliflozynę, ze względu na mechanizm działania tego leku.
- Laktoza: Tabletki zawierają laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Po dacie ostatniej aktualizacji ChPL odnaleziono jedynie komunikat o raportowaniu stulejki nabytej i stulejki.<sup>48</sup>

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dapagliflozynę.

Tab. 34. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dapagliflozynę.<sup>49</sup>

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	168	28	196
Zaburzenia serca	726	223	949
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	76	13	89
Zaburzenia ucha i błędnika	154	60	214
Zaburzenia endokrynologiczne	43	17	60
Zaburzenia oka	228	138	366
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 622	495	2 117
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	1 639	678	2 317
Zaburzenia wątroby	207	34	241
Zaburzenia układu immunologicznego	101	43	144
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	3 415	585	4
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	856	514	1 370
Nieprawidłowe wyniki badań	2 071	696	2 767
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	4 424	496	4 920
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	597	259	856

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Choroby nowotworowe	246	106	352
Zaburzenia układu nerwowego	1 328	463	1 791
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	2	2	4
Problemy związane z produktem	12	43	55
Zaburzenia psychiczne	383	196	579
Zaburzenia nerek i układu moczowego	1 920	445	2 365
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	955	261	1 216
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	557	175	732
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 117	272	1 389
Sytuacje społeczne	25	19	44
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	165	62	227
Zaburzenia naczyniowe	567	181	748
Łącznie	13 292	2 371	15 663

### 9.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Nie analizowano doniesień sprzed ostatniej daty aktualizacji charakterystyki na stronie FDA, tj. 08.05.2023 r., w której w ostrzeżeniach wymieniano następujące zdarzenia niepożądane:<sup>50</sup>

- kwasicę ketonową u pacjentów z cukrzycą<sup>\*\*\*</sup> (dapagliflozyny nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1),
- niedobór płynów<sup>†††</sup>,

<sup>\*\*\*</sup> Należy ocenić pacjentów, u których występują objawy przedmiotowe i podmiotowe kwasicy metabolicznej pod kątem kwasicy ketonowej niezależnie od poziomu glukozy we krwi. W przypadku podejrzenia należy przerwać podawanie dapagliflozyny, ocenić i niezwłocznie zastosować leczenie. Przed rozpoczęciem leczenia dapagliflozyną należy rozważyć czynniki ryzyka kwasicy ketonowej. Pacjenci przyjmujący dapagliflozynę mogą wymagać monitorowania i tymczasowego przerwania leczenia w sytuacjach klinicznych, o których wiadomo, że predysponują do wystąpienia kwasicy ketonowej.

<sup>†††</sup> Przed rozpoczęciem podawania dapagliflozyny należy ocenić stan płynów i czynność nerek u osób w podeszłym wieku, pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub niskim skurczowym ciśnieniem krwi oraz u pacjentów przyjmujących leki moczopędne. Monitoruj oznaki i objawy podczas terapii.

- urosepsa i odmiedniczkowe zapalenie nerek<sup>†††</sup>,
- hipoglikemię<sup>§§§</sup>,
- martwicze zapalenie powięzi (zgorzel Fournier'a)<sup>\*\*\*\*</sup>,
- zakażenia grzybicze narządów płciowych<sup>††††</sup>.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (5% lub więcej) były zakażenia grzybicze żeńskich narządów płciowych, zapalenie nosogardzieli i zakażenia dróg moczowych.<sup>51</sup>

## 9.4 WHO Uppsala Monitoring Centre

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dapagliflozynę odnalezione w bazie zdarzeń niepożądanych *WHO Uppsala Monitoring Centre*.

Tab. 35. *WHO Uppsala Monitoring Centre* - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dapagliflozynę.<sup>52</sup>

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	180
Zaburzenia serca	877
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	82
Zaburzenia ucha i błędnika	180
Zaburzenia endokrynologiczne	66
Zaburzenia oka	470
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	3 454
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	4 812
Zaburzenia wątroby	212
Zaburzenia układu immunologicznego	258
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	5 806
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	1 783
Nieprawidłowe wyniki badań	4 312

<sup>†††</sup> Należy ocenić objawy przedmiotowe i podmiotowe infekcji dróg moczowych i szybko rozpocząć leczenie, jeśli jest to wskazane.

<sup>§§§</sup> Należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki insuliny lub środka zwiększającego wydzielanie insuliny, aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii podczas stosowania w skojarzeniu z dapagliflozyną.

<sup>\*\*\*\*</sup> Ciężkie, zagrażające życiu przypadki wystąpiły u pacjentów z cukrzycą, zarówno kobiet, jak i mężczyzn. Należy ocenić pacjentów zgłaszających się z bólem lub tkliwością, rumieniem lub obrzękiem w okolicy narządów płciowych lub krocza, wraz z gorączką lub złym samopoczuciem. W przypadku podejrzenia należy niezwłocznie wdrożyć leczenie.

<sup>††††</sup> monitorować i leczyć, jeśli jest to wskazane

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	4 751
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 314
Choroby nowotworowe	372
Zaburzenia układu nerwowego	2 700
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	6
Problemy związane z produktem	299
Zaburzenia psychiczne	826
Zaburzenia nerek i układu moczowego	3 318
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1 799
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	913
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2 674
Sytuacje społeczne	115
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	228
Zaburzenia naczyniowe	735
Łącznie	25 422

## 10 Ograniczenia

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. Wnioskowane wskazanie refundacyjne oparto na badaniu DECLARE-TIMI58. Wnioskowane wskazanie zdefiniowano jak we wcześniejszym wniosku pozytywnie zweryfikowanym przez AOTMiT, również opartym na badaniu DECLARE-TIMI 58 (Zlecenie nr 68/2020<sup>\*\*\*\*,11</sup>) – w znacznej mierze pokrywa się ono z populacją całkowitą badania DECLARE-TIMI-58. W badaniu DECLARE-TIMI 58 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w porównaniu z placebo w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową.

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 (patrz rozdz. 3.1). 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.

Należy zauważyć, że włączone badania były duże, stosunkowo długie i charakteryzowały się wysoką jakością (badanie DECLARE-TIMI 58 uzyskało maksymalną ocenę w skali Jadad, a w skali Cochrane w zakresie większości domen charakteryzuje się niskim ryzykiem błędów systematycznych [jedynie w domenie „Selektywne raportowanie” ryzyko błędów systematycznych jest wysokie, co wynika z braku przedstawienia wyników dla części z punktów końcowych - jednakże należy zauważyć, że opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych wymienionych w publikacji z badania, tj. dla najważniejszych punktów końcowych ocenianych w badaniu - zgodnie z protokołem w badaniu były jeszcze dodatkowe punkty końcowe, mniej istotne z klinicznego punktu widzenia, dla których brak jest wyników w publikacji], patrz rozdz. 4.2.2; badanie Norhammar 2019 uzyskało 8 na 9 punktów w skali NOS, patrz rozdz. 7).

Międzynarodowe, wielośrodkowe (882 ośrodki w 33 krajach, w tym w Polsce) badanie randomizowane DECLARE-TIMI 58 objęło 17 160 chorych chorzy z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową (mediana obserwacji 4,2 lata, łącznie 69 547 pacjentolat), w tym 8 582 leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg/d i 8 578 leczonych placebo (w obu przypadkach chorzy stosowali również terapię podstawową). Ponad 40% chorych stosowało wcześniej insulinę, ok. 82% metforminę, 43% sulfonilomocznik, 17% inhibitory DPP-4 i 4% agonistę receptora GLP-1.

---

\*\*\*\* w Analizie Klinicznej w tab. 2 do tego Zlecenia dostępne jest porównanie wskazania refundacyjnego i populacji badania DECLARE-TIMI-58

Badanie obserwacyjne (przeprowadzono w oparciu o dane z krajowych rejestrów szwedzkich z pełnym pokryciem populacji szwedzkiej) Norhammar 2019 objęło aż 28 408 analizowanych pacjentów (czas obserwacji 1,6 roku, łącznie 45 434 pacjentolat), w tym 7120 chorych leczonych dapagliflozyną i 21306 chorych leczonych innymi lekami przeciwcukrzycowymi. Ograniczeniem badania Norhammar 2019 jest brak podani dawki dla dapagliflozyny, jednakże uznano, że w rzeczywistej praktyce klinicznej dapagliflozyna stosowana była w dawce zarejestrowanej, tj. standardowo 10 mg/d.

Włączone do analizy badania należy uznać zatem za wiarygodne i wolne od istotnych ograniczeń.

## 11 Dyskusja

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (Forxiga®, AstraZeneca) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA<sub>1c</sub> ≥ 7% 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 wymienionych: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość, w porównaniu z placebo.

Analizowane wnioskowane wskazanie jest rozszerzeniem względem istniejącego wskazania refundacyjnego dla dapagliflozyny. Rozszerzenie polega na:

- możliwości leczenia chorych już w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (a nie dopiero po dwóch lekach doustnych) oraz
- na przyjęciu definicji niekontrolowanej cukrzycy zgodnie z wytycznymi PTD (tj. zniesienie dotychczasowego limitu na poziomie HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,5% i przyjęcie ≥ 7%) zarówno dla dapagliflozyny w skojarzeniu z lekami doustnymi jak i w skojarzeniu z insuliną.

Jednocześnie utrzymany został warunek bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, który został wypracowany z Ministerstwem Zdrowia i środowiskiem klinicznym na bazie definicji zawartej w dokumencie 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD<sup>53</sup>.

**Ryc. 57. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą wg ESC/EASD z 2019 r.**

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

Rozszerzenie wskazania jest podyktowane treścią najaktualniejszych wytycznych - zarówno krajowych (Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego<sup>4</sup> z 2023 r.) jak i zagranicznych w tym między innymi ADA<sup>5</sup>, ADA i EASD<sup>6,7,8,9</sup> z 2023 r. oraz NICE z 2022 r.<sup>10</sup> w myśl których, inhibitory SGLT-2 (w tym dapagliflozyna) jako klasa leków są rekomendowane u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym na każdym etapie leczenia cukrzycy. Lek z grupy 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.

Uwzględniona rekomendacja jest związana z udowodnioną redukcją liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych wykazaną w dużych badaniach klinicznych u chorych stosujących inhibitory SGLT-2 - w tym w szczególności w badaniu DECLARE-TIMI 58 dla dapagliflozyny, które jako jedyne badanie dla flozyn badało najbardziej liczną grupę pacjentów (17 tys.) i w największym odsetku badało skuteczność i bezpieczeństwo w populacji pacjentów z czynnikami ryzyka (60%) przez co najwierniej odzwierciedla populację pacjentów z codziennej praktyki klinicznej, jak obrazują to poniższe ryciny.

Należy w tym miejscu zaznaczyć, iż powikłania cukrzycy dotyczące układu krążenia stanowią jeden z podstawowych problemów w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2.

Do dnia 21 lipca 2023 r. zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu, na podstawie których było możliwe przeprowadzenie ilościowego porównania dapagliflozyny z placebo jako terapii dodanych do leczenia standardowego chorych z cukrzycą, tj. badanie DECLARE-TIMI 58, oraz 1 badanie obserwacyjne pozwalające na ocenę skuteczności dapagliflozyny w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, tj. badanie Norhammar 2019. Nie odnaleziono opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Należy jednak zaznaczyć, że w związku z 1 badaniem randomizowanym (DECLARE-TIMI 58) dotyczącym analizowanego problemu wyniki ewentualnych opracowań wtórnych nie wniosłyby dodatkowych informacji.

Włączone do analizy badania (randomizowane badanie DECLARE-TIMI 58 i obserwacyjne badanie Norhammar 2019) były duże (objęły odpowiednio 17 160 i 28 408 pacjentów), stosunkowo długie (czas obserwacji odpowiednio 4,2 roku i 1,6 roku) i charakteryzowały się wysoką jakością (patrz rozdz. 10).

W randomizowanym badaniu **DECLARE-TIMI 58**, w którym uczestniczyło ponad 17 000 pacjentów z 33 krajów wykazano, że **dapagliflozyna zredukowała ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego hospitalizacje z powodu niewydolności serca i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych o 17%** (HR=0,83 [95% CI 0,73-0,95], p=0,005). Punkt ten był jednym z dwóch równoważnych **pierwszorzędowych punktów końcowych** dotyczących skuteczności. Redukcja ryzyka wystąpienia tego punktu wynikała z **redukcji hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 27%** (HR=0,73 [95% CI 0,61-0,88]). Obserwowane korzyści dotyczyły ogółu pacjentów włączonych do badania, niezależnie od tego, czy pacjenci mieli rozpoznaną chorobę sercowo-naczyniową czy tylko sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka oraz niezależnie od występowania u pacjentów niewydolności serca.

W grupie pacjentów stosujących dapagliflozynę zaobserwowano również mniejsze o 7% ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych wchodzących w skład złożonego punktu MACE (poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe, tj. zawał serca, niedokrwieny udar mózgu, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych), ale obserwacja ta nie osiągnęła istotności statystycznej (HR=0,93 [95% CI 0,84-1,03], p=0,17).

Ponadto w grupie dapagliflozyny raportowano numeryczne przewagi względem placebo, choć nieistotne statystycznie, występowanie: zgonu niezależnie od przyczyny (HR=0,93), zawału mięśnia sercowego (HR=0,89) i zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe



(HR=0,88). Ze zbliżoną częstością w obu grupach raportowano występowanie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR=0,98) i udaru niedokrwiennego (HR=1,01).

Powyższy brak istotności statecznej wyników jest związany z włączenie do badania również chorych bez chorób serowo-naczyniowych a jednie w czynnikami ryzyka - aż 59% chorych nie miało rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej (patrz Ryc. 58 i Ryc. 59). Obserwowane częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych są stosunkowo niskie i pozwoliły na wykazanie istotnego statystycznie efekty. W przypadku zawężenia populacji z badania DECLARE-TIMI 58 do chorych po wyłącznie po zawale serca oraz próbując zestawiać wyniki z wyniki dla pozostałych leków z tej grupy, wartości HR dla MACE są zbliżone i jednoznacznie wskazują na efekty klasy. W subpopulacji po zawale serca (w subpopulacji 3584 chorych) obserwowano redukcję ryzyka MACE dzięki stosowaniu DAPA o 16% (HR=0,84 [95% CI 0,72; 0,99]<sup>3</sup> - patrz Ryc. 60.

Podobnie przy ograniczeniu populacji do chorych z niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową (HFREF; subpopulacja 671 chorych z badania DECLARE-TIMI 58), obserwowano poprawę wyników w grupie leczonej dapagliflozyna, m.in.:

- 41% redukcję ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny - HR=0,59 [95%CI: 0,40; 0,88),
- 45% redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych - HR=0,55 [95%CI: 0,34; 0,90]);
- 38% redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca - HR=0,62 [95%CI: 0,45; 0,86];
- 36% redukcję ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca - HR, 0,64 [95% CI, 0,43-0,95]<sup>54</sup>

W przypadku złożonych „nerkowych” punktów końcowych w badaniu DECLARE-TIMI 58 wykazano, że dapagliflozyna w dodaniu do leczenia hipoglikemizującego w porównaniu z placebo w dodaniu do leczenia hipoglikemizującego u pacjentów z cukrzycą typu 2 z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową (populacja ITT):

- **zmniejsza o 24% ryzyko wystąpienia złożonego „nerkowego” punktu końcowego** zdefiniowanego jako  $\geq 40\%$  zmniejszenie EGFR do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- **zmniejsza o 47% ryzyko wystąpienia złożonego „nerkowego” punktu końcowego** zdefiniowanego jako  $\geq 40\%$  zmniejszenie EGFR do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek.

Wpływ dapagliflozyny na wyniki sercowo-nerkowe w badaniu DECLARE-TIMI 58 był zasadniczo spójny niezależnie od stosowanego wyjściowego leku obniżającego stężenie glukozy.<sup>55</sup>

Ponadto stosowanie dapagliflozyny w porównaniu z placebo przynosi korzyści w odniesieniu do **redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub>, masy ciała i ciśnienia tętniczego** (skurczowego i rozkurczowego) - dotyczy zarówno wartości po 48 mies. jak i średniego poziomu przez cały okres badania.

Należy w tym miejscu zaznaczyć, że w badaniach epidemiologicznych wykazano ścisłą liniową zależność pomiędzy wysokością skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego a ryzykiem udaru mózgu i zawału serca. W metaanalizie MacMahon 1990<sup>56</sup> wykazano, że ciśnienie rozkurczowe wyższe o 5 mmHg wiąże się z 34% zwiększeniem ryzyka udaru mózgu

i 21% zwiększeniem ryzyka zawału serca. Natomiast w metaanalizie Collins 1990<sup>57</sup> wykazano, że zmniejszenie ciśnienia rozkurczowego o 5-6 mmHg za pomocą leków hipotensyjnych zmniejsza ryzyko udaru o 38%, a ryzyko choroby wieńcowej - o 14%.

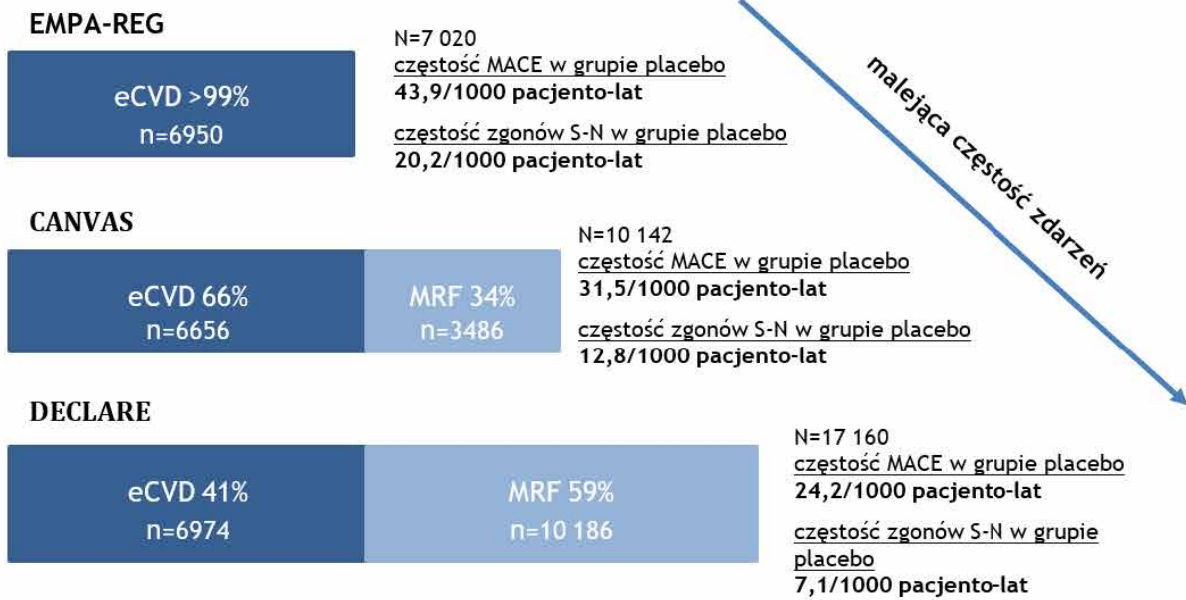
W badaniu DECLARE potwierdzony został znany profil bezpieczeństwa dapagliflozyny: osiągnięty został pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa - dapagliflozyna nie powodowała zwiększenia częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych wchodzących w skład złożonego punktu MACE (zawał serca, niedokrwieny udar mózgu, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych). Występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowano istotnie statystycznie rzadziej w ramieniu dapagliflozyny w porównaniu z ramieniem placebo (OR=0,91 [95%CI: 0,86; 0,97], p=0,005, RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,01], p=0,005, NNH<sub>4,2 roku</sub>=na). Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące z częstością  $\geq 2\%$  w którymkolwiek ramieniu badania (tj. niestabilna dławica piersiowa, ostry zawał mięśnia sercowego i zapalenie płuc) raportowano ze zbliżoną częstością w ramieniu dapagliflozyny i placebo.

Dodatkowo, w badaniu obserwowano porównywalne częstości (dapagliflozyna vs placebo) w zakresie występowania amputacji (1,4% vs 1,3%), złamań kości (5,3% vs 5,1%), raka pęcherza moczowego (0,3% vs 0,5%) oraz zgorzeli Fourniera (1 przypadek vs 5 przypadków). W grupie stosującej dapagliflozynę częściej występowały przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (0,3% vs 0,1%) oraz zakażeń narządów płciowych (0,9% vs 0,1%) - zdarzenia te występowały rzadko.

W badaniu DECLARE potwierdzony został znany profil bezpieczeństwa dapagliflozyny a zidentyfikowane w ramach niniejszego przeglądu systematycznego zdarzenia niepożądane związane z leczeniem za pomocą dapagliflozyny są spójne z Charakterystyką Produktu Leczniczego, co potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku uwzględniony w ChPL.

Wyniki badania DELCARE, należy interpretować przez pryzmat populacji włączonej do badania, która była inna niż we wcześniej opublikowanych badaniach EMPA-REG i CANVAS<sup>58</sup>. W badaniu DELCARE większość chorych nie miała zdiagnozowanej choroby sercowo-naczyniowej (patrz Ryc. 58), w przeciwieństwie do badania EMPA-REG gdzie kryterium włączenia była choroba sercowo-naczyniowa. Stąd wykazana częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych w tak różnie zdefiniowanych populacjach jest inna i wprost przekłada się na możliwość osiągnięcia statycznie istotnych wyników. Między innymi w badaniu EMPA-REG częstość MACE w grupie placebo wyniosła 43,9 na 1000 pacjentolat, natomiast w badaniu DELCARE 24,2 zdarzeń na 1000 pacjentolat. Dla zgonów z przyczyn sercowo naczyniowych w grupie placebo uzyskano odpowiednio 20 (badanie EMPA-REG) i 7 (badanie DELCARE) zdarzeń na 1000 pacjentolat. Wskazuje to na populację znacznie mniej obciążoną schorzeniami sercowo-naczyniowych chorych z badania DECLARE w porównaniu do EMPA-REG i CANVAS i brak możliwości bezpośredniego odnoszenia wyników między poszczególnymi badaniami ze względu na dużą heterogeniczność populacji wynikającą z przyjętych kryteriów włączenia i wykluczenia. Jednakże populacja chorych z badania DECLARE właściwie odzwierciedla populację z praktyki klinicznej, która jest bardziej zróżnicowana, niż wyselekcjonowani chorzy z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (patrz niżej).

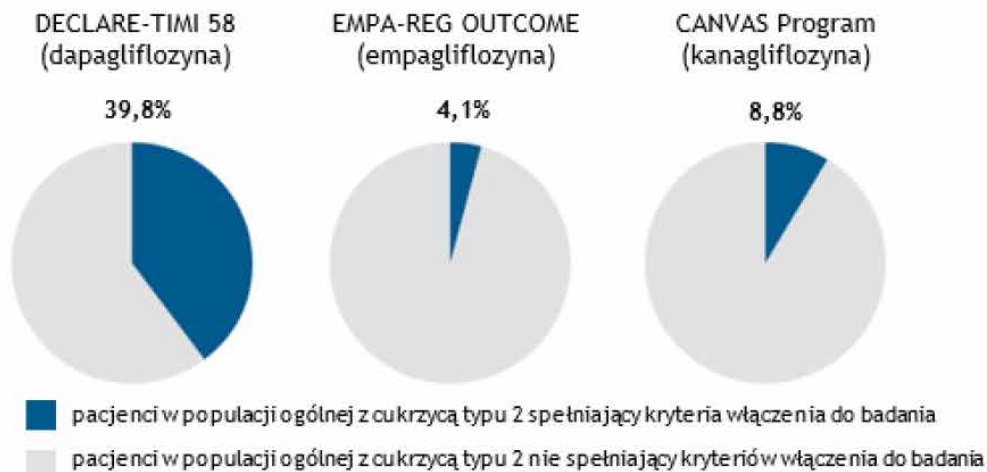
Ryc. 58. Różnice w populacjach między badaniami DECLARE, EMPA-REG i CANVAS - odsetek chorych z potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową.



eCVD - rozpoznana choroba układu krążenia (ang. *established cardiovascular disease*); MRF - wiele czynników ryzyka (ang. *multiple risk factor*); MACE - poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe; S-N - sercowo-naczyniowe.

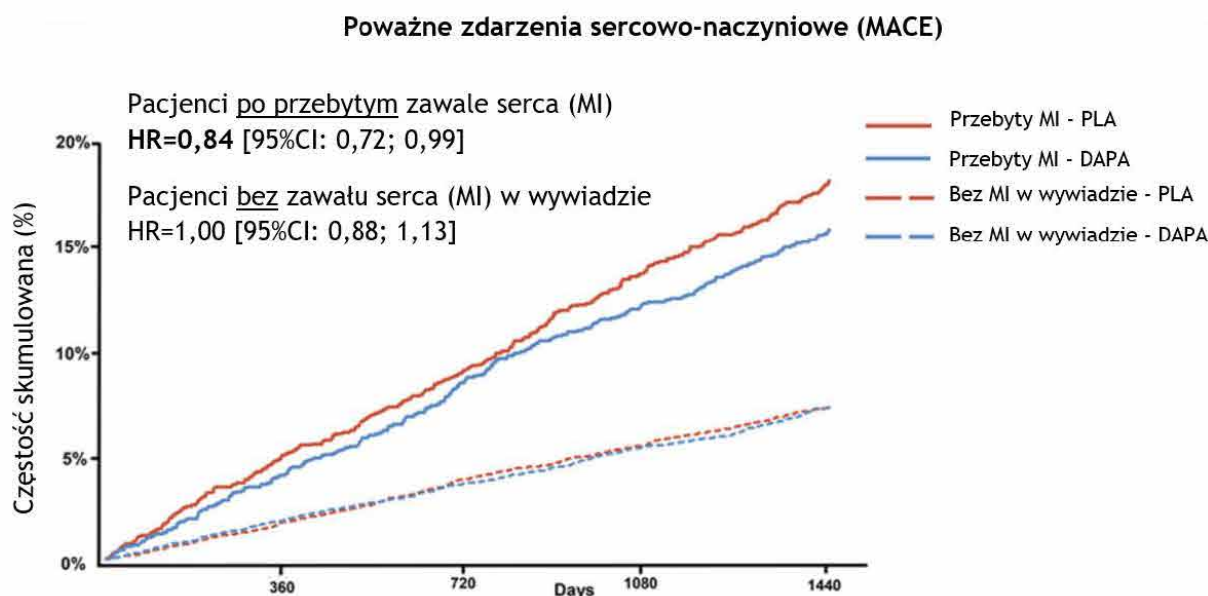
Kryteria włączenia do badanie DECLARE-TIMI 58, wśród innych podanych badań dla leków z tej klasy, dają przekrojowy obraz populacji chorych, która jest najbliższa realnej populacji chorych z cukrzycą typu 2 (np. tylko 4,1% chorych z rzeczywistej populacji chorych z cukrzycą typu 2 spełniło kryteria włączenia do badania EMPA-REG OUTCOME w porównaniu z 39,8% z badania DECLARE-TIMI 58 trial)<sup>2</sup>. Stąd badanie dla dapagliflozyny daje najlepsze podstawy do uogólniania wyników z próby klinicznej na warunki praktyki klinicznej.

Ryc. 59. Reprezentatywność populacji w badaniach DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozyna), EMPA-REG (empagliflozyna) i CANVAS (kanagliflozyna) w populacji ogólnej z cukrzycą typu 2.



W przypadku zawężenia populacji z badania DECLARE-TIMI 58 trial do chorych po wyłącznie po zawale serca oraz próbując zestawiać wyniki z wyniki dla pozostałych leków z tej grupy, wartości HR dla MACE są zbliżone i jednoznacznie wskazują na efekty klasy. W subpopulacji po zawale serca obserwowano redukcję ryzyka MACE dzięki stosowaniu DAPA o 16% (HR=0,84 [95% CI 0,72; 0,99]).<sup>59</sup>

Ryc. 60. Częstość poważnych zdarzeń niepożądaney w subpopulacji chorych po przebyłym zawale serca<sup>3</sup>.



Co więcej, korzyści ze stosowania dapagliflozyny wykazano również **w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej** w populacji chorych z cukrzycą typu 2, którzy spełnili główne kryteria włączenia DECLARE-TIMI 58 (wiek  $\geq 40$  lat i stwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub obecność wielu czynników ryzyka). Na podstawie badania Norhammer 2019 (danych z krajowych rejestrów szwedzkich) 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,**
- **niższe o 21% ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca,**
- **niższe o 25% ryzyko zgonów z przyczyn CV,**
- **niższe o 37% ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny.**

Poza korzystnym wpływem dapagliflozyny na twarde punkty końcowe (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca, wyniki nerkowe), jak również poziom HbA<sub>1c</sub> i masę ciała oraz ciśnienie tętnicze należy podkreślić, iż dapagliflozyna podawana jest doustnie.

Należy również podkreślić korzyści kardiologiczne dapagliflozyny u chorych z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową (badanie DAPA-HF) lub utrzymaną frakcją wyrzutową (badanie DELIVER). Dostępne doniesienia kliniczne jednoznacznie wskazują na ogromną korzyść ze stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca niezależnie od współwystępowania cukrzycy. W dużych randomizowanych badaniach klinicznych, na twardej punkty końcowych wykazano korzyści, które pozycjonują terapię tym lekiem w kategorii leku kardiologicznego:

- w badaniu DAPA-HF<sup>60,61</sup>

- redukcja liczby hospitalizacji HF o 30% [HR=0,70 (95% CI: 0,59-0,83)], co wprost przekłada się na oszczędności dla płatnika w związku ze zmniejszoną liczbą hospitalizacji;
- redukcja ryzyka pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego (pierwszy epizod pogorszenia się niewydolności serca, tj. hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca wymagającej leczenia dożylnego, lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) o 26%: HR=0,74 (95%CI: 0,65 - 0,85);
- **redukcja zgonów z nieleżenie od przyczyny o 17%: HR=0,83 (95%CI: 0,71 - 0,97);**
- **redukcja zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych o 18%: HR=0,82 (95%CI: 0,69 - 0,98);**
- **poprawa jakości życia** ocenianą w specyficznej dla choroby skali *the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) - poprawa jakości życia była istotna statystycznie i klinicznie ( $\geq 5$  punktów), a pogorszenie występowało istotnie statystycznie częściej w grupie placebo;
- częstość zdarzeń niepożądanych związanych ze zmniejszeniem objętości, zaburzeniami czynności nerek i hipoglikemią nie różniła się w grupie leczonej dapagliflozyną a placebo;
- ponadto analiza skuteczności w subpopulacjach chorych z lub bez współistniejącą cukrzycy typu 2 wykazała, że dapagliflozyna **była tak samo skuteczna u 55% chorych bez cukrzycy typu 2 jak u osób z cukrzycą** – stosowanie dapagliflozyny u chorych z HFrEF z współistniejącą cukrzycą związane było z mniejszym o 25% ryzykiem wystąpienia pogorszenia niewydolności serca lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej w porównaniu do placebo (HR=0,75 [95%CI: 0,63; 0,90]), natomiast u chorych bez cukrzycy typu 2 - z ryzykiem mniejszym o 27% (HR=0,73 [95%CI: 0,60; 0,88]);

- w badaniu DELIVER

- 23% zmniejszenie w grupie dapagliflozyny ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HR=0,77 [95%CI: 0,67; 0,89],  $p<0,05$ );
- 21% zmniejszenie w grupie dapagliflozyny ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako wystąpienie hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub pilnej wizyty z powodu niewydolności serca (HR=0,79 [95%CI: 0,69; 0,91],  $p<0,001$ );

- 18% zmniejszenie w grupie dapagliflozyny ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako wystąpienie pierwszego epizodu pogorszenia się niewydolności serca (hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca wymagająca leczenia dożylnego) lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR=0,82 [95%CI: 0,73; 0,92], p<0,001);
- w całym okresie trwania badania stosowanie dapagliflozyny związane było z istotnie statystycznie mniejszym spadkiem eGFR (MD=0,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [95%CI: 0,1; 0,9], p=0,01).
- **poprawa jakości życia** ocenianą w specyficznej dla choroby skali *the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) - w odniesieniu do objawów niewydolności serca;
- częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu nie różniła się w grupie leczonej dapagliflozyną a placebo;
- ponadto **wykazano redukcję ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego w grupie dapagliflozyny o 17% u chorych z współistniejącą cukrzycą typu 2 (HR=0,83 [95%CI: 0,70; 0,97]) oraz o 19% u chorych bez współistniejącej cukrzycy typu 2 (HR=0,81 [95%CI: 0,68; 0,96]).**

Dapagliflozyna (jako przedstawiciel grupy inhibitorów SGLT2) jest aktualnie wskazywana w wytycznych krajowych (Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2023 r.<sup>4</sup>) jak i zagranicznych, w tym między innymi ADA<sup>5</sup>, ADA i EASD<sup>6,7,8,9</sup> oraz NICE z 2022 r.<sup>10</sup>, jako standard terapeutyczny u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym na każdym etapie leczenia cukrzycy.

Ponadto dapagliflozyna wykazała znaczące korzyści u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w badaniu DAPA-CKD (stosowanie dapagliflozyny związane było z istotnymi korzyściami klinicznymi – z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia twardych punktów końcowych, w tym z redukcją ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny, rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek, długoterminowej dializoterapii oraz redukcją ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca), co również znalazło odzwierciedlenie w najnowszych wytycznych.<sup>62</sup>

pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej wysokiej skuteczności, w tym w odniesieniu do twardych punktów końcowych, i dobrze rozpoznanym profilem bezpieczeństwa, nakierowanej na chorych z chorobami sercowo-naczyniowymi i o ugruntowanej pozycji w leczeniu cukrzycy typu 2 - rekomendowanej przez autorów wytycznych klinicznych (w tym Polskie Towarzystwo Diabetologiczne) i agencje oceny technologii medycznych oraz refundowanej w większości krajów Unii Europejskiej.

Należy również podkreślić udowodnione bezpośrednie korzyści kardiologiczne dapagliflozyny u chorych z niewydolnością serca (badanie DAPA-HF i badanie DELIVER) oraz nefrologiczne (badanie DAPA-CKD). Doniesienia kliniczne jednoznacznie wskazują na ogromną korzyść ze stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca i przewlekłą chorobą nerek niezależnie od współwystępowania cukrzycy. W dużych randomizowanych badaniach klinicznych ], na twardych punktach końcowych wykazano korzyści, które pozycjonują terapię dapagliflozyną również w kategorii leku kardiologicznego i nefrologicznego.

Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej wysokiej skuteczności, w tym w odniesieniu do twardych punktów końcowych, i dobrze rozpoznanym profilem bezpieczeństwa, skierowanej do szerokiej populacji chorych z chorobami sercowo-naczyniowymi. Dapagliflozyna ma już ugruntowaną pozycję w leczeniu cukrzycy typu 2 - jest rekomendowana przez autorów wytycznych klinicznych (w tym Polskie Towarzystwo Diabetologiczne), agencje oceny technologii medycznych i jest refundowana w większości krajów Unii Europejskiej. Potwierdzone badaniem DECLARE-TIMI 58 dodatkowe korzyści kardiologiczne, tylko wzmacniają wartość kliniczną leku.

Dostęp do terapii dapagliflozyną będzie stanowić opcję istotną i oczekiwaną przez chorych, którzy aktualnie nie mają dostępu do nowoczesnego leczenia w związku z zawężonym wskazaniem refundacyjnym. Umożliwi lekarzom indywidualizację i intensyfikację u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, co jest zgodne z najnowszymi zaleceniami klinicznymi.

## 12 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 21 lipca 2021 r. zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu, na podstawie których było możliwe przeprowadzenie ilościowego porównania dapagliflozyny z placebo jako terapii dodanych do leczenia standardowego chorych z cukrzycą, tj. badanie DECLARE-TIMI 58, oraz 1 badanie obserwacyjne pozwalające na ocenę skuteczności dapagliflozyny w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, tj. badanie Norhammar 2019. Nie odnaleziono opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny z placebo (jako terapii dodanych do leczenia standardowego) u chorych z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową w oparciu o międzynarodowe, wielośrodkowe randomizowane badanie DECLARE-TIMI 58 przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby w grupie 17 160 pacjentów

### Skuteczność (DAPA vs PLA):

- Występowanie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca (pierwszorzędowy złożony punkt końcowy) raportowano istotnie statystycznie rzadziej w ramieniu DAPA niż PLA (OR=0,83 [95%CI: 0,73; 0,95], p=0,007, RD=-0,01 [95% CI: -0,02; -0,003], p=0,007, NNT<sub>4,2 roku</sub>=109 [95%CI: 63; 398]; HR=0,83 [95%CI: 0,73; 0,95], p=0,005). Co więcej, korzyści ze stosowania dapagliflozyny w odniesieniu do zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca były podobne w różnych podgrupach.
- Występowanie poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny; pierwszorzędowy złożony punkt końcowy) raportowano ze zbliżoną częstością w ramieniu DAPA i PLA (OR=0,94 [95%CI: 0,84; 1,04], p=na, RD=-0,01 [95% CI: -0,01; 0,003], p=na, NNT<sub>4,2 roku</sub>=na; HR=0,93 [95%CI: 0,84; 1,03], p=0,17 - wynik dla hipotezy *superiority*; w przypadku MACE będącego przedmiotem oceny bezpieczeństwa również dapagliflozyna nie była gorsza od placebo - górna granica 95% CI <1,3, p <0,001 dla hipotezy *noninferiority*).
- Występowanie zarówno złożonego „nerkowego” punktu końcowego zdefiniowanego jako ≥40% zmniejszenie EGFR do <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych jak i złożonego „nerkowego” punktu końcowego zdefiniowanego jako ≥40% zmniejszenie EGFR do <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek raportowano istotnie statystycznie rzadziej w ramieniu DAPA niż PLA (odpowiednio: OR=0,76 [95%CI: 0,66; 0,87], p=0,0001, RD=-0,01 [95% CI: -0,02; -0,01], p=0,0001, NNT<sub>4,2 roku</sub>=78 [95%CI: 52; 158]; HR=0,76 [95%CI: 0,67; 0,87], p=0,005 oraz OR=0,53 [95%CI: 0,42; 0,65], p<0,00001, RD=-0,01 [95% CI: -0,02; -0,01], p<0,00001, NNT<sub>4,2 roku</sub>=78 [95%CI: 58; 116]; HR=0,53 [95%CI: 0,43; 0,66], p=brak danych).
- Występowanie zgonu niezależnie od przyczyny raportowano ze zbliżoną częstością w ramieniu DAPA i PLA (OR=0,92 [95%CI: 0,82; 1,04], p=ns, RD=-0,005 [95% CI: -0,01; 0,003], p=ns, NNT<sub>4,2 roku</sub>=na; HR=0,93 [95%CI: 0,82; 1,04], p=ns).



- Występowanie hospitalizacji z powodu niewydolności serca raportowano istotnie statystycznie rzadziej w ramieniu DAPA niż PLA (OR=0,73 [95%CI: 0,61; 0,88], p=0,0008, RD=-0,01 [95% CI: -0,01; -0,004], p=0,0007, NNT<sub>4,2 roku</sub>=116 [95%CI: 74; 277]; HR=0,73 [95%CI: 0,61; 0,88], p=brak danych).
- Występowanie zawału mięśnia sercowego raportowano ze zbliżoną częstością w ramieniu DAPA i PLA (OR=0,89 [95%CI: 0,77; 1,02], p=0,09, RD=-0,01 [95% CI: -0,01; 0,001], p=0,09, NNT<sub>4,2 roku</sub>=na; HR=0,89 [95%CI: 0,77; 1,01], p=ns).
- Występowanie udaru niedokrwienego raportowano ze zbliżoną częstością w ramieniu DAPA i PLA (OR=1,02 [95%CI: 0,85; 1,22], p=ns, RD=0,0005 [95% CI: -0,004; 0,01], p= ns, NNT<sub>4,2 roku</sub>=na; HR=1,01 [95%CI: 0,84; 1,21], p=ns).
- Występowanie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych raportowano ze zbliżoną częstością w ramieniu DAPA i PLA (OR=0,98 [95%CI: 0,82; 1,18], p=ns, RD=-0,0005 [95% CI: -0,01; 0,005], p=ns, NNT<sub>4,2 roku</sub>=na; HR=0,98 [95%CI: 0,82; 1,17], p=ns).
- Występowanie zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe raportowano ze zbliżoną częstością w ramieniu DAPA i PLA (OR=0,88 [95%CI: 0,73; 1,07], p=ns, RD=-0,003 [95% CI: -0,01; 0,002], p=ns, NNT<sub>4,2 roku</sub>=na; HR=0,88 [95%CI: 0,73; 1,06], p=ns).
- Stosowanie dapagliflozyny było związane z mniejszym poziomem HbA<sub>1c</sub> po 48 mies. (MD=-0,24% [95%CI: -0,25; -0,23], p<0,00001) oraz z mniejszym średnim poziomem HbA<sub>1c</sub> przez cały okres badania (MD<sub>MNK</sub>=0,42 [95%CI: 0,40; 0,45]).
- Stosowanie dapagliflozyny było związane z mniejszą masą ciała po 48 mies. (MD=-1,93 kg [95%CI: -1,93; -1,93], p<0,00001) oraz z mniejszymi średnimi wartościami masy ciała przez cały okres badania (MD<sub>MNK</sub>=1,8 kg [95%CI: 1,7; 2,0]).
- Stosowanie dapagliflozyny było związane z mniejszym skurczowym ciśnieniem tętniczym po 48 mies. (MD=2,38 mmHg [95%CI: -2,39; -2,37], p<0,00001) oraz z mniejszymi średnimi wartościami skurczowego ciśnienia tętniczego przez cały okres badania (MD<sub>MNK</sub>=2,7 mmHg [95%CI: 2,4; 3,0]).
- Stosowanie dapagliflozyny było związane z mniejszym rozkurczowym ciśnieniem tętniczym po 48 mies. (MD=-0,44 mmHg [95%CI: -0,45; -0,43], p<0,00001) oraz z mniejszymi średnimi wartościami rozkurczowego ciśnienia tętniczego przez cały okres badania (MD<sub>MNK</sub>=0,7 mmHg [95%CI: 0,6; 0,9]).

#### Bezpieczeństwo (DAPA vs PLA):

- Występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowano istotnie statystycznie rzadziej w ramieniu DAPA niż PLA (OR=0,91 [95%CI: 0,86; 0,97], p=0,005, RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,01], p=0,005, NNH<sub>4,2 roku</sub>=na).
- Występowanie zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia raportowano istotnie statystycznie częściej w ramieniu DAPA niż PLA (OR=1,18 [95%CI: 1,06; 1,33], p=0,004, RD=0,01 [95%CI: 0,004; 0,02], p=0,004, NNH<sub>4,2 roku</sub>=85 [95%CI: 50; 259]).
- Występowanie zdarzeń ciężkiej hipoglikemii, ostrego uszkodzenia nerek i raka pęcherza raportowano istotnie statystycznie rzadziej w ramieniu DAPA niż PLA (odpowiednio: OR=0,70 [0,50; 0,98], p=0,04, RD=-0,003 [-0,01; -0,002], p=0,03, NNH<sub>4,2 roku</sub>=na, OR=0,71 [0,56; 0,89], p=0,004, RD=-0,01 [-0,01; -0,002], p=0,004, NNH<sub>4,2 roku</sub>=na oraz OR=0,58 [0,36; 0,93], p=0,03, RD=-0,002 [-0,004; -0,0003], p=0,02, NNH<sub>4,2 roku</sub>=na).

- Występowanie cukrzycowej kwasicy ketonowej i infekcji narządów płciowych raportowano istotnie statystycznie częściej w ramieniu DAPA niż PLA (odpowiednio: OR=2,25 [95%CI: 1,14; 4,45], p=0,02, RD=0,002 [95%CI: 0,0003; 0,003], p=0,02, NNH<sub>4,2 roku</sub>=571 [95%CI: 314; 3099] oraz OR=8,51 [95%CI: 4,26; 16,99], p<0,00001, RD=0,01 [95%CI: 0,01; 0,01], p<0,00001, NNH<sub>4,2 roku</sub>=127 [95%CI: 100; 174]).
- Z najważniejszych zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu ze zbliżoną częstością w ramieniu DAPA i PLA występowały: amputacja, złamanie, objawy hipowolemii, infekcje dróg moczowych, nowotwory, rak piersi, nadwrażliwość i zdarzenie wątrobowe.
- Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące z częstością ≥ 2% w którymkolwiek ramieniu badania, tj. niestabilna dławica piersiowa, ostry zawał mięśnia sercowego i zapalenie płuc raportowano ze zbliżoną częstością w ramieniu DAPA i PLA.

Ocena efektywności praktycznej dapagliflozyny w porównaniu do innych leków przeciwcukrzycowych u chorych z cukrzycą typu 2, którzy spełnili główne kryteria włączenia DECLARE-TIMI 58 (wiek ≥40 lat i stwierdzona choroba CV lub obecność wielu czynników ryzyka) w oparciu o obserwacyjne kohortowe badanie Norhammer 2019 przeprowadzone w grupie 28 408 pacjentów szwedzkich

Na podstawie danych z rejestrów szwedzkiego 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).

## 13 Wnioski

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych (randomizowanego badania DECLARE-TIMI 58), dapagliflozyna w dodaniu do leczenia hipoglikemizującego w porównaniu z placebo w dodaniu do leczenia hipoglikemizującego u pacjentów z cukrzycą typu 2 z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową **zmniejsza o 17% ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz o 27% ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca**. Stosowanie dapagliflozyny związane było również z **istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia złożonych „nerkowych” punktów końcowych (o 24% w przypadku punktu końcowego zdefiniowanego jako  $\geq 40\%$  zmniejszenie EGFR do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych i o 47% w przypadku punktu końcowego zdefiniowanego jako  $\geq 40\%$  zmniejszenie EGFR do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek)**. Ponadto stosowanie dapagliflozyny w porównaniu z placebo przynosi korzyści w odniesieniu do redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub>, masy ciała i ciśnienia tętniczego (skurczowego i rozkurczowego). W badaniu DECLARE potwierdzony został znany profil bezpieczeństwa dapagliflozyny a zidentyfikowane w ramach niniejszego przeglądu systematycznego zdarzenia niepożądane związane z leczeniem za pomocą dapagliflozyny są spójne z Charakterystyką Produktu Leczniczego, co potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku uwzględniony w ChPL.

Co więcej, korzyści ze stosowania dapagliflozyny wykazano również w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji chorych z cukrzycą typu 2, którzy spełnili główne kryteria włączenia DECLARE-TIMI 58 (wiek  $\geq 40$  lat i stwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub obecność wielu czynników ryzyka). Zgodnie z wynikami badania Norhammer 2019 dapagliflozyna w porównaniu do innych leków przeciwcukrzycowych zmniejsza: o 21% ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, o 21% ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca, o 25% ryzyko zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz o 37% ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny.

Należy również podkreślić udowodnione bezpośrednio korzyści kardiologiczne dapagliflozyny u chorych z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową (badanie DAPA-HF) lub utrzymaną frakcją wyrzutową (badanie DELIVER). Doniesienia kliniczne jednoznacznie wskazuje na ogromną korzyść ze stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca niezależnie od współwystępowania cukrzycy. W dużych randomizowanych badaniach klinicznych DAPA-HF i DELIVER, na twardych punktach końcowych wykazano korzyści, które pozycjonują terapię dapagliflozyną również w kategorii leku kardiologicznego.

Tym samym dapagliflozyna ma potencjał zarówno leku diabetologicznego jak i kardiologicznego, co zostało potwierdzone w najnowszych wytycznych. Dapagliflozyna (jako przedstawiciel grupy inhibitorów SGLT2) jest aktualnie wskazywana w wytycznych krajowych (Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2023 r.<sup>4</sup>) jak i zagranicznych, w tym między innymi ADA<sup>5</sup>, ADA i EASD<sup>6,7,8,9</sup> oraz NICE z 2022 r.<sup>10</sup>, jako standard terapeutyczny u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym na każdym etapie leczenia cukrzycy.

Ponadto, dapagliflozyna wykazała znaczące korzyści u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w badaniu DAPA-CKD, co również znalazło odzwierciedlenie w najnowszych wytycznych.<sup>62</sup>

Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej wysokiej skuteczności, w tym w odniesieniu do twardych punktów końcowych, i dobrze rozpoznanym profilu bezpieczeństwa, skierowanej do szerokiej populacji chorych z chorobami sercowo-naczyniowymi. Dapagliflozyna ma już ugruntowaną pozycję w leczeniu cukrzycy typu 2 - jest rekomendowana przez autorów wytycznych klinicznych (w tym Polskie Towarzystwo Diabetologiczne), agencje oceny technologii medycznych i jest refundowana w większości krajów Unii Europejskiej. Potwierdzone badaniem DECLARE-TIMI 58 dodatkowe korzyści kardiologiczne, tylko wzmacniają wartość kliniczną leku.

Dostęp do terapii dapagliflozyną będzie stanowić opcję istotną i oczekiwaną przez chorych, którzy aktualnie nie mają dostępu do nowoczesnego leczenia w związku z zawężonym wskazaniem refundacyjnym. Umożliwi lekarzom indywidualizację i intensyfikację u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, co jest zgodne z najnowszymi zaleceniami klinicznymi.

## **14 Aneks**

### **14.1 Preparaty refundowane w cukrzycy**

Tab. 36. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w cukrzycy.<sup>26</sup>

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny (inhibitory SGLT-2)									
Dapagliflozinum	Forxiga, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990975884	153,90	161,60	178,14	178,14	30%	53,44
Canagliflozinum	Invokana, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	05909991096106	156,60	164,43	180,97	178,14	30%	56,27
Empagliflozinum	Jardiance, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909991138509	146,99	154,34	170,38	166,26	30%	54,00
252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1									
Dulaglutidum	Trulicity, roztwór do wstrzykiwań, 0.75 mg	2 wstrzykiwacze po 0,5 ml	05909991219130	169,02	177,47	194,41	194,41	30%	58,32
Dulaglutidum	Trulicity, roztwór do wstrzykiwań, 1.5 mg	2 wstrzykiwacze po 0,5 ml	05909991219161	169,02	177,47	194,41	194,41	30%	58,32
Dulaglutidum	Trulicity, roztwór do wstrzykiwań, 3 mg	2 wstrzykiwacze po 0,5 ml	08594012697638	169,02	177,47	194,41	194,41	30%	58,32
Dulaglutidum	Trulicity, roztwór do wstrzykiwań, 4.5 mg	2 wstrzykiwacze po 0,5 ml	08594012697645	169,02	177,47	194,41	194,41	30%	58,32
Semaglutidum	Ozempic, roztwór do wstrzykiwań, 0.25 mg	1 wstrzykiwacz po 1,5 ml	05909991389901	359,10	377,06	398,43	388,82	30%	126,26
Semaglutidum	Ozempic, roztwór do wstrzykiwań, 0.5 mg	1 wstrzykiwacz po 1,5 ml	05909991389918	359,10	377,06	398,43	388,82	30%	126,26
Semaglutidum	Ozempic, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg	1 wstrzykiwacz po 3 ml	05909991389956	359,10	377,06	398,43	388,82	30%	126,26
Insulinum glarginum + Lixisenatidum	Suliqua, roztwór do wstrzykiwań, 100+33 j/ml+mcg/ml	3 wstrzykiwacze po 3 ml	05909991315948	275,72	289,51	310,87	310,87	30%	93,26
Insulinum glarginum + Lixisenatidum	Suliqua, roztwór do wstrzykiwań, 100+50 j/ml+mcg/ml	3 wstrzykiwacze po 3 ml	05909991315924	360,72	378,76	400,13	388,82	30%	127,96

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcz- niobiorcy
14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich									
Insulinum aspartum	Fiasp, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	1 fiol. a 10 ml	05909991378059	66,42	69,74	79,79	63,92	ryczałt	19,07
Insulinum aspartum	Fiasp, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991306298	110,92	116,47	129,13	95,88	ryczałt	37,25
Insulinum aspartum	Insulin aspart Sanofi, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	10 wstrzykiwaczy 3 ml SoloStar	05909991429171	173,26	181,92	198,58	191,76	ryczałt	14,82
Insulinum aspartum	NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	05909990879915	114,48	120,20	132,86	95,88	ryczałt	40,98
Insulinum aspartum	NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3ml	05909990614981	114,48	120,20	132,86	95,88	ryczałt	40,98
Insulinum aspartum	NovoRapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991369668	66,42	69,74	79,79	63,92	ryczałt	19,07
Insulinum aspartum	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	05909990451814	111,13	116,69	129,35	95,88	ryczałt	37,47
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiol.po 10 ml	05909990008483	70,20	73,71	83,76	63,92	ryczałt	23,04
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990008575	107,46	112,83	125,49	95,88	ryczałt	33,61
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrz. SoloStar po 3 ml	05909990617197	108,00	113,40	126,06	95,88	ryczałt	34,18
Insulinum humanum	Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990237920	78,47	82,39	95,05	95,05	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909990958566	158,54	166,47	183,13	183,13	ryczałt	8,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcze- niobiorcy
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990853113	82,16	86,27	98,93	95,88	ryczałt	7,05
Insulinum humanum	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909990958573	158,54	166,47	183,13	183,13	ryczałt	8,00
Insulinum humanum	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990853311	82,16	86,27	98,93	95,88	ryczałt	7,05
Insulinum humanum	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909990958580	158,54	166,47	183,13	183,13	ryczałt	8,00
Insulinum humanum	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990853519	85,57	89,85	102,51	95,88	ryczałt	10,63
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909990958597	158,54	166,47	183,13	183,13	ryczałt	8,00
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990852413	85,57	89,85	102,51	95,88	ryczałt	10,63
Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909990958603	158,54	166,47	183,13	183,13	ryczałt	8,00
Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990852116	85,57	89,85	102,51	95,88	ryczałt	10,63
Insulinum humanum	Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990246014	82,26	86,37	99,03	95,88	ryczałt	7,15
Insulinum humanum	Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990246717	82,26	86,37	99,03	95,88	ryczałt	7,15



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcze- niobiorcy
Insulinum humanum	Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990247011	82,26	86,37	99,03	95,88	ryczałt	7,15
Insulinum humanum	Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990348923	78,47	82,39	95,05	95,05	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990672448	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990672585	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990672363	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990238323	78,47	82,39	95,05	95,05	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990348121	78,47	82,39	95,05	95,05	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Polhumin Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991022921	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991023027	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991023126	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991023324	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcz- niobiorcy
Insulinum humanum	Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909991022525	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909991022822	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00
Insulinum lisprum	Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990692422	114,70	120,44	133,10	95,88	ryczałt	41,22
Insulinum lisprum	Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990455010	115,35	121,12	133,78	95,88	ryczałt	41,90
Insulinum lisprum	Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990455614	115,35	121,12	133,78	95,88	ryczałt	41,90
Insulinum lisprum	Insulin Lispro Sanofi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j./ml	10 wstrz. 3 ml SoloStar	05909991333553	173,03	181,68	198,34	191,76	ryczałt	14,58
Insulinum lisprum	Liprolog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkt.po 3 ml	05909990005536	170,00	178,50	195,16	191,76	ryczałt	11,40
Insulinum lisprum	Liprolog Junior KwikPen, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	5 wstrzyk. po 3 ml	05907677973123	84,24	88,45	101,11	95,88	ryczałt	9,23
Insulinum lisprum	Liprolog KwikPen, roztwór do wstrz., 200 j.m./ml	5 wstrzyk. po 3 ml	05999885490165	170,00	178,50	195,16	191,76	ryczałt	11,40
14.3. Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny									
Insulinum degludecum	Tresiba, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	10 wkt.po 3 ml	05712249124441	359,64	377,62	397,28	305,94	30%	183,12

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcze- niobiorcy
Insulinum degludecum + Insulinum aspartum	Ryzodeg, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml Penfill	05909991371562	148,77	156,21	171,87	152,97	30%	64,79
Insulinum detemirum	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml (Penfill)	05909990005741	181,44	190,51	206,17	152,97	30%	99,09
Insulinum glarginum	Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909991201982	272,65	286,28	305,94	305,94	30%	91,78
Insulinum glarginum	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3 ml	05909990895717	169,56	178,04	193,70	152,97	30%	86,62
Insulinum glarginum	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990617555	169,56	178,04	193,70	152,97	30%	86,62
Insulinum glarginum	Toujeo, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j/ml	10 wstrzykiwaczy SoloStar po 1,5 ml	05909991231538	481,14	505,20	528,44	458,91	30%	207,20
15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina									
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990765423	5,40	5,67	7,93	7,36	ryczałt	3,77
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909990765430	9,40	9,87	13,71	13,71	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05903792661600	13,12	13,78	18,79	18,79	ryczałt	4,80
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990765379	2,59	2,72	3,89	3,68	ryczałt	3,41

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadce- niobiorcy
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909990765386	4,70	4,94	7,20	7,20	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	05903792661563	6,57	6,90	10,03	10,03	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990765393	4,32	4,54	6,53	6,26	ryczałt	3,47
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909990765409	8,10	8,51	12,00	12,00	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	05903792661587	11,16	11,72	16,21	16,21	ryczałt	4,08
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991395322	13,28	13,94	16,20	7,36	ryczałt	12,04
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991395339	26,57	27,90	31,74	14,72	ryczałt	20,22
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	05909991395278	24,30	25,52	29,36	14,72	ryczałt	17,84
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991395247	7,39	7,76	8,94	3,68	ryczałt	8,46
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991395254	13,99	14,69	16,95	7,36	ryczałt	12,79
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	05909991395261	18,36	19,28	22,41	11,04	ryczałt	14,57

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadce- niobiorcy
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedt. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991395285	10,53	11,06	12,81	5,52	ryczałt	10,49
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedt. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991395292	19,49	20,46	23,59	11,04	ryczałt	15,75
Metformini hydrochloridum	Diabufor XR, tabl. o przedt. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991454722	15,79	16,58	20,42	14,72	ryczałt	8,90
Metformini hydrochloridum	Diabufor XR, tabl. o przedt. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991454654	7,89	8,28	10,54	7,36	ryczałt	6,38
Metformini hydrochloridum	Diabufor XR, tabl. o przedt. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991454708	11,85	12,44	15,57	11,04	ryczałt	7,73
Metformini hydrochloridum	Etform, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05909991352417	22,68	23,81	29,82	29,44	ryczałt	6,78
Metformini hydrochloridum	Etform, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909991352400	12,31	12,93	16,77	14,72	ryczałt	5,25
Metformini hydrochloridum	Etform 500, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990698141	7,58	7,96	10,22	7,36	ryczałt	6,06
Metformini hydrochloridum	Etform 500, tabl. powł., 500 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990698172	11,37	11,94	15,07	11,04	ryczałt	7,23
Metformini hydrochloridum	Etform 850, tabl. powł., 850 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990698257	10,47	10,99	14,48	12,51	ryczałt	5,17
Metformini hydrochloridum	Etform 850, tabl. powł., 850 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990698271	15,70	16,49	20,98	18,77	ryczałt	6,29

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaiczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadce- niobiorcy
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	120 szt.	07613421049331	38,70	40,64	46,65	29,44	ryczałt	23,61
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	07613421049317	9,68	10,16	12,42	7,36	ryczałt	8,26
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	07613421049324	19,34	20,31	24,15	14,72	ryczałt	12,63
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	07613421049270	19,34	20,31	24,15	14,72	ryczałt	12,63
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	07613421049256	4,84	5,08	6,25	3,68	ryczałt	5,77
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	07613421049263	9,68	10,16	12,42	7,36	ryczałt	8,26
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	120 szt.	07613421049300	29,02	30,47	35,48	22,08	ryczałt	18,20
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	07613421049287	7,25	7,61	9,36	5,52	ryczałt	7,04
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	07613421049294	14,52	15,25	18,38	11,04	ryczałt	10,54
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05903060614444	22,31	23,43	29,44	29,44	ryczałt	6,40
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990078974	5,65	5,93	8,19	7,36	ryczałt	4,03

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadce- niobiorcy
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909990078981	11,86	12,45	16,29	14,72	ryczałt	4,77
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05909990078998	17,14	18,00	23,01	22,08	ryczałt	5,73
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05903060614406	11,16	11,72	15,56	14,72	ryczałt	4,04
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990078943	3,21	3,37	4,54	3,68	ryczałt	4,06
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909990078950	6,40	6,72	8,98	7,36	ryczałt	4,82
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	05909990078967	8,56	8,99	12,12	11,04	ryczałt	4,28
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	120 szt.	05903060614420	18,96	19,91	25,40	25,02	ryczałt	5,82
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990079001	4,74	4,98	6,97	6,26	ryczałt	3,91
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909990079025	9,49	9,96	13,45	12,51	ryczałt	4,14
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	05909990079032	14,58	15,31	19,80	18,77	ryczałt	5,11
Metformini hydrochloridum	Glucophage, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909990789306	9,50	9,98	13,47	12,51	ryczałt	4,16

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaiczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcze- niobiorcy
Metformini hydrochloridum	Glucophage 1000 mg, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990717248	5,67	5,95	8,21	7,36	ryczałt	4,05
Metformini hydrochloridum	Glucophage 500 mg, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990789276	3,99	4,19	5,36	3,68	ryczałt	4,88
Metformini hydrochloridum	Glucophage 850 mg, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990789290	5,51	5,79	7,78	6,26	ryczałt	4,72
Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909990864461	31,04	32,59	36,43	14,72	ryczałt	24,91
Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990624751	7,40	7,77	8,94	3,68	ryczałt	8,46
Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	05909990624768	15,52	16,30	18,56	7,36	ryczałt	14,40
Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909990213429	11,10	11,66	13,41	5,52	ryczałt	11,09
Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909990213436	23,27	24,43	27,56	11,04	ryczałt	19,72
Metformini hydrochloridum	Metcrean, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909991415372	9,40	9,87	13,71	13,71	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Metcrean, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909991415303	2,34	2,46	3,63	3,63	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Metcrean, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909991415310	4,70	4,94	7,20	7,20	ryczałt	3,20



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadce- niobiorcy
Metformini hydrochloridum	Metcrean, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	05909991415327	7,04	7,39	10,52	10,52	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Metcrean, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909991415334	3,99	4,19	6,18	6,18	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Metcrean, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909991415341	7,97	8,37	11,86	11,86	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Metcrean, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	05909991415358	11,96	12,56	17,05	17,05	ryczałt	4,08
Metformini hydrochloridum	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991415624	4,94	5,19	6,36	3,68	ryczałt	5,88
Metformini hydrochloridum	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991415631	9,87	10,36	12,62	7,36	ryczałt	8,46
Metformini hydrochloridum	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	05909991415648	14,81	15,55	18,68	11,04	ryczałt	10,84
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05909991425845	20,52	21,55	27,56	27,56	ryczałt	6,40
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05909991252069	21,60	22,68	28,69	28,69	ryczałt	6,40
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990053056	5,71	6,00	8,26	7,36	ryczałt	4,10
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909991425821	10,26	10,77	14,61	14,61	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detałiczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadce- niobiorcy
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909990933181	11,18	11,74	15,58	14,72	ryczałt	4,06
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05909991425838	15,39	16,16	21,17	21,17	ryczałt	4,80
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05909990933198	16,84	17,68	22,69	22,08	ryczałt	5,41
Metformini hydrochloridum	Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	05909990126316	3,79	3,98	5,16	3,68	ryczałt	4,68
Metformini hydrochloridum	Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	05909990935253	7,58	7,96	10,22	7,36	ryczałt	6,06
Metformini hydrochloridum	Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	05909990450718	5,28	5,54	7,53	6,26	ryczałt	4,47
Metformini hydrochloridum	Metformax 850, tabl., 850 mg	60 szt.	05909990935260	10,47	10,99	14,48	12,51	ryczałt	5,17
Metformini hydrochloridum	Metformax 850, tabl., 850 mg	90 szt.	05909990935277	15,70	16,49	20,98	18,77	ryczałt	6,29
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 1000, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991404918	11,66	12,24	14,50	7,36	ryczałt	10,34
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 1000, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991404925	23,22	24,38	28,22	14,72	ryczałt	16,70
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909990652112	7,56	7,94	9,11	3,68	ryczałt	8,63

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaiczna	Wysokość limitu finanso wania	Poziom odpła tności	Wysokość dopłaty świadce niobiorcy
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909990933167	15,24	16,00	18,25	7,36	ryczałt	14,09
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	05909990933174	22,86	24,00	27,13	11,04	ryczałt	19,29
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 750, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991404895	9,02	9,47	11,22	5,52	ryczałt	8,90
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 750, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991404901	18,04	18,94	22,07	11,04	ryczałt	14,23
Metformini hydrochloridum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990705894	4,37	4,59	6,85	6,85	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990705474	2,34	2,46	3,63	3,63	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990705726	3,72	3,91	5,90	5,90	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Ranmet XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991196110	15,79	16,58	20,42	14,72	ryczałt	8,90
Metformini hydrochloridum	Ranmet XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991195977	7,89	8,28	10,54	7,36	ryczałt	6,38
Metformini hydrochloridum	Ranmet XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991196042	11,85	12,44	15,57	11,04	ryczałt	7,73
Metformini hydrochloridum	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05909990221028	22,36	23,48	29,49	29,44	ryczałt	6,45

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadce- niobiorcy
Metformini hydrochloridum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	05909990220984	5,59	5,87	8,14	7,36	ryczałt	3,98
Metformini hydrochloridum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	05909990220991	11,18	11,74	15,58	14,72	ryczałt	4,06
Metformini hydrochloridum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	90 szt.	05909990221004	16,77	17,61	22,62	22,08	ryczałt	5,34
Metformini hydrochloridum	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	05909990457236	11,19	11,75	15,59	14,72	ryczałt	4,07
Metformini hydrochloridum	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	05909990457212	3,19	3,35	4,52	3,68	ryczałt	4,04
Metformini hydrochloridum	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	60 szt.	05909990457229	5,59	5,87	8,14	7,36	ryczałt	3,98
Metformini hydrochloridum	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	90 szt.	04013054024331	8,39	8,81	11,94	11,04	ryczałt	4,10
Metformini hydrochloridum	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	120 szt.	05909990457335	19,07	20,02	25,50	25,02	ryczałt	5,92
Metformini hydrochloridum	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	30 szt.	05909990457311	4,75	4,99	6,98	6,26	ryczałt	3,92
Metformini hydrochloridum	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	60 szt.	05909990457328	9,45	9,92	13,42	12,51	ryczałt	4,11
Metformini hydrochloridum	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	90 szt.	04013054024348	14,31	15,03	19,52	18,77	ryczałt	4,83

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcz- niobiorcy
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedt. uwalnianiu, 1000 mg	120 szt.	05909991394585	44,71	46,95	52,96	29,44	ryczałt	29,92
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedt. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991394554	11,18	11,74	14,00	7,36	ryczałt	9,84
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 500 mg, tabl. o przedt. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	05909991394462	23,36	24,53	28,37	14,72	ryczałt	16,85
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 500 mg, tabl. o przedt. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991394431	5,79	6,08	7,25	3,68	ryczałt	6,77
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 750 mg, tabl. o przedt. uwalnianiu, 750 mg	120 szt.	05909991394516	33,53	35,21	40,22	22,08	ryczałt	22,94
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 750 mg, tabl. o przedt. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991394486	8,38	8,80	10,55	5,52	ryczałt	8,23
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedt. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991271756	11,74	12,33	14,59	7,36	ryczałt	10,43
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedt. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991271763	23,49	24,66	28,50	14,72	ryczałt	16,98
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedt. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991271695	5,89	6,18	7,35	3,68	ryczałt	6,87
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedt. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991271701	11,77	12,36	14,62	7,36	ryczałt	10,46
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedt. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991271732	8,82	9,26	11,01	5,52	ryczałt	8,69

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaiczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadce- niobiorcy
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991271749	17,65	18,53	21,66	11,04	ryczałt	13,82
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powl., 1000 mg	120 szt.	05909991488413	20,41	21,43	27,44	27,44	ryczałt	6,40
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	05909991488345	5,11	5,37	7,63	7,36	ryczałt	3,47
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	05909991488376	10,21	10,72	14,56	14,56	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powl., 1000 mg	90 szt.	05909991488390	15,31	16,08	21,09	21,09	ryczałt	4,80
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	05909991488161	10,21	10,72	14,56	14,56	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	05909991488086	2,55	2,68	3,85	3,68	ryczałt	3,37
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powl., 500 mg	60 szt.	05909991488116	5,11	5,37	7,63	7,36	ryczałt	3,47
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powl., 500 mg	90 szt.	05909991488147	7,66	8,04	11,17	11,04	ryczałt	3,33
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powl., 850 mg	120 szt.	05909991488291	17,36	18,23	23,71	23,71	ryczałt	5,44
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powl., 850 mg	30 szt.	05909991488215	4,34	4,56	6,55	6,26	ryczałt	3,49

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaiczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcze- niobiorcy	
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909991488253	8,67	9,10	12,59	12,51	ryczałt	3,28	
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	05909991488277	13,01	13,66	18,15	18,15	ryczałt	4,08	
Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt	05909991453558	9,31	9,78	12,04	7,36	ryczałt	7,88	
Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991453572	18,62	19,55	23,39	14,72	ryczałt	11,87	
Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt	05909991453497	4,65	4,88	6,05	3,68	ryczałt	5,57	
Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991453473	9,31	9,78	12,04	7,36	ryczałt	7,88	
Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt	05909991453510	6,99	7,34	9,09	5,52	ryczałt	6,77	
Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991453534	13,98	14,68	17,81	11,04	ryczałt	9,97	
258.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4										
Sitagliptinum Metformini hydrochloridum	+	Depepsit Met, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 100+1000 mg	28 szt.	05900411004657	54,22	56,93	64,53	41,62	30%	35,40
Sitagliptinum Metformini hydrochloridum	+	Depepsit Met, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 50+1000 mg	56 szt.	05900411003551	54,22	56,93	64,53	41,62	30%	35,40

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcze- niobiorcy
Sitagliptinum Metformini hydrochloridum	+ Depepsit Met, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 50+500 mg	56 szt.	05900411002998	54,22	56,93	64,53	41,62	30%	35,40
Sitagliptinum Metformini hydrochloridum	+ Eprocliv, tabl. powł., 50+1000 mg	56 szt.	05907626709728	35,10	36,86	44,46	41,62	30%	15,33
Sitagliptinum Metformini hydrochloridum	+ Jamesi, tabl. powł., 50+1000 mg	56 szt.	05909991483739	37,80	39,69	47,29	41,62	30%	18,16
Sitagliptinum Metformini hydrochloridum	+ Jamesi, tabl. powł., 50+850 mg	56 szt.	05909991483647	33,91	35,61	43,21	41,62	30%	14,08
Sitagliptinum Metformini hydrochloridum	+ Janumet, tabl. powł., 50+1000 mg	56 szt.	05909990929771	69,66	73,14	80,74	41,62	30%	51,61
Sitagliptinum Metformini hydrochloridum	+ Juzimette, tabl. powł., 50+1000 mg	60 szt.	05907594033207	35,64	37,42	45,39	44,59	30%	14,18
Sitagliptinum Metformini hydrochloridum	+ Maymetsi, tabl. powł., 50+1000 mg	56 szt.	03838989744557	37,80	39,69	47,29	41,62	30%	18,16
Sitagliptinum Metformini hydrochloridum	+ Maymetsi, tabl. powł., 50+850 mg	56 szt.	03838989744571	37,80	39,69	47,29	41,62	30%	18,16



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcze- niobiorcy
Sitagliptinum Metformini hydrochloridum	+ Metformax Combi, tabl. powł., 50+1000 mg	60 szt.	05909991483265	40,50	42,53	50,50	44,59	30%	19,29
Sitagliptinum Metformini hydrochloridum	+ Metformax SR Combi, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 50+1000 mg	60 szt.	05909991488659	58,08	60,98	68,95	44,59	30%	37,74
Sitagliptinum Metformini hydrochloridum	+ Metsigletic, tabl. powł., 50+1000 mg	56 szt.	05909991451172	39,42	41,39	48,99	41,62	30%	19,86
Sitagliptinum Metformini hydrochloridum	+ Metsigletic, tabl. powł., 50+850 mg	56 szt.	05909991451042	39,42	41,39	48,99	41,62	30%	19,86
Vildagliptinum Metformini hydrochloridum	+ Vimetso, tabl. powł., 50+1000 mg	60 szt.	03838989736248	32,38	34,00	41,97	41,97	30%	12,59
Vildagliptinum Metformini hydrochloridum	+ Vimetso, tabl. powł., 50+850 mg	60 szt.	03838989736255	32,38	34,00	41,97	41,97	30%	12,59
16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika									
Gliclazidum	Clazicon, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	05909991267155	8,64	9,07	11,44	8,23	ryczałt	6,41
Gliclazidum	Clazicon, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991267162	8,64	9,07	11,44	8,23	ryczałt	6,41
Gliclazidum	Diabrezide, tabl., 80 mg	40 szt.	05909990359912	8,59	9,02	10,68	5,49	ryczałt	8,39

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcze- niobiorcy
Gliclazidum	Diagen, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991216023	8,64	9,07	11,44	8,23	ryczałt	6,41
Gliclazidum	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	05909990443017	20,79	21,83	24,20	8,23	ryczałt	19,17
Gliclazidum	Diazidan, tabl., 80 mg	60 szt.	05909990911127	13,23	13,89	16,26	8,23	ryczałt	11,23
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	05909990647224	11,99	12,59	14,96	8,23	ryczałt	9,93
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	90 szt.	05909990647231	17,98	18,88	22,19	12,35	ryczałt	14,64
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991056100	11,88	12,47	14,84	8,23	ryczałt	9,81
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	05909991056131	23,76	24,95	28,94	16,46	ryczałt	18,88
Gliclazidum	Gliclada, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 90 mg	30 szt.	05909991267230	19,32	20,29	23,60	12,35	ryczałt	16,05
Gliclazidum	Glikuron, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991256548	9,07	9,52	11,88	8,23	ryczałt	6,85
Gliclazidum	Glikuron, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	05909991263171	18,14	19,05	23,04	16,46	ryczałt	12,98
Gliclazidum	Oziclide MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	05909991226299	11,99	12,59	14,96	8,23	ryczałt	9,93

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcze- niobiorcy
Gliclazidum	Oziclide MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 tabl.	05909991226305	23,98	25,18	29,16	16,46	ryczałt	19,10
Gliclazidum	Salson, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991267186	8,91	9,36	11,73	8,23	ryczałt	6,70
Gliclazidum	Salson, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	05909991267193	17,82	18,71	22,70	16,46	ryczałt	12,64
Gliclazidum	Symazide MR 30, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	05909991291648	8,75	9,19	11,56	8,23	ryczałt	6,53
Gliclazidum	Symazide MR 60 mg, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991257392	9,57	10,05	12,42	8,23	ryczałt	7,39
Gliclazidum	Symazide MR 60 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	05909991257408	17,50	18,38	22,37	16,46	ryczałt	12,31
Glimepiridum	Amaryl 1, tabl., 1 mg	30 szt.	05909990744817	4,46	4,68	5,93	4,12	ryczałt	5,01
Glimepiridum	Amaryl 2, tabl., 2 mg	30 szt.	05909990744916	7,78	8,17	10,53	8,23	ryczałt	5,50
Glimepiridum	Amaryl 3, tabl., 3 mg	30 szt.	05909990745012	12,74	13,38	16,69	12,35	ryczałt	9,14
Glimepiridum	Amaryl 4, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990745111	11,88	12,47	16,46	16,46	ryczałt	6,40
Glimepiridum	Diaril, tabl., 1 mg	30 szt.	05909990566082	3,83	4,02	5,27	4,12	ryczałt	4,35
Glimepiridum	Diaril, tabl., 2 mg	30 szt.	05909990566105	6,64	6,97	9,34	8,23	ryczałt	4,31
Glimepiridum	Diaril, tabl., 3 mg	30 szt.	05909990566129	9,47	9,94	13,25	12,35	ryczałt	5,70

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadce- niobiorcy
Glimepiridum	Diaril, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990566143	11,83	12,42	16,41	16,41	ryczałt	6,40
Glimepiridum	Glibetic 1 mg, tabl., 1 mg	30 szt.	05909991097615	3,88	4,07	5,32	4,12	ryczałt	4,40
Glimepiridum	Glibetic 2 mg, tabl., 2 mg	30 szt.	05909991097516	7,85	8,24	10,61	8,23	ryczałt	5,58
Glimepiridum	Glibetic 3 mg, tabl., 3 mg	30 szt.	05909991097417	11,55	12,13	15,44	12,35	ryczałt	7,89
Glimepiridum	Glibetic 4 mg, tabl., 4 mg	30 szt.	05909991097318	13,81	14,50	18,49	16,46	ryczałt	8,43
Glimepiridum	GlimeHexal 1, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990337453	2,97	3,12	4,37	4,12	ryczałt	3,45
Glimepiridum	GlimeHexal 2, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990337521	5,94	6,24	8,61	8,23	ryczałt	3,58
Glimepiridum	GlimeHexal 3, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990338078	8,91	9,36	12,67	12,35	ryczałt	5,12
Glimepiridum	GlimeHexal 4, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990338146	11,83	12,42	16,41	16,41	ryczałt	6,40
Glimepiridum	GlimeHexal 6, tabl., 6 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990338207	18,04	18,94	24,18	24,18	ryczałt	9,60
Glimepiridum	Symglic, tabl., 1 mg	30 szt.	05909990570348	2,72	2,86	4,11	4,11	ryczałt	3,20
Glimepiridum	Symglic, tabl., 2 mg	30 szt.	05909990570355	5,57	5,85	8,22	8,22	ryczałt	3,20
Glimepiridum	Symglic, tabl., 3 mg	30 szt.	05909990570362	7,68	8,06	11,37	11,37	ryczałt	4,80
Glimepiridum	Symglic, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990573196	10,80	11,34	15,33	15,33	ryczałt	6,40
Glimepiridum	Symglic, tabl., 6 mg	30 szt.	05909990570379	17,81	18,70	23,93	23,93	ryczałt	9,60
Glipizidum	Glipizide BP, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990791712	9,72	10,21	11,46	4,12	ryczałt	10,54

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcze- niobiorcy
258.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4									
Sitagliptinum	Januvia, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05909990055920	69,66	73,14	80,74	41,62	30%	51,61
Sitagliptinum	Jazeta, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05909991480509	37,80	39,69	47,29	41,62	30%	18,16
Sitagliptinum	Juzina, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05907594032880	35,64	37,42	45,02	41,62	30%	15,89
Sitagliptinum	Lonamo, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05995327182650	34,56	36,29	43,89	41,62	30%	14,76
Sitagliptinum	Lonamo, tabl. powl., 100 mg	56 szt.	05995327182667	69,12	72,58	83,88	83,24	30%	25,61
Sitagliptinum	Maysiglu, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	03838989721473	37,80	39,69	47,29	41,62	30%	18,16
Sitagliptinum	Sigletic, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05909991424558	39,42	41,39	48,99	41,62	30%	19,86
Sitagliptinum	Simlerid, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05907626709803	35,10	36,86	44,46	41,62	30%	15,33
Sitagliptinum	Sitagliptin Adamed, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05909991421137	39,85	41,84	49,44	41,62	30%	20,31
Sitagliptinum	Sitagliptin Adamed, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	05909991420970	15,66	16,44	21,34	20,81	30%	6,77
Sitagliptinum	Sitagliptin BIOTON, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05903792662263	31,32	32,89	40,49	40,49	30%	12,15
Sitagliptinum	Sitagliptin STADA, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05909991481131	32,36	33,98	41,58	41,58	30%	12,47
Sitagliptinum	Sitagliptin SUN, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05909991473174	37,80	39,69	47,29	41,62	30%	18,16
Sitagliptinum	Sitagliptin SUN, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	05909991473105	18,90	19,85	24,75	20,81	30%	10,18
Sitagliptinum	Symgliptin, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05905669739351	37,77	39,66	47,26	41,62	30%	18,13

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcze- niobiorcy
Vildagliptinum	Anvildis, tabl., 50 mg	56 szt.	05901812162076	32,40	34,02	41,62	41,62	30%	12,49
Vildagliptinum	Galvus, tabl., 50 mg	28 szt.	07613421058876	59,97	62,97	67,87	20,81	30%	53,30
Vildagliptinum	Galvus, tabl., 50 mg	56 szt.	07613421058883	119,99	125,99	133,59	41,62	30%	104,46
Vildagliptinum	Gliptivil, tabl., 50 mg	28 szt.	05909991492724	16,20	17,01	21,91	20,81	30%	7,34
Vildagliptinum	Gliptivil, tabl., 50 mg	56 szt.	05909991492731	32,40	34,02	41,62	41,62	30%	12,49
Vildagliptinum	Glypvilo, tabl., 50 mg	60 szt.	05909991372385	34,72	36,46	44,43	44,43	30%	13,33
Vildagliptinum	Kwikaton, tabl., 50 mg	28 szt.	05909991457556	17,01	17,86	22,76	20,81	30%	8,19
Vildagliptinum	Kwikaton, tabl., 50 mg	56 szt.	05909991457570	34,02	35,72	43,32	41,62	30%	14,19
Vildagliptinum	Viglita, tabl., 50 mg	28 szt.	05909991401863	16,31	17,13	22,03	20,81	30%	7,46
Vildagliptinum	Viglita, tabl., 50 mg	56 szt.	05909991401887	32,62	34,25	41,85	41,62	30%	12,72
17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza									
Acarbosum	Adeksa, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990893423	13,28	13,94	18,23	18,23	30%	5,47
Acarbosum	Adeksa, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990893386	9,40	9,87	12,46	9,12	30%	6,08
Acarbosum	Glucobay 100, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990285518	13,28	13,94	18,23	18,23	30%	5,47
85.0, Hormony trzustki - glukagon									

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcz- niobiorcy
Glucagoni hydrochloridum	GlucaGen 1 mg HypoKit, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	05909990693313	51,79	54,38	64,32	64,32	ryczałt	3,20
219.2, Paski diagnostyczne do oznaczania glukozy we krwi									
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Abra, test paskowy	50 pasków	5907581253625	29,48	30,95	38,04	37,66	30%	11,68
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Accu-Chek Active, test paskowy	50 pasków	4015630056316	29,59	31,07	38,16	37,66	30%	11,80
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Accu-Chek Instant, test paskowy	100 szt.	4015630067732	58,97	61,92	72,53	72,53	30%	21,76
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Accu-Chek Performa, test paskowy	50 szt.	4015630980987	29,48	30,95	38,04	37,66	30%	11,68
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Cera-Chek 1 Code, test paskowy	50 pasków	8809242521845	28,60	30,03	37,12	37,12	30%	11,14
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Contour Plus, test paskowy	50 szt.	5016003763403	29,32	30,79	37,88	37,66	30%	11,52
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Contour TS paski testowe, test paskowy	50 szt.	5016003183904	29,32	30,79	37,88	37,66	30%	11,52
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Diagnostic Gold Strip, test paskowy	50 szt.	5906881862681	29,70	31,19	38,28	37,66	30%	11,92
Paski do oznaczania glukozy we krwi	DIAVUE ToGo, test paskowy	50 szt.	4716022053035	25,87	27,16	34,25	34,25	30%	10,28

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadce- niobiorcy
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Evercare, test paskowy	50 pasków	5904378480035	29,05	30,50	37,59	37,59	30%	11,28
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Everchek, test paskowy	50 szt.	5904378480356	28,08	29,48	36,57	36,57	30%	10,97
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Examedin® Fast, test paskowy	50 szt.	5902802701848	28,40	29,82	36,91	36,91	30%	11,07
Paski do oznaczania glukozy we krwi	G-BIO, test paskowy	50 szt.	8800028000004	27,86	29,25	36,34	36,34	30%	10,90
Paski do oznaczania glukozy we krwi	GensuCare, test paskowy	50 szt.	8809301161135	27,00	28,35	35,44	35,44	30%	10,63
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Glucocard 01 Sensor, test paskowy	50 szt.	4987486785590	28,91	30,36	37,45	37,45	30%	11,24
Paski do oznaczania glukozy we krwi	GLUCODR. AUTO A, test paskowy	50 szt.	8806128340125	28,51	29,94	37,03	37,03	30%	11,11
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Glucomaxx, test paskowy	50 szt.	5903111882327	29,75	31,24	38,33	37,66	30%	11,97
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Glucosense, test paskowy	50 szt.	5908222562274	29,02	30,47	37,56	37,56	30%	11,27
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Glucosure HT, test paskowy	50 szt.	4713648760811	28,08	29,48	36,57	36,57	30%	10,97
Paski do oznaczania glukozy we krwi	iXell, test paskowy	50 szt.	5908222562632	29,38	30,85	37,93	37,66	30%	11,57



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadce- niobiorcy
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Multisure GK, test paskowy	50 szt.	4713648760507	27,97	29,37	36,46	36,46	30%	10,94
Paski do oznaczania glukozy we krwi	OKmeter Core, test paskowy	50 szt.	4712803561836	25,87	27,16	34,25	34,25	30%	10,28
Paski do oznaczania glukozy we krwi	One Touch Select Plus, test paskowy	50 szt.	7613427012759	28,62	30,05	37,14	37,14	30%	11,14
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Optium Xido, test paskowy	50 szt.	5021791707249	29,12	30,58	37,66	37,66	30%	11,30
Paski do oznaczania glukozy we krwi	VivaChek Ino, test paskowy	50 szt.	5907814464934	28,60	30,03	37,12	37,12	30%	11,14
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Wellion SymPhar, test paskowy	50 szt.	9120015788258	27,00	28,35	35,44	35,44	30%	10,63
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Abra, test paskowy	50 pasków	5907581253625	29,48	30,95	38,04	37,66	ryczałt	3,58
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Accu-Chek Active, test paskowy	50 pasków	4015630056316	29,59	31,07	38,16	37,66	ryczałt	3,70
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Accu-Chek Instant, test paskowy	100 szt.	4015630067732	58,97	61,92	72,53	72,53	ryczałt	6,40
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Accu-Chek Performa, test paskowy	50 szt.	4015630980987	29,48	30,95	38,04	37,66	ryczałt	3,58
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Cera-Chek 1 Code, test paskowy	50 pasków	8809242521845	28,60	30,03	37,12	37,12	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadce- niobiorcy
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Contour Plus, test paskowy	50 szt.	5016003763403	29,32	30,79	37,88	37,66	ryczałt	3,42
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Contour TS paski testowe, test paskowy	50 szt.	5016003183904	29,32	30,79	37,88	37,66	ryczałt	3,42
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Diagnostic Gold Strip, test paskowy	50 szt.	5906881862681	29,70	31,19	38,28	37,66	ryczałt	3,82
Paski do oznaczania glukozy we krwi	DIAVUE ToGo, test paskowy	50 szt.	4716022053035	25,87	27,16	34,25	34,25	ryczałt	3,20
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Evercare, test paskowy	50 pasków	5904378480035	29,05	30,50	37,59	37,59	ryczałt	3,20
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Everchek, test paskowy	50 szt.	5904378480356	28,08	29,48	36,57	36,57	ryczałt	3,20
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Examedin® Fast, test paskowy	50 szt.	5902802701848	28,40	29,82	36,91	36,91	ryczałt	3,20
Paski do oznaczania glukozy we krwi	G-BIO, test paskowy	50 szt.	8800028000004	27,86	29,25	36,34	36,34	ryczałt	3,20
Paski do oznaczania glukozy we krwi	GensuCare, test paskowy	50 szt.	8809301161135	27,00	28,35	35,44	35,44	ryczałt	3,20
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Glucocard 01 Sensor, test paskowy	50 szt.	4987486785590	28,91	30,36	37,45	37,45	ryczałt	3,20
Paski do oznaczania glukozy we krwi	GLUCODR. AUTO A, test paskowy	50 szt.	8806128340125	28,51	29,94	37,03	37,03	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcze- niobiorcy
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Glucomaxx, test paskowy	50 szt.	5903111882327	29,75	31,24	38,33	37,66	ryczałt	3,87
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Glucosense, test paskowy	50 szt.	5908222562274	29,02	30,47	37,56	37,56	ryczałt	3,20
Paski do oznaczania glukozy we krwi	iXell, test paskowy	50 szt.	5908222562632	29,38	30,85	37,93	37,66	ryczałt	3,47
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Multisure GK, test paskowy	50 szt.	4713648760507	27,97	29,37	36,46	36,46	ryczałt	3,20
Paski do oznaczania glukozy we krwi	OKmeter Core, test paskowy	50 szt.	4712803561836	25,87	27,16	34,25	34,25	ryczałt	3,20
Paski do oznaczania glukozy we krwi	One Touch Select Plus, test paskowy	50 szt.	7613427012759	28,62	30,05	37,14	37,14	ryczałt	3,20
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Optium Xido, test paskowy	50 szt.	5021791707249	29,12	30,58	37,66	37,66	ryczałt	3,20
Paski do oznaczania glukozy we krwi	VivaChek Ino, test paskowy	50 szt.	5907814464934	28,60	30,03	37,12	37,12	ryczałt	3,20
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Wellion SymPhar, test paskowy	50 szt.	9120015788258	27,00	28,35	35,44	35,44	ryczałt	3,20
256.0, Igły do wstrzykiwaczy									
Igły do penów	BD Micro-Fine Plus 0,25x5 mm (31G), igły	100 szt.	0382903205189	18,14	19,05	23,33	18,17	30%	10,61
Igły do penów	BD Micro-Fine Plus 0,30x8 mm (30G), igły	100 szt.	0382903205172	18,14	19,05	23,33	18,17	30%	10,61

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcz- niobiorcy
Igły do penów	Easydrip Classic 0,25x5 mm (31G), igły	100 szt.	6972857293000	13,18	13,84	18,11	18,11	30%	5,43
Igły do penów	Easydrip Classic 0,30x8 mm (30G), igły	100 szt.	6972857293017	13,18	13,84	18,11	18,11	30%	5,43
Igły do penów	Iglessy 0,23x4 mm (32G), igły	100 szt.	5907553012045	13,23	13,89	18,17	18,17	30%	5,45
Igły do penów	Iglessy 0,25x5 mm (31G), igły	100 szt.	5907553012021	13,23	13,89	18,17	18,17	30%	5,45
Igły do penów	Iglessy 0,25x6 mm (31G), igły	100 szt.	5907553012038	13,23	13,89	18,17	18,17	30%	5,45
Igły do penów	Iglessy 0,30x8 mm (30G), igły	100 szt.	5907553012014	13,23	13,89	18,17	18,17	30%	5,45
Igły do penów	PIC Insupen Orginal 0,25x5 mm (31G), igły	100 szt.	8058090005094	13,39	14,06	18,34	18,17	30%	5,62
Igły do penów	PIC Insupen Orginal 0,30x8 mm (30G), igły	100 szt.	8058090004578	13,39	14,06	18,34	18,17	30%	5,62

## 14.2 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 37. Arkusz oceny badania wg Jadad.

Kryterium		Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja		Tak/Nie	1 lub 0	
	Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby		Tak/Nie	1 lub 0	
	Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu		Tak/Nie	1 lub 0	
Suma (max 5)				

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 1996;17:1-12.

## 14.3 Arkusz oceny badania wg Cochrane

Na podstawie *Cochrane Handbook*, rozdział 8 (Higgins 2011):

- Randomizacja
  - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
  - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
  - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych na temat zaślepienia - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
  - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;

- niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $> 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
  - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Inne czynniki
  - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

## 14.4 Skala oceny jakości badań obserwacyjnych *Newcastle-Ottawa Scale (NOS)*

### 14.4.1 Wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*.

#### *Dobór pacjentów*

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?
  - a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np.  $>1$  osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej) □

- b. tak, np. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*)<sup>16</sup> lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
  - c. brak opisu
2. Reprezentatywność grupy klinicznej
    - a. seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków
    - b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
  3. Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
    - a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej
    - b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
    - c. brak opisu
  4. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?
    - a. brak choroby w wywiadzie
    - b. brak opisu

#### Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
  - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)
  - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających  (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

#### Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?
  - a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)
  - b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy
  - c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
  - d. spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
  - e. brak opisu
2. Czy zastosowano tę samą metodę oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?
  - a. tak
  - b. nie
3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy
  - a. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach

---

<sup>16</sup> łączenie danych zawartych w różnych zbiorach, np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

- b. opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- c. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

#### 14.4.2 Wersja dla badań kohortowych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*.

##### *Dobór pacjentów*

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
  - a. w sposób właściwy reprezentuje średni \_\_\_\_\_ (opisz) w populacji
  - b. w pewnym stopniu reprezentuje średni \_\_\_\_\_ w populacji
  - c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
  - d. brak opisu
2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik
  - a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji
  - b. dobrani w inny sposób
  - c. brak opisu
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
  - a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)
  - b. ustrukturyzowany wywiad
  - c. spontaniczne raportowanie
  - d. brak opisu
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
  - a. tak
  - b. nie

##### *Czynniki zakłócające*

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
  - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)
  - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających  (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

##### *Ocena efektów zdrowotnych*

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
  - a. tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby
  - b. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*)
  - c. spontaniczne zgłoszenia pacjentów
  - d. brak opisu
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?



- a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)
  - b. nie
3. Czy badany stan kliniczny oceniono u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
- a. tak
  - b. niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu - wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie > \_\_\_ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania
  - c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < \_\_\_% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
  - d. nie podano.

## 14.5 Spis badań włączonych do przeglądu

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania randomizowane (1 badanie - 8 publikacji + 11 abstraktów)		
1	DECLARE TIMI-58	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) <b>Publikacja pełnotekstowa (główna):</b> Wiviott SD., Raz I, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes" N Engl J Med 2019;380(4) 347-57.</li> <li>2) <b>Publikacja pełnotekstowa (projekt badania):</b> Wiviott SD, Raz I, et al. The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Trial. American Heart Journal 2018;200:83-9.</li> <li>3) <b>Publikacja pełnotekstowa (charakterystyka początkowa):</b> Raz I, Mosenson O, Bonaca MP, et al. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics. Diabetes, Obesity and Metabolism 2018 20:5 (1102-1110).</li> <li>4) <b>Publikacja pełnotekstowa (wyniki nerkowe):</b> Mosenson 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. The Lancet Diabetes and Endocrinology 2019 7:8 (606-617).</li> <li>5) <b>Publikacja pełnotekstowa (subpopulacja z MI):</b> 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. Circulation 2019 139:22 (2516-2527).</li> <li>6) <b>Publikacja pełnotekstowa (wyniki w specyficznych podgrupach):</b> Kato ET, Silverman MG, Mosenson O, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. Circulation 2019 139:22 (2528-2536).</li> <li>7) <b>Publikacja pełnotekstowa (wyniki w specyficznych podgrupach):</b> Bajaj H. S., Raz I., Mosenson O., Cardiovascular and renal benefits of dapagliflozin in patients with short and long-standing type 2 diabetes: analyses from the DECLARE-TIMI 58 trial, Diabetes Obes Metab, 2020;22(7): 1122-1131..</li> <li>8) <b>Publikacja pełnotekstowa (wyniki w specyficznych podgrupach):</b> Zelniker T. A. Bonaca M. P., Furtado R., et al., Effect of Dapagliflozin on Atrial Fibrillation in Patients with Type 2 Diabetes</li> </ol>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Mellitus: Insights from the DECLARE-TIMI 58 Trial, Circulation 141(15): 1227-1234.
9)	<b>Publikacja pełnotekstowa (wyniki w specyficznych podgrupach):</b>	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. Circulation. 2019 May
10)	<b>Abstrakt (projekt i charakterystyka początkowa):</b>	Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, et al. DECLARE-TIMI 58: Design and baseline characteristics. Diabetes 2017 66 Supplement 1 (A333-).
11)	<b>Abstrakt (charakterystyka początkowa):</b>	Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, et al. Baseline characteristics of the DECLARE-TIMI 58 trial population. Diabetologia 2017 60:1 Supplement 1 (S519-S520).
12)	<b>Abstrakt (wyniki nerkowe):</b>	McEwan P., Kartman B., Bennett H., Edmonds C., Gause-Nilsson I.A. Renal outcomes from the DECLARE-TIMI 58 trial: Quantifying the health-care implications. Diabetes 2019 68 Supplement 1.
13)	<b>Abstrakt (wyniki nerkowe):</b>	Mosenzon O, Heerspink L, et al. Prevention of CKD with Dapagliflozin: Analysis of the DECLARE-TIMI 58 Trial. American Society of Nephrology, Kidney Week, ABSTRACT: TH-PO1205.
14)	<b>Abstrakt (wyniki nerkowe):</b>	Mosenzon O, Wiviott SD, Zelniker TA, et al. Effects of dapagliflozin on progression of diabetic kidney disease: Analysis from declaretimi 58 trial. Diabetes 2019 68 Supplement 1.
15)	<b>Abstrakt (wyniki nerkowe):</b>	Raz I, Wiviott SD, Yanuv I, et al. Effects of dapagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes: A predefined analysis from the declare-timi 58 randomised, placebo-controlled trial. Diabetes 2019 68 Supplement 1.
16)	<b>Abstrakt (subpopulacja z MI):</b>	de Mendonca Furtado RH, Bonaca M, Raz I, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes In Patients with Type 2 Diabetes and Prior Myocardial Infarction: a Sub-Analysis From DECLARE TIMI-58 Trial. Journal of the American College of Cardiology 2019;73:(9,suppl 1):1-.
17)	<b>Abstrakt (wyniki w specyficznych podgrupach):</b>	Zelniker TA, Raz I, et al. Effect of dapagliflozin on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes according to baseline renal function and albuminuria status: Insights from DECLARE-TIMI 58. European Heart Journal 2019;40:54.
18)	<b>Abstrakt (wyniki w podgrupach):</b>	O'Donoghue M. L., Kato E. T., Mosenzon O., The Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Women and Men With Type 2 Diabetes Mellitus: Insights From The DECLARE-TIMI 58 Trial, Circulation, 2019, 140:A10083.
19)	<b>Abstrakt (wyniki w specyficznych podgrupach):</b>	Zelniker T. A., Morrow D. A., Mosenzon O., Relationship between baseline cardiac biomarkers and cardiovascular death or hospitalization for heart

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		failure in declare-timi 58, Circulation, 2019, 140:A15670.
20)	<b>Abstrakt (analiza mediacji):</b>	Berg, D., et al. (2021). "MEDIATION ANALYSIS FOR DAPAGLIFLOZIN AND THE REDUCTION IN HOSPITALIZATION FOR HEART FAILURE IN DECLARE-TIMI 58." Journal of the American College of Cardiology 77(18): 869.
21)	<b>Abstrakt (analiza specyficznego, nie twardego PK):</b>	Berg, D., et al. (2022). "FIBROBLAST GROWTH FACTOR-23, CARDIORENAL OUTCOMES, AND EFFICACY OF DAPAGLIFLOZIN IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: AN ANALYSIS FROM DECLARE-TIMI 58." Journal of the American College of Cardiology 79(9): 1526.
22)	<b>Abstrakt (analiza biomarkerów):</b>	Berg, D., et al. (2020). "A Targeted Proteomic Approach to Identify Circulating Biomarkers of Heart Failure Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in DECLARE-TIMI 58." Circulation 142(SUPPL 3).
23)	<b>Abstrakt (analiza biomarkerów):</b>	Berg, D. D., et al. (2022). "Serial Assessment of Cardiac Biomarkers and Risk of Cardiovascular Death or Hospitalization for Heart Failure in DECLARE-TIMI 58." Circulation 146.
24)	<b>Publikacja pełnotekstowa (wyniki w specyficznych podgrupach):</b>	Bonaca, M. P., et al. (2020). "Dapagliflozin and Cardiac, Kidney, and Limb Outcomes in Patients With and Without Peripheral Artery Disease in DECLARE-TIMI 58." Circulation 142(8): 734-747.
25)	<b>Publikacja pełnotekstowa (subpopulacja osób starszych):</b>	Cahn, A., et al. (2020). "Efficacy and Safety of DAPAgliflozin in the Elderly: analysis From the DECLARE-TIMI 58 Study." Diabetes care 43(2): 468-475.
26)	<b>Publikacja pełnotekstowa (analiza bezpieczeństwa):</b>	Cahn, A., et al. (2020). "Safety of DAPAgliflozin in a broad population of patients with type 2 diabetes: Analyses from the DECLARE-TIMI 58 study." Diabetes, Obesity and Metabolism 22(8): 1357-1368.
27)	<b>Abstrakt (subpopulacja bez eCVD):</b>	Cahn, A., et al. (2020). "Cardiorenal and metabolic outcomes of DAPAgliflozin vs placebo in patients at high cardiovascular risk without established cardiovascular disease: analyses from the DECLARE-TIMI 58 study." Diabetologia 63(SUPPL 1): S269.
28)	<b>Publikacja pełnotekstowa (subpopulacja bez eCVD):</b>	Cahn, A., et al. (2021). "Cardiovascular, Renal, and Metabolic Outcomes of DAPAgliflozin Versus Placebo in a Primary Cardiovascular Prevention Cohort: Analyses From DECLARE-TIMI 58." Diabetes care 44(5): 1159-1167.
29)	<b>Publikacja pełnotekstowa (wyniki w specyficznych podgrupach):</b>	Cahn, A., et al. (2022). "Association of Baseline HbA1c With Cardiovascular and Renal Outcomes: analyses From DECLARE-TIMI 58." Diabetes care 45(4): 938-946.
30)	<b>Abstrakt (wyniki w specyficznych podgrupach):</b>	Cahn, A., et al. (2021). "The cardiovascular and renal benefits of DAPAgliflozin are independent of baseline HbA1c: analyses from DECLARE-TIMI 58." Diabetes 70(SUPPL 1).
31)	<b>Abstrakt (wyniki w zależności od leczenia standardowego):</b>	Cahn, A., et al. (2020). "Cardiorenal outcomes with DAPAgliflozin by

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		baseline glucose lowering agents: Analyses from DECLARE-timi 58." Diabetes 69.
32)	<b>Publikacja pełnotekstowa (wyniki w zależności od leczenia standardowego):</b>	Cahn, A., et al. (2021). "Cardiorenal outcomes with DAPAgliflozin by baseline glucose-lowering agents: Post hoc analyses from DECLARE-TIMI 58." Diabetes, Obesity and Metabolism 23(1): 29-38.
33)	<b>Abstrakt (subpopulacja osób starszych):</b>	Cahn, A., et al. (2019). "Safety and efficacy of DAPAgliflozin in the elderly: analysis from the DECLARE TIMI 58 study." Diabetologia 62: S360.
34)	<b>Publikacja pełnotekstowa (wyniki w specyficznych podgrupach):</b>	Furtado, R. H. M., et al. (2022). "Efficacy and Safety of DAPAgliflozin in Type 2 Diabetes According to Baseline Blood Pressure: Observations from DECLARE-TIMI 58 Trial." Circulation 145(21): 1581-1591.
35)	<b>Publikacja pełnotekstowa (wyniki nerkowe):</b>	Mosenzon, O., et al. (2022). "DAPAgliflozin and Prevention of Kidney Disease Among Patients With Type 2 Diabetes: post Hoc Analyses From the DECLARE-TIMI 58 Trial." Diabetes care 45(10): 2350-2359.
36)	<b>Publikacja pełnotekstowa (wyniki w specyficznych podgrupach):</b>	Mosenzon, O., et al. (2021). "The Effect of DAPAgliflozin on Albuminuria in DECLARE-TIMI 58." Diabetes care 44(8): 1805-1815.
37)	<b>Abstrakt (wyniki w specyficznych podgrupach):</b>	Mosenzon, O., et al. (2019). "Risk of renal outcomes according to eGFR and categorical Urinary Albumin Creatinine Ratio (UACR) in the DECLARE-TIMI 58 trial." Diabetologia 62: S485-S486.
38)	<b>Abstrakt (syndrom metaboliczny):</b>	Moura, F. A., et al. (2021). "DAPAgliflozin and changes in metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes: A DECLARE timi 58 sub-analysis." Circulation 144(SUPPL 1).
39)	<b>Publikacja pełnotekstowa (wyniki w podgrupach):</b>	O'Donoghue, M. L., et al. (2021). "The efficacy and safety of DAPAgliflozin in women and men with type 2 diabetes mellitus." Diabetologia 64(6): 1226-1234.
40)	<b>Abstrakt (wyniki w podgrupach):</b>	Oyama, K., et al. (2021). "Influence of cardiovascular drugs on the efficacy and safety of DAPAgliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus in the DECLARE-TIMI 58 trial." European heart journal 42(SUPPL 1): 2961.
41)	<b>Publikacja pełnotekstowa (wyniki w podgrupach):</b>	Oyama, K., et al. (2022). "Efficacy and Safety of DAPAgliflozin According to Background Use of Cardiovascular Medications in Patients with Type 2 Diabetes: A Prespecified Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial." JAMA cardiology 7(9): 914-923.
42)	<b>Abstrakt (wyniki w podgrupach):</b>	Oyama, K., et al. (2020). "EFFECTS OF DAPAGLIFLOZIN ON CARDIOVASCULAR OUTCOMES ACROSS BODY MASS INDEX CATEGORIES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN THE DECLARE TIMI 58 TRIAL." Journal of the American College of Cardiology 75(11): 660.
43)	<b>Publikacja pełnotekstowa (wyniki w podgrupach):</b>	Oyama, K., et al. (2022). "Obesity and effects of DAPAgliflozin on cardiovascular

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus in the DECLARE-TIMI 58 trial." <i>European heart journal</i> 43(31): 2958-2967.
44)	<b>Abstrakt (wyniki CVD w podgrupach):</b>	Oyama, K., et al. (2020). "Cardiovascular Risk Stratification and Efficacy of DAPAgliflozin on Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in the DECLARE-TIMI 58 Trial." <i>Circulation</i> 142(SUPPL 3).
45)	<b>Publikacja pełnotekstowa (wyniki w podgrupach):</b>	Pollack, R., et al. (2023). "Efficacy and Safety of DAPAgliflozin by Baseline Insulin Regimen and Dose: Post Hoc Analyses From DECLARE-TIMI 58." <i>Diabetes care</i> 46(1): 156-164.
46)	<b>Abstrakt (wyniki nerkowe):</b>	Raz, I., et al. (2019). "Change in categorical urinary albumin creatinine ratio in the DECLARE-TIMI 58 trial." <i>Diabetologia</i> 62: S330.
47)	<b>Abstrakt (przyjęcia do szpitala):</b>	Schechter, M., et al. (2022). "The Effect of DAPAgliflozin on Hospital Admissions in Patients With Type 2 Diabetes: post Hoc Analysis of the DECLARE-TIMI 58 Trial." <i>Circulation</i> 146.
48)	<b>Publikacja pełnotekstowa (hospitalizacje nieplanowe):</b>	Schechter, M., et al. (2023). "Effects of DAPAgliflozin on hospitalisations in people with type 2 diabetes: post-hoc analyses of the DECLARE-TIMI 58 trial." <i>The lancet. Diabetes &amp; endocrinology</i> 11(4): 233-241.
49)	<b>Abstrakt (specyficzne podgrupy i PK):</b>	Small, A. M., et al. (2023). "RELATIONSHIP BETWEEN CYSTATIN C, CREATININE-BASED EGFR, CARDIOVASCULAR EVENTS AND KIDNEY OUTCOMES IN DECLARETIMI 58." <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 81(8): 1816.
50)	<b>Abstrakt (wyniki w podgrupach):</b>	Zelniker, T. A., et al. (2020). "Relationship between Cardiac Biomarkers and Major Adverse Cardiovascular Events in DECLARE-TIMI 58." <i>Circulation</i> 142(SUPPL 3).
51)	<b>Publikacja pełnotekstowa (wyniki w specyficznych podgrupach):</b>	Zelniker, T. A., et al. (2021). "Relationship between baseline cardiac biomarkers and cardiovascular death or hospitalization for heart failure with and without sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy in DECLARE-TIMI 58." <i>Eur J Heart Fail</i> 23(6): 1026-1036.
52)	<b>Publikacja pełnotekstowa (wyniki w specyficznych podgrupach):</b>	Zelniker, T. A., et al. (2021). "Effect of DAPAgliflozin on Cardiovascular Outcomes According to Baseline Kidney Function and Albuminuria Status in Patients With Type 2 Diabetes: a Prespecified Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial." <i>JAMA cardiology</i> 6(7): 801-810.
53)	<b>Publikacja pełnotekstowa (wyniki w specyficznych podgrupach):</b>	Zelniker, T. A., et al. (2023). "Association of Cardiac Biomarkers with Major Adverse Cardiovascular Events in High-risk Patients with Diabetes: A Secondary Analysis of the DECLARE-TIMI 58 Trial." <i>JAMA cardiology</i> 8(5): 503-509.
Badania efektywności praktycznej (1 badanie - 2 publikacje + abstrakt)		
1	Norhammar	1) <b>Publikacja pełnotekstowa:</b> Norhammar A, Bodegård J, Nyström T, Thuresson M, Nathanson D, Eriksson JW. Dapagliflozin and

Nr	Oznaczenie	Publikacja
2019		<p>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>2) <b>Publikacja pełnotekstowa:</b> 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> <p>3) <b>Abstrakt:</b> Norhammar A, Bodegard J, Nyström T, Thuresson M, Nathanson D, Eriksson JW. Dapagliflozin and cardiovascular mortality and disease outcomes in type 2 diabetes patients similar to the DECLARE-TIMI 58 participants: A nationwide observational study. <i>Endocrine Practice</i> 2019 25:1 (30A-31A).</p>
<b>Opracowania wtórne (0)</b>		

## 14.6 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Avgerinos I, Liakos A, Tsapas A, Bekiari E. Cardiovascular Risk Reduction in Type 2 Diabetes: Therapeutic Potential of Dapagliflozin. <i>Diabetes Metab Syndr Obes.</i> 2019 Dec 3;12:2549-2557. doi: 10.2147/DMSO.S190356. eCollection 2019.	opracowanie wtórne niesystematyczne (brak informacji o przeszukiwaniu baz danych)
2	Sonesson C, Frederich R, et al. Cardiovascular safety of dapagliflozin in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with various degrees of cardiovascular risk. <i>European Heart Journal</i> 2014;35: 1072.	niewłaściwa interwencja (różne dawki DAPA)
3	Sonesson C, Johansson PA, et al. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: A meta-analysis. <i>Cardiovascular Diabetology</i> 2016;15(1).	
4	Cheng JWM, Badreldin HA, Patel DK, Bhatt SH. Antidiabetic agents and cardiovascular outcomes in patients with heart diseases. <i>Current Medical Research and Opinion</i> 2017;33(6):985-92.	brak wyników dla DAPA
5	Zhang L., Zhang M., Lv Q., Tong N. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and moderate renal function impairment: A systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes Research and Clinical Practice</i> 2018 140 (295-303).	brak osobnych wyników dla DAPA
6	Deerochanawong C, Chan SP, et al. Use of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus and multiple cardiovascular risk factors: An Asian perspective and expert recommendations. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 2019 21:11 (2354-2367).	opracowanie wtórne niesystematyczne (przeszukiwano 1 bazę)
7	Kluger AY, Tecson KM, et al. Cardiorenal outcomes in the CANVAS, DECLARE-TIMI 58, and EMPA-ReG OutCome trials: A systematic review. <i>Reviews in Cardiovascular Medicine</i> 2018 19:2 (41-49).	opracowanie wtórne niesystematyczne (przeszukiwano 1 bazę)
8	Lo C, Toyama T, Wang Y, et al. Insulin and glucose-lowering agents for treating people with diabetes and chronic kidney disease. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2018 2018:9 Article Number CD011798.	pierwszorzędowe PK nie dotyczą twardych PK, niewłaściwa populacja (część z włączonych badań dotyczy populacji azjatyckiej),
9	Yoshihara F, Imazu M, Hamasaki T, et al. An Exploratory Study of Dapagliflozin for the Attenuation of Albuminuria in Patients with Heart	niewłaściwa populacja (populacja azjatycka) i interwencja (DAPA 5 i

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	Failure and Type 2 Diabetes Mellitus (DAPPER). Cardiovascular Drugs and Therapy 2018 32:2 (183-190).	10 mg łącznie)
10	Bonora BM, Vigili de Kreutzenberg S, Avogaro A, Fadini GP. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on cardiac function evaluated by impedance cardiography in patients with type 2 diabetes. Secondary analysis of a randomized placebo-controlled trial. Cardiovasc Diabetol. 2019 Aug 14;18(1):106. doi: 10.1186/s12933-019-0910-5.	zbyt mała liczebność populacji (<50 osób w grupie DAPA)
11	Nur Aisyah Z., Rohana A.G., Faradilla W.H.S., Fatimah Z.M.S., Huda , Zaliha , Nur Atikah D. Dapagliflozin Preserves Vascular Endothelial Function and Improves Glycemic Control in High CV Risk Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Edified Study. International Journal of Cardiology 2018 273 Supplement (12-).	zbyt mała liczebność populacji (<50 osób w grupie DAPA)
12	Brown AJM, Lang C, et al. Does dapagliflozin regress left ventricular hypertrophy in patients with type 2 diabetes? A prospective, double-blind, randomised, placebo-controlled study. BMC Cardiovascular Disorders 2017;17(1).	zbyt mała liczebność populacji (<50 osób w grupie DAPA)
13	Singh JSS, Mordi I, Mohan M, et al. Research into the effect of sodium-glucose linked transporter 2 inhibition on left ventricular remodeling in patients with heart failure and diabetes mellitus. Diabetes 2018 67 Supplement 1 (A68-).	zbyt mała liczebność populacji, abstrakt konferencyjny
14	* McMurray JJV, Solomon SD, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med 2019;381(21):1995-2008.	badanie nie jest dedykowane chorym z CVD i cukrzycą (DAPA-HF)
15	McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, et al. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). European Journal of Heart Failure 2019 21:5 (665-675).	badanie nie jest dedykowane chorym z CVD i cukrzycą (DAPA-HF), brak wyników
16	** Nassif ME, Windsor SL, Tang F, et al. Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DEFINE-HF Trial. Circulation. 2019 Oct 29;140(18):1463-1476. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042929. Epub 2019 Sep 16.	badanie nie jest dedykowane chorym z CVD i cukrzycą (DEFINE-HF)
17	Kosiborod M, Nassif M, Windsor S, et al. Effects of Dapagliflozin on Biomarkers, Symptoms and Functional Status in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction with and without Diabetes - The Define-HF Trial, Journal of Cardiac Failure, 2019, 25, 11, 937-938.	badanie nie jest dedykowane chorym z CVD i cukrzycą (DEFINE-HF), specyficzna populacja
18	Kosiborod M., Gause-Nilsson I., Xu J., Sonesson C., Johnsson E.	uwzględniono badania,



Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and concomitant heart failure. <i>Journal of Diabetes and its Complications</i> 2017 31:7.(1215-1221).	w których pierwszorzędowe PK nie dotyczą twardych PK, specyficzna populacja (chorzy z HF i T2DM)
19	Kosiborod M., Gause-Nilsson I., Sonesson C., Johnsson E. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and concomitant heart failure. <i>Diabetologia</i> 2015 58:1 SUPPL. 1 (S368-).	abstrakty do wykluczonego badania (Kosiborod 2017 - uwzględniono badania, w których pierwszorzędowe PK nie dotyczą twardych PK), specyficzna populacja (chorzy z HF i T2DM)
20	Kosiborod M., Gause-Nilsson I.A., Sonesson C., Sugg J.E., Johnsson E. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and concomitant heart failure. <i>Diabetes</i> 2015 64 SUPPL. 1 (A313-).	
21	Kohan DE, Fioretto P, Johnsson K, Parikh S, Ptaszynska A, Ying L. The effect of dapagliflozin on renal function in patients with type 2 diabetes. <i>Journal of Nephrology</i> 2016 29:3 (391-400).	niewłaściwa populacja (część z badań dotyczy populacji azjatyckiej)
22	Heerspink HJL, Sjöström CD, et al. Reduction in albuminuria with dapagliflozin cannot be predicted by baseline clinical characteristics or changes in most other risk markers. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 2019;21(3):720-5.	niewłaściwy komparator (porównanie chorych leczonych DAPA z odpowiedzią i bez odpowiedzi na leczenie)
23	Heerspink HJL, Johnsson E, et al. Dapagliflozin reduces albuminuria in patients with diabetes and hypertension receiving renin-angiotensin blockers. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 2016 18:6 (590-597).	pierwszorzędowe PK nie dotyczą twardych PK (NCT01137474 i NCT01195662), specyficzna subpopulacja
24	Lambers Heerspink HJ, Johnsson E, Gause-Nilsson I, Sjöström C. Dapagliflozin reduces albuminuria on top of renin-angiotensin system blockade in hypersensitive patients with diabetes. <i>Diabetologia</i> 2015 58:1 SUPPL. 1 (S93-).	abstrakt konferencyjny do wykluczonej publikacji, pierwszorzędowe PK nie dotyczą twardych PK (NCT01137474 i NCT01195662), specyficzna subpopulacja
25	Leiter LA, Cefalu WT, de Bruin TWA, Xu J, Parikh S, Johnsson E, Gause-Nilsson I. Long-term maintenance of efficacy of dapagliflozin	publikacja do wykluczonych badań

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 2016 18:8 (766-774).	(NCT01031680 i NCT01042977) - pierwszorzędowe PK nie dotyczą twardych PK
26	Cefalu W.T., Leiter L., Johnsson E., Sugg J., Gause-Nilsson I. Safety and efficacy of dapagliflozin in patients with T2DM and cardiovascular disease receiving loop diuretics. <i>Diabetes</i> 2015 64 SUPPL. 1 (A314-).	abstrakty konferencyjne do wykluczonych badań (NCT01031680 i NCT01042977) - pierwszorzędowe PK nie dotyczą twardych PK
27	Cefalu W.T., Leiter L.A., Johnsson E., Sugg J., Gause-Nilsson I. Long-term safety and efficacy of dapagliflozin in patients with T2DM and cardiovascular disease. <i>Diabetes</i> 2015 64 SUPPL. 1 (A28-A29).	
28	Cefalu WT, Leiter LA, et al. Dapagliflozin's Effects on Glycemia and Cardiovascular Risk Factors in High-Risk Patients With Type 2 Diabetes: a 24-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With a 28-Week Extension. <i>Diabetes Care</i> 2015;38(7):1218-27.	pierwszorzędowe PK nie dotyczą twardych PK (badanie NCT01031680)
29	Cefalu W., Leiter L., DeBruin T., Gause-Nilsson I., Sugg J., Parikh S. Efficacy and safety of dapagliflozin treatment for type 2 diabetes mellitus patients with comorbid cardiovascular disease and hypertension. <i>Diabetologia</i> 2012 55 SUPPL. 1 (S305-).	abstrakty konferencyjne do wykluczonego badania (badanie NCT01031680) - pierwszorzędowe PK nie dotyczą twardych PK
30	Cefalu W.T., Gause-Nilsson I.A., De Bruin T.W., Sugg J.E., Parikh S.J., Johnsson E. Long-term efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes, cardiovascular disease, and hypertension. <i>Diabetes</i> 2014 63 SUPPL. 1 (A286-).	
31	Cefalu W.T., Leiter L.A., Debruin T.W., Gausenilsson I., Sugg J., Parikh S.J. Dapagliflozin treatment for type 2 diabetes mellitus patients with comorbid cardiovascular disease and hypertension. <i>Diabetes</i> 2012 61 SUPPL. 1 (A271-).	
32	Grandy S, Ingelgard A, Sjostrom CD, Gause-Nilsson I, Parikh SJ. Treatment with dapagliflozin over 52 weeks maintains health-related quality of life in high cardiovascular risk patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes</i> 2013 6:3 SUPPL. 1	
33	Leiter LA, Cefalu WT, De Bruin TWA, Gause-Nilsson I, Sugg J, Parikh SJ. Dapagliflozin added to usual care in individuals with type 2 diabetes mellitus with preexisting cardiovascular disease: A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension. <i>Journal of the American Geriatrics Society</i> 2014 62:7 (1252-1262).	

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
34	Gause-Nilsson I, DeBruin TW, Sugg J, Parikh SJ, Johnsson E, Leiter LA. Two-year efficacy and safety of dapagliflozin for patients with type 2 diabetes mellitus and a history of cardiovascular disease. <i>Diabetologia</i> 2014 57:1 SUPPL. 1 (S325-).	abstrakty konferencyjne do wykluczonego badania (badanie NCT01042977) - pierwszorzędowe PK nie dotyczą twardych PK
35	Gause-Nilsson I, De Bruin TW, Sugg JE, Parikh SJ, Johnsson E, Leiter LA. Two-year efficacy and safety of dapagliflozin for T2DM patients with a history of cardiovascular disease. <i>Diabetes</i> 2014 63 SUPPL. 1 (A271-).	
36	Leiter L, Cefalu W, DeBruin T, Gause-Nilsson I, Sugg J, Parikh S. Dapagliflozin treatment for type 2 diabetes mellitus patients with a history of cardiovascular disease. <i>Diabetologia</i> 2012 55 SUPPL. 1 (S310-S311).	
37	Leiter LA, Cefalu WT, Debruin TW, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin for type 2 diabetes mellitus patients with a history of cardiovascular disease. <i>Diabetes</i> 2012 61 SUPPL. 1 (A287-).	
38	Kohan D. E, Fioretto P, et al. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. <i>Kidney International</i> 2014;85(4):962-71.	pierwszorzędowe PK nie dotyczą twardych PK
39	Sjöström CD, Greasley PJ, Xu J, Heerspink HJL. Differential effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors at varying degrees of renal function. <i>Diabetologia</i> 2016 59:1 Supplement 1 (S28-S29).	pierwszorzędowe PK nie dotyczą twardych PK, wyniki w specyficznych podgrupach (z różnymi wartościami eGFR)
40	Kosiborod, M, Lam CSP, et al. Lower cardiovascular risk with SGLT-2 inhibitors vs other glucoselowering drugs: Real world data from Asia Pacific, North America, Europe and Middle East: The CVD-REAL study. <i>Diabetologia</i> 2018;61:S309.	brak osobnych wyników dla DAPA (CVD-REAL)
41	Cavender MA, Norhammar A, Birkeland KI, et al; CVD-REAL Investigators and Study Group. SGLT-2 Inhibitors and Cardiovascular Risk: An Analysis of CVD-REAL. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2018 Jun 5;71(22):2497-2506. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.085.	brak osobnych wyników dla DAPA (CVD-REAL)
42	Kosiborod M, Birkeland KI, Cavender MA, et al. Rates of myocardial infarction and stroke in patients initiating treatment with SGLT2-inhibitors versus other glucose-lowering agents in real-world clinical practice: Results from the CVD-REAL study. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 2018 20:8 (1983-1987).	
43	Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2	populacja mieszana (nie wszyscy z CVD;

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). <i>Circulation</i> 2017 136:3 (249-259).	CVD-REAL) - badanie nie jest dedykowane chorym z CVD i cukrzycą, brak analizowanych punktów końcowych
44	Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, et al; CVD-REAL Investigators and Study Group. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2018 Jun 12;71(23):2628-2639. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.009. Epub 2018 Mar 11.	populacja mieszana (nie wszyscy z CVD; CVD-REAL-2) - badanie nie jest dedykowane chorym z CVD i cukrzycą, brak osobnych wyników dla DAPA
45	Heerspink HJL, Karasik A, et al. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. <i>The Lancet Diabetes and Endocrinology</i> 2020 8:1 (27-35).	niewłaściwa interwencja (różne SGLT-2) - brak osobnych wyników dla DAPA (CVD-REAL 3)
46 *	Persson F, Nyström T, Jørgensen ME, et al. Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy: A multinational observational study. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 2018 20:2 (344-351).	populacja mieszana (nie wszyscy z CVD; CVD-REAL Nordic) - badanie nie jest dedykowane chorym z CVD i cukrzycą, brak danych na temat dawki DAPA
47	Birkeland KI, Jørgensen ME, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> 2017;5(9):709-17.	populacja mieszana (nie wszyscy z CVD - badanie nie jest dedykowane chorym z CVD i cukrzycą; CVD-REAL Nordic) , brak danych na temat dawki DAPA, brak osobnych wyników dla DAPA
48 *	Nyström T, Bodegard J, Nathanson D, Thuresson M, Norhammar A, Eriksson JW. Novel oral glucose-lowering drugs are associated with lower risk of all-cause mortality, cardiovascular events and severe hypoglycaemia compared with insulin in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 2017 19:6 (831-841).	populacja mieszana (nie wszyscy z CVD - badanie nie jest dedykowane chorym z CVD i cukrzycą)
49 *	Toulis KA, Willis BH, et al. All-cause mortality in patients with diabetes under treatment with dapagliflozin: A population-based,	populacja mieszana (nie wszyscy z CVD -

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	open-cohort study in the health improvement network database. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2017;102(5):1719-25.	badanie nie jest dedykowane chorym z CVD i cukrzycą)
50	Toulis KA, Willis BH, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and death from any cause in a real world setting. Diabetic Medicine 2017;34:160.	mieszana populacja (nie wszyscy z CVD - badanie nie jest dedykowane chorym z CVD i cukrzycą) i interwencja (92% DAPA)
51	Kim Y-G, Han SJ, Kim DJ, Lee K-W, Kim HJ. Association between sodium glucose co-transporter 2 inhibitors and a reduced risk of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus: A real-world nationwide population-based cohort study. Cardiovascular Diabetology 2018 17:1 Article Number 91.	populacja azjatycka
52	Benham, J. L., et al. (2021). "Systematic review and meta-analysis: SGLT2 inhibitors, blood pressure and cardiovascular outcomes." IJC Heart and Vasculature 33.	niewłaściwa populacja (część z włączonych badań dotyczy populacji azjatyckiej)
53	Bhattarai, M., et al. (2022). "Association of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors with Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Other Risk Factors for Cardiovascular Disease: A Meta-analysis." JAMA Network Open 5(1).	populacja mieszana (część włączonych badań to badania wykluczone z niniejszej analizy)
54	Caparrotta, T. M., et al. (2021). "Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors (SGLT2i) Exposure and Outcomes in Type 2 Diabetes: A Systematic Review of Population-Based Observational Studies." Diabetes therapy 12(4): 991-1028.	populacja mieszana (część włączonych badań to badania wykluczone z niniejszej analizy)
55	Castellana, M., et al. (2020). "Generalizability of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors cardiovascular outcome trials to the type 2 diabetes population: A systematic review and meta-analysis." Cardiovascular diabetology 19(1).	niewłaściwy cel (i punkty końcowe) analizy
56	De Buitléir, C., et al. (2021). "Efficacy and safety of a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor versus placebo as an add-on therapy for people with type 2 diabetes inadequately treated with metformin and a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials." Diabetic medicine 38(2).	pierwszorzędowe PK nie dotyczą twardych PK (w przypadku oceny bezpieczeństwa analizowano specyficzne PL), włączono badania niespełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
57	Eickhoff, M. K., et al. (2020). "Effect of DAPAgliflozin on cardiac function in people with type 2 diabetes and albuminuria - A double blind randomized placebo-controlled crossover trial." <i>Journal of diabetes and its complications</i> 34(7): 107590.	zbyt mała liczebność populacji (RCT z <100 leczonych DAPA)
58	Eraikhuemen, N., et al. (2023). "Effects of the Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors on Cardiovascular Death and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Placebo-Controlled Clinical Trials." <i>American Journal of Cardiovascular Drugs</i> 23(2): 113-126.	populacja mieszana (część włączonych badań to badania wykluczone z niniejszej analizy)
59	Fadini, G. P., et al. (2022). "Efficacy of DAPAgliflozin in Southern Europe Across the Spectrum of Characteristics of Type 2 Diabetes: An International Real-World Analysis." <i>Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity</i> 15: 3533-3541.	pierwszorzędowe PK nie dotyczą twardych PK
60	Katsiadas, N., et al. (2022). "The effect of SGLT-2i administration on red blood cell distribution width in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus: a randomized study." <i>Frontiers in cardiovascular medicine</i> 9: 984092.	zbyt mała liczebność populacji (RCT z <100 leczonych DAPA)
61	Loukianov, M. M., et al. (2020). "Patients with combination of cardiovascular diseases and type 2 diabetes in recvasa and region registries: Multimorbidity, outcomes and potential effect of DAPAgliflozin in the russian clinical practice." <i>Rational Pharmacotherapy in Cardiology</i> 16(1): 59-68.	niewłaściwy język publikacji (rosyjski), wyniki dla DAPA pochodzą z DECLARE (nie z obserwacji)
62	McInnes, N., et al. (2020). "Remission of Type 2 Diabetes following a Short-term Intervention with Insulin Glargine, Metformin, and DAPAgliflozin." <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> 105(8): 2532-2540.	zbyt mała liczebność populacji (RCT z <100 leczonych DAPA)
63	Morales, C., et al. (2022). "Effectiveness and safety of DAPAgliflozin in real-life patients: data from the DAPA-RWE Spanish multicentre study." <i>Drugs in Context</i> 11.	pierwszorzędowe PK nie dotyczą twardych PK
64	Raja UY, Saravanan P. Dapagliflozin: The outcome of use as add-on therapy in real-life clinical setting -An Audit. <i>J Pak Med Assoc.</i> 2021 Sep;71(9):2214-2216. doi: 10.47391/JPMA.01-117. PMID: 34580517.	zbyt mała liczebność populacji (RWE z <500 leczonych DAPA)

\* badania opisane w ramach dodatkowych dowodów naukowych (patrz rozdz. 8); \*\* badanie włączone spoza przeglądu baz danych.

## 14.7 Krytyczna ocena badań pierwotnych

Tab. 38. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.

DECLARE-TIMI 58					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	882 ośrodki w 33 krajach (w tym w Polsce), AstraZeneca oraz początkowo również Bristol-Myers Squibb*	chorzy z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową	<ul style="list-style-type: none"> <li>DAPA 10 mg/d (+ terapia podstawowa**), N=8 582</li> <li>PLA (+ terapia podstawowa**), N=8 578</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>złożony punkt końcowy mierzony częstością występowania MACE<sup>^</sup></u></li> <li><u>złożony punkt końcowy (zgon sercowo-naczyniowy lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca)<sup>^^</sup></u></li> <li>złożony „nerkowy” punkt końcowy (<math>\geq 40\%</math> zmniejszenie EGFR do <math>&lt; 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyny sercowo-naczyniowych);</li> <li>zgon niezależnie od przyczyny;</li> <li>hospitalizacje z powodu zastoinowej niewydolności serca;</li> <li>złożony punkt końcowy: zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny, hospitalizacje z powodu niewydolności serca, hospitalizacja z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej lub hospitalizacja z jakiegokolwiek powodu, rewaskularyzacja;</li> <li>zmiana masy ciała w odniesieniu do wartości początkowej;</li> </ul> <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>złożony „nerkowy” punkt końcowy (<math>\geq 40\%</math> zmniejszenie EGFR do <math>&lt; 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek);</li> <li>składowe złożonych punktów końcowych;</li> <li>HbA1c;</li> <li>rozpoczęcie leczenia insuliną u pacjentów nieotrzymujących leczenia insuliną na początku badania;</li> <li>potrzeba zwiększenia dawki o co najmniej 1 stopień w przypadku doustnego leku przeciwcukrzycowego lub lub zwiększenia dawki insuliny o <math>\geq 25\%</math> przez <math>\geq 3</math> miesiące lub dodanie nowego leku przeciwcukrzycowego;</li> <li>duża hipoglikemia i / lub hospitalizacja z powodu hipoglikemii;</li> </ul>	AOTM: IIA JADAD: 5 Cochrane: wysokie w odniesieniu do selektywnego raportowania, niskie w odniesieniu do pozostałych domen

				<ul style="list-style-type: none"> <li>• nowa i / lub postępowanie nefropatii cukrzycowej;</li> <li>• laseroterapia siatkówki i / lub leczenie śródgałkowe z powodu rozwoju i / lub pogorszenia retinopatii cukrzycowej;</li> <li>• zmiana ciśnienia krwi od wartości początkowej;</li> <li>• każdy udar (niedokrwienny, krwotoczny, nieokreślony);</li> <li>• rewaskularyzacja obwodowa i / lub amputacja;</li> <li>• ciężkie ZN;</li> <li>• ZN prowadzące do przerwania leczenia.</li> </ul>	
<b>kryteria włączenia</b>		<b>kryteria wykluczenia</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• cukrzyca typu 2;</li> <li>• wiek <math>\geq</math> 40 lat;</li> <li>• HbA1c <math>\geq</math> 6,5% ale <math>&lt;</math>12%;</li> <li>• klirens kreatyniny <math>\geq</math> 60 ml/min;</li> <li>• wiele czynników ryzyka ASCVD (mężczyźni <math>\geq</math> 55 r.ż. lub kobiety <math>\geq</math> 60 r.ż. z <math>\geq</math> 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).</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie następujących leków: obecne lub niedawne (w ciągu 24 miesięcy) leczenie pioglitazonem i (lub) stosowanie pioglitazonu łącznie przez 2 lata lub dłużej przez całe życie; obecne lub niedawne (w ciągu 12 miesięcy) leczenie rozyglitazonem; poprzednie leczenie dowolnym inhibitorem SGLT2; każdy pacjent aktualnie leczony przewlekłym (<math>&gt;</math> 30 kolejnych dni) doustnym sterydem w dawce równoważnej doustnemu prednizolonowi <math>\geq</math> 10 mg/d;</li> <li>• ostre zdarzenie sercowo-naczyniowe, np. ostry zespół wieńcowy (ACS), przemijający atak niedokrwienny (TIA), udar mózgu, dowolna rewaskularyzacja, niewyrównana niewydolność serca (HF), przedłużony częstoskurcz komorowy <math>&lt;</math>8 tygodni przed randomizacją; pacjentów z ostrymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi można zapisać na okres wstępny, o ile randomizacja nie nastąpi w ciągu 8 tygodni od zdarzenia;</li> <li>• skurczowe ciśnienie tętnicze <math>&gt;</math> 180 lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze <math>&gt;</math> 100 mmHg przy randomizacji; pacjenta należy wykluczyć, jeśli albo ciśnienie skurczowe jest podwyższone (<math>&gt;</math> 180 mmHg) lub ciśnienie rozkurczowe jest podwyższone (<math>&gt;</math> 100 mmHg) w obu pomiarach;</li> <li>• AST or ALT <math>&gt;</math>3x ULN or bilirubina całkowita <math>&gt;</math>2.5 x ULN.</li> </ul>			
<b>komentarz: brak</b>					
<p>* 1 z autorów (dr Zelniker) otrzymywał również stypendium z <i>Deutsche Forschungsgemeinschaft</i>; ** zastosowanie leków obniżających stężenie glukozy, innych niż 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; ^ pierwszorzędowy punkt końcowy oceny bezpieczeństwa i pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności; ^^ pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności.</p>					



Norhammer 2019					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
obserwacyjne kohortowe	baza danych badań DAISY zawiera informacje o pacjentach T2D z trzech powiązanych krajowych szwedzkich rejestrów z pełnym pokryciem populacji szwedzkiej	chorzy z cukrzycą typu 2, którzy spełnili główne kryteria włączenia DECLARE-TIMI 58 - 28 408 analizowanych pacjentów, 1,6 roku (45 434 pacjentolat)	<ul style="list-style-type: none"> <li>DAPA (bd na temat dawki), N=7102</li> <li>inne leki przeciwcukrzycowe (brak szczegółowych danych), N=21306</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyn CV</li> <li>MACE</li> <li>hospitalizacja z powodu HF</li> <li>zawał mięśnia sercowego</li> <li>udar</li> <li>zgon z przyczyn CV</li> <li>zgon niezależnie od przyczyny</li> <li>migotanie przedsionków</li> <li>ciężka hipoglikemia</li> </ul>	AOTM: IIA JADAD: 5 Cochrane: wysokie w odniesieniu do selektywnego raportowania, niskie w odniesieniu do pozostałych domen
kryteria włączenia					kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy ze szwedzkich rejestrów narodowych (<i>the Swedish Prescribed Drug Register, the Cause of Death Register, and the National Patient Register</i>), którzy rozpoczęli leczenie DAPA lub innymi lekami przeciwcukrzycowymi (z wyjątkiem inhibitorów SGLT2) w latach 2013-2016;</li> <li>cukrzyca typu 2;</li> <li>wiek <math>\geq 40</math> lat i stwierdzona choroba CV lub obecność wielu czynników ryzyka, np. mężczyźni w wieku <math>\geq 55</math> lat i kobiety w wieku <math>\geq 60</math> lat z nadciśnieniem tętniczym lub dyslipidemią.</li> </ul>					<ul style="list-style-type: none"> <li>-</li> </ul>
komentarz: brak					
-					

## 14.8 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ<sup>18</sup>

Analiza kliniczna		Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?	2.2	szczegółowy opis w <i>Analizie Problemu Decyzyjnego</i>
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.3	Szczegółowy opis w <i>Analizie Problemu Decyzyjnego</i>
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3.3	tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1, 2.1	tak
	metodyki badań?	3.1	tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	4.2.1, 4.2.4	tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2.1	tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi,	5, 6	tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	14.5	tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2, 4.1, 7, 14.6	tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	4.2.1	tak
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.1	wskazano, że badania były randomizowane
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	wskazano liczebność i dawkowanie w grupach interwencji i komparatora
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6	tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	9	tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-	nie dotyczy
	<b>Ogólne adnotacje</b>		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej	Piśmiennictwo	tak

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	wykorzystanej publikacji,		
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	tak

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....	22
Tab. 2. Występowanie cukrzycy wśród osób dorosłych w Polsce (na podstawie danych o udzielonych świadczeniach, dane NFZ i GUS).....	24
Tab. 3. Udział poszczególnych terapii w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 w Polsce. ....	27
Tab. 4. Oszacowanie rocznej liczebności populacji z cukrzycą typu 2 z niewystarczającą kontrolą glikemii (na podstawie ekstrapolowanych danych z raportu NFZ i danych AOTMiT/SWIAD NFZ). ....	28
Tab. 5. Zachorowalność i współczynnik zapadalności na cukrzycę wśród dorosłych w Polsce (na podstawie danych o udzielonych świadczeniach, dane NFZ i GUS). ....	30
Tab. 6. Umieralność z powodu cukrzycy w Polsce w 2017 r. ....	30
Tab. 7. Refundowane substancje czynne w cukrzycy typu 2. ....	32
Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 27.02.2020 r. ....	36
Tab. 9. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 21.07.2023 r. ....	36
Tab. 10. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy EMBASE ( <i>Biomedical Answers</i> ); dane na dzień 27.02.2020 r. ....	37
Tab. 11. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy EMBASE ( <i>Biomedical Answers</i> ); dane na dzień 21.07.2023 r. ....	38
Tab. 12. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> do dnia 27.02.2020 r. ....	39
Tab. 13. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> do dnia 21.07.2023 r. ....	40
Tab. 14. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD); dane na dzień 27.02.2020 r.* ....	40
Tab. 15. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania - badania randomizowane. ....	47
Tab. 16. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania - c.d.....	48
Tab. 17. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT. ....	49
Tab. 18. Ocena ryzyka błędu systematycznego Cochrane badania DECLARE-TIMI 58.....	49
Tab. 19. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia chorych - badania pierwotne. ....	50
Tab. 20. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych, cz. 1. ....	52
Tab. 21. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych - cz. 2. ....	52
Tab. 22. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych - stosowane leczenie obniżające stężenie lipidów i sercowo-naczyniowe, n (%). ....	53
Tab. 23. Zestawienie punktów końcowych. ....	55
Tab. 24. Chorzy, którzy nie ukończyli badania lub przegrali leczenie, n (%).^ ....	57
Tab. 25. Chorzy, którzy przegrali badanie DECLARE-TIMI 58 oraz chorzy, którzy przegrali leczenie w badaniu DECLARE-TIMI 58. ....	58

---

Tab. 26. Ocena skuteczności DAPA vs PLA na podstawie badania DECLARE-TIMI 58 - dychotomiczne punkty końcowe.....	61
Tab. 27. Ocena skuteczności DAPA vs PLA na podstawie badania DECLARE-TIMI 58 - ciągłe punkty końcowe.....	63
Tab. 28. Ocena bezpieczeństwa DAPA vs PLA na podstawie badania DECLARE-TIMI 58.....	79
Tab. 29. Charakterystyka badania Norhammar 2019.....	89
Tab. 30. Charakterystyka początkowa populacji chorych w badaniu Norhammar 2019. ....	89
Tab. 31. Charakterystyka początkowa populacji chorych w badaniu Norhammar 2019 - stosowane leczenie obniżające stężenie glukozy i sercowo-naczyniowe, n (%). ....	90
Tab. 32. Ocena efektywności praktycznej DAPA vs inne leki przeciwcukrzycowe na podstawie badania Norhammar 2019. ....	91
Tab. 33. Ocena jakości badania Norhammar 2019 wg skali NOS. ....	94
Tab. 34. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dapagliflozynę.....	105
Tab. 35. WHO Uppsala Monitoring Centre - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dapagliflozynę. ....	107
Tab. 36. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w cukrzycy.....	126
Tab. 37. Arkusz oceny badania wg Jadad. ....	157
Tab. 38. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu. ....	175

## Spis rycin

Ryc. 1. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą wg ESC/EASD z 2019 r. ....	4
Ryc. 2. Reprezentatywność populacji w badaniach DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozyna), EMPA-REG (empagliflozyna) i CANVAS (kanagliflozyna) w populacji ogólnej z cukrzycą typu 2.....	5
Ryc. 3. Różnice w populacjach między badaniami DECLARE, EMPA-REG i CANVAS - odsetek chorych z potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową”’.....	6
Ryc. 4. Najczęstsze kombinacje wykupionych substancji czynnych, stosowanych w leczeniu cukrzycy, przez dorosłych pacjentów (2018 r.).....	26
Ryc. 5. Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą (w tys.) stosujących farmakoterapię - dane NFZ dla lat 2013-2018 ekstrapolowane zgodnie z trendem liniowym na lata 2019-2026. ....	27
Ryc. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dapagliflozyny (diagram QUOROM <sup>31</sup> /PRISMA <sup>32</sup> ). ....	45
Ryc. 7. Chorzy, którzy przegrali badanie DECLARE-TIMI 58 (OR).....	58
Ryc. 8. Chorzy, którzy przegrali badanie DECLARE-TIMI 58 (RD).....	58
Ryc. 9. Chorzy, którzy przegrali leczenie w badaniu DECLARE-TIMI 58 (OR).....	58
Ryc. 10. Chorzy, którzy przegrali leczenie w badaniu DECLARE-TIMI 58 (RD). ....	59
Ryc. 11. Główne wyniki oceny skuteczności i ich składowe - badanie DECLARE-TIMI 58 (DECLARE-TIMI 58). ....	63
Ryc. 12. Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe - badanie DECLARE-TIMI 58 (OR). ....	64
Ryc. 13. Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe - badanie DECLARE-TIMI 58 (RD). ....	64
Ryc. 14. Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe - badanie DECLARE-TIMI 58 (HR). ....	65
Ryc. 15. Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe, analiza podgrup - badanie DECLARE-TIMI 58 (HR). ....	66
Ryc. 16. Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe, analiza podgrup po zawale serca - badanie DECLARE-TIMI 58 (HR). ....	66
Ryc. 17. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF - badanie DECLARE-TIMI 58 (OR).....	67
Ryc. 18. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF - badanie DECLARE-TIMI 58 (RD).....	67
Ryc. 19. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF - badanie DECLARE-TIMI 58 (HR).....	67
Ryc. 20. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca, analiza podgrup - badanie DECLARE-TIMI 58 (HR).....	68
Ryc. 21. Złożony „nerkowy” punkt końcowy* - badanie DECLARE-TIMI 58 (OR). ....	68
Ryc. 22. Złożony „nerkowy” punkt końcowy* - badanie DECLARE-TIMI 58 (RD). ....	69
Ryc. 23. Złożony „nerkowy” punkt końcowy* - badanie DECLARE-TIMI 58 (HR). ....	69
Ryc. 24. Złożony „nerkowy” punkt końcowy* - badanie DECLARE-TIMI 58 (OR). ....	69
Ryc. 25. Złożony „nerkowy” punkt końcowy* - badanie DECLARE-TIMI 58 (RD). ....	70
Ryc. 26. Zgon niezależnie od przyczyny - badanie DECLARE-TIMI 58 (OR). ....	70
Ryc. 27. Zgon niezależnie od przyczyny - badanie DECLARE-TIMI 58 (RD). ....	70
Ryc. 28. Zgon niezależnie od przyczyny - badanie DECLARE-TIMI 58 (HR). ....	71

Ryc. 29. Hospitalizacje z powodu niewydolności serca - badanie DECLARE-TIMI 58 (OR). .....	71
Ryc. 30. Hospitalizacje z powodu niewydolności serca - badanie DECLARE-TIMI 58 (RD). .....	71
Ryc. 31. Zawał mięśnia sercowego - badanie DECLARE-TIMI 58 (OR). ....	72
Ryc. 32. Zawał mięśnia sercowego - badanie DECLARE-TIMI 58 (RD).....	72
Ryc. 33. Udar niedokrwienny - badanie DECLARE-TIMI 58 (OR). ....	72
Ryc. 34. Udar niedokrwienny - badanie DECLARE-TIMI 58 (RD). ....	72
Ryc. 35. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych - badanie DECLARE-TIMI 58 (OR). ....	73
Ryc. 36. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych - badanie DECLARE-TIMI 58 (RD). ....	73
Ryc. 37. Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe - badanie DECLARE-TIMI 58 (OR). ....	73
Ryc. 38. Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe - badanie DECLARE-TIMI 58 (RD).....	73
Ryc. 39. Poziom hemoglobiny glikowanej (HbA <sub>1c</sub> ) po 48 mies. - badanie DECLARE-TIMI 58 (MD). ....	74
Ryc. 40. Skorygowany średni poziom hemoglobiny glikowanej (HbA <sub>1c</sub> ) w czasie - badanie DECLARE-TIMI 58 (MD).....	74
Ryc. 41. Wartość masy ciała po 48 mies. - badanie DECLARE-TIMI 58 (MD). ....	74
Ryc. 42. Skorygowana średnia masa ciała w czasie - badanie DECLARE-TIMI 58 (MD). ....	75
Ryc. 43. Wartość skurczowego ciśnienia tętniczego po 48 mies. - badanie DECLARE-TIMI 58 (MD). ....	75
Ryc. 44. Skorygowane średnie skurczowe ciśnienie tętnicze w czasie - badanie DECLARE-TIMI 58 (MD).....	76
Ryc. 45. Wartość rozkurczowego ciśnienia tętniczego po 48 mies. - badanie DECLARE- TIMI 58 (MD).....	76
Ryc. 46. Skorygowane średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze w czasie - badanie DECLARE-TIMI 58 (MD).....	77
Ryc. 47. Zdarzenia niepożądane ogółem - badanie DECLARE-TIMI 58 (OR). ....	81
Ryc. 48. Zdarzenia niepożądane ogółem - badanie DECLARE-TIMI 58 (RD).....	81
Ryc. 49. Najważniejsze zdarzenia niepożądane cz.1 - badanie DECLARE-TIMI 58 (OR). ....	83
Ryc. 50. Najważniejsze zdarzenia niepożądane cz.1 - badanie DECLARE-TIMI 58 (RD). ....	84
Ryc. 51. Najważniejsze zdarzenia niepożądane cz.2 - badanie DECLARE-TIMI 58 (OR). ....	85
Ryc. 52. Najważniejsze zdarzenia niepożądane cz.2 - badanie DECLARE-TIMI 58 (RD). ....	86
Ryc. 53. Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq$ 2% w którymkolwiek ramieniu badania - badanie DECLARE-TIMI 58 (OR). ....	87
Ryc. 54. Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq$ 2% w którymkolwiek ramieniu badania - badanie DECLARE-TIMI 58 (RD).....	87
Ryc. 55. Zestawienie wyników badania Norhammar 2019 z wynikami innych badań oceniających CVOT. ....	92
Ryc. 56. Wyniki badania Norhammar 2019 w populacji ITT i OT.....	93
Ryc. 57. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą wg ESC/EASD z 2019 r. ....	111
Ryc. 58. Różnice w populacjach między badaniami DECLARE, EMPA-REG i CANVAS - odsetek chorych z potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową. ....	115



Ryc. 59. Reprezentatywność populacji w badaniach DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozyna), EMPA-REG (empagliflozyna) i CANVAS (kanagliflozyna) w populacji ogólnej z cukrzycą typu 2.....	115
<b>Ryc. 60. Częstość poważnych zdarzeń niepożądaney w subpopulacji chorych po przebytych zawale serca<sup>3</sup>. .....</b>	<b>116</b>

## Piśmiennictwo

- <sup>1</sup> Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME, Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
- <sup>2</sup> Wittbrodt ET, Eudicone JM, Bell KF, Enhoffer DM, Latham K, Green JB. Eligibility varies among the 4 sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor cardiovascular outcomes trials: implications for the general type 2 diabetes US population. *Am J Manag Care*. 2018 Apr;24(8 Suppl):S138-S145.
- <sup>3</sup> Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, Zelner 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. *Circulation*. 2019 May 28;139(22):2516-2527.
- <sup>4</sup> Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2023). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018. *Curr Top Diabetes*, 2023; 3 (1): 1-140.
- <sup>5</sup> American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S140-S157. doi: 10.2337/dc23-S009.
- <sup>6</sup> Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. 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 Dec;41(12):2669-2701. doi: 10.2337/dci18-0033. Epub 2018 Oct 4.
- <sup>7</sup> 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). *Diabetologia*. 2019 Dec 19. doi: 10.1007/s00125-019-05039-w. [Epub ahead of print]
- <sup>8</sup> Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022 Sep 24. doi: 10.1007/s00125-022-05787-2. Epub ahead of print. PMID: 36151309.
- <sup>9</sup> Shaughnessy AF. ADA/EASD Updated Guidelines: Glycemic Control Is Only Part of the Management of Type 2 Diabetes. *Am Fam Physician*. 2023 May;107(5):Online. PMID: 37192089.
- <sup>10</sup> National Institute for Health and Care Excellence, Type 2 diabetes in adults: management. NICE guidelines [NG28]. December 2015, last updated August 2019 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28> [stan na 08.08.2023 r.]
- <sup>11</sup> Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zlecenie nr 68/2020, Forxiga, dapagliflozinum, tabletki powlekane, 10 mg, 30, tabl. (30 x 1), kod EAN: 05909990975884 we wskazaniu: „Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowonaczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub

retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: • wiek  $\geq$  55 lat dla mężczyzn,  $\geq$  60 lat dla kobiet, • dyslipidemia, • nadciśnienie tętnicze, • palenie tytoniu, • otyłość.”, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 27.07.2023 r.].

<sup>12</sup> AstraZeneca. Farxiga achieved a positive result in the Phase III DECLARE-TIMI 58 trial, a large cardiovascular outcomes trial in 17,000 patients with type-2 diabetes. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2018/farxiga-achieved-a-positive-result-in-the-phase-iii-declare-timi-58-trial-a-large-cardiovascular-outcomes-trial-in-17000-patients-with-type-2-diabetes-24092018.html> [stan na 29.10.2018 r.].

<sup>13</sup> ClinicalTrials.gov. Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI58). NCT01730534. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01730534> [stan na 29.10.2018 r.].

<sup>14</sup> Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Bansilal S, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JP, Gause-Nilsson IA, Langkilde AM, Johansson PA, Sabatine MS. The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Trial. *Am Heart J.* 2018 Jun;200:83-89. doi: 10.1016/j.ahj.2018.01.012. Epub 2018 Feb 7.

<sup>15</sup> Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP, Cahn A, Kato ET, Silverman MG, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Gause-Nilsson IAM, Langkilde AM, Johansson PA, Sabatine MS, Wiviott SD. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics. *Diabetes Obes Metab.* 2018 May;20(5):1102-1110. doi: 10.1111/dom.13217. Epub 2018 Feb 14.

<sup>16</sup> ██████████ Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2023.

<sup>17</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, sierpień 2016. [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl) [dostęp 8.11.2018 r.].

<sup>18</sup> Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 1 marca 2021 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dz.U.* 2021 poz. 523.

<sup>19</sup> International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, Tenth edition 2021. <https://diabetesatlas.org/en/resources/> [stan na 4.08.2023 r.]

<sup>20</sup> NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Strategii. Warszawa, listopad 2019. <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/> [dostęp: 08.08.2023 r.].

<sup>21</sup> Podsumowanie Projektu Rozpowszechnienie Cukrzycy i Koszty NFZ oraz pacjenta - A.D. 2017. [https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2020/01/Ekspertyza\\_cukrzyca\\_raport\\_ko%C5%84cowy.pdf](https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2020/01/Ekspertyza_cukrzyca_raport_ko%C5%84cowy.pdf) [stan na 05.03.2020 r.]

<sup>22</sup> Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małecki M. The Polish Diabetes Registry for Adults – a pilot study. *Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce – program pilotażowy.* *Diabetologia Kliniczna* 2012;1(1):3-11.

<sup>23</sup> NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Strategii. Warszawa, listopad 2019. <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/> [dostęp 20.10.2018 r.].

<sup>24</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Maysiglu (sitalgliptyna) w leczeniu cukrzycy typu 2 u osób dorosłych. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4230.14.2022. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/118/AWA/118\\_AWA\\_OT.4230.14.2022\\_Maysiglu\\_T2DM\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/118/AWA/118_AWA_OT.4230.14.2022_Maysiglu_T2DM_BIP_REOPTR.pdf) [stan na 09.08.2023 r.]

- <sup>25</sup> Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease (GBD). <http://www.healthdata.org/gbd> [stan na 23.12.2019 r.].
- <sup>26</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-czerwca-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-refundowanych-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2023-r> [stan na 09.08.2023 r.].
- <sup>27</sup> Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011). Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format. <http://www.cochrane.org/handbook/box-64b-cochrane-highly-sensitive-search-strategy-identifying-randomized-trials-medline-sen> [dostęp 8.11.2018 r.].
- <sup>28</sup> Clinical Evidence (BMJ). <http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665076.html> [dostęp 8.11.2018 r.].
- <sup>29</sup> Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.
- <sup>30</sup> Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration 2008.
- <sup>31</sup> Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999; 354:1896-900.
- <sup>32</sup> Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.
- <sup>33</sup> McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction., *N Engl J Med.*, 2019, 381(21):1995-2008.
- <sup>34</sup> Kosiborod M. N., Jhund P. S., Docherty K. F., Diez M., Petrie M. C, Verma S., Nicolau J. C., Merkely B., DeMets D. L., Inzucchi S. E., Køber L., Martinez F. A., Ponikowski P., Sabatine M. S., Solomon S. D., Bengtsson O., Lindholm D., Niklasson A., Sjöstrand M., Langkilde A. M., McMurray J. J. V., . Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction Results From the DAPA-HF Trial, *Circulation*, 2020, 141: 90-99.
- <sup>35</sup> Solomon S.D., McMurray J.J.V., Claggett B., de Boer R.A., DeMets D., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Kosiborod M.N., Lam C.S.P., Martinez F., Shah S.J., Desai A.S., Jhund P.S., Belohlavek J., Chiang C.-E., Borleffs C.J.W., Comin-Colet J., Dobreanu D., Drozd J., Fang J.C., Alcocer-Gamba M.A., Al Habeeb W., Han Y., Cabrera Honorio J.W., Janssens S.P., Katova T., Kitakaze M., Merkely B., O'Meara E., Saraiva J.F.K., Tereshchenko S.N., Thierer J., Vaduganathan M., Vardeny O., Verma S., Pham V.N., Wilderäng U., Zaozerska N., Bachus E., Lindholm D., Petersson M., Langkilde A.M. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *The New England journal of medicine* 2022 387:12 (1089-1098).
- <sup>36</sup> Inzucchi S.E., Claggett B.L., Vaduganathan M., Desai A.S., Jhund P.S., de Boer R.A., Hernandez A.F., Kosiborod M.N., Lam C.S.P., Martinez F., Shah S.J., Verma S., Han Y., Kerr Saraiva J.F., Bengtsson O., Petersson M., Langkilde A.M., McMurray J.J.V., Solomon S.D. Efficacy and safety of

dapagliflozin in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction by baseline glycaemic status (DELIVER): a subgroup analysis from an international, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Diabetes and Endocrinology* 2022 10:12 (869-881).

<sup>37</sup> Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.

<sup>38</sup> Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Toto RD, Sjöström CD, Langkilde AM, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Jan;9(1):22-31.

<sup>39</sup> U.S. Food and Drug Administration. FDA Briefing Document. NDA 202293. Dapagliflozin tablets, 5 and 10 mg. Sponsor: Bristol-Myers Squibb. Advisory Committee Meeting, July 19, 2011. <http://www.fda.gov/downloads/Adviso...rugsAdvisoryCommittee/UCM262994.pdf> [dostęp 8.11.2018 r.].

<sup>40</sup> U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. APPLICATION NUMBER: 202293Orig1s000. Summary Review. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/202293Orig1s000SumR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/202293Orig1s000SumR.pdf) [dostęp 10.11.2018 r.].

<sup>41</sup> U.S. Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm380829.htm> [dostęp 10.11.2018 r.].

<sup>42</sup> European Medicines Agency (EMA). [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002322/WC500136025.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002322/WC500136025.pdf) [dostęp: 10.11.2018 r.]

<sup>43</sup> Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. <http://www.urpl.gov.pl/pl> [dostęp: 02.08.2023].

<sup>44</sup> Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. FORXIGA™ (dapagliflozyna) 5 mg - usunięcie wskazania do stosowania w cukrzycy typu 1. <https://urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Forxiga%205%20mg%20%2029.10.2021.pdf> [dostęp:02.08.2023].

<sup>45</sup> Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Stosowanie inhibitorów kotransportera sodowo - glukozyowego 2 (SGLT2) - ryzyko zgorzeli Fourniera (martwicze zapalenie powięzi krocza). [https://urpl.gov.pl/sites/default/files/DHPC\\_SGLT2i\\_0055.2018.pdf](https://urpl.gov.pl/sites/default/files/DHPC_SGLT2i_0055.2018.pdf) [dostęp:02.08.2023].

<sup>46</sup> European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu/ema/> [dostęp: 02.08.2023].

<sup>47</sup> European Medicines Agency. Forxiga, dapagliflozin. Charakterystyka Produktu Leczniczego. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 02.08.2023].

<sup>48</sup> European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 05-08 June 2023. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-5-8-june-2023\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-5-8-june-2023_en.pdf) [dostęp: 02.08.2023].

<sup>49</sup> EMA European Database of ADR; <http://www.adrreports.eu/> [dostęp: 02.08.2023].

- <sup>50</sup> Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/> [dostęp: 02.08.2023].
- <sup>51</sup> Food and Drug Administration. FARXIGA® (dapagliflozin). Summary Product Characteristics. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/202293s026lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/202293s026lbl.pdf) [dostęp: 02.08.2023].
- <sup>52</sup> WHO Uppsala Monitoring Centre; <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 02.08.2023].
- <sup>53</sup> 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.].
- <sup>54</sup> Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, Zelniker TA, Cahn A, Furtado RHM, Kuder J, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Bonaca MP, Ruff CT, Desai AS, Goto S, Johansson PA, Gause-Nilsson I, Johanson P, Langkilde AM, Raz I, Sabatine MS, Wiviott SD. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019 May 28;139(22):2528-2536.
- <sup>55</sup> Cahn, A., et al. (2021). "Cardiorenal outcomes with DAPAgliflozin by baseline glucose-lowering agents: Post hoc analyses from DECLARE-TIMI 58." *Diabetes, Obesity and Metabolism* 23(1): 29-38.
- <sup>56</sup> MacMahon S., Peto R., Cutler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774.
- <sup>57</sup> Collins R., Peto R., MacMahon S. i wsp. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Cz. 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-838.
- <sup>58</sup> Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):644-657.
- <sup>59</sup> 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. *Circulation*. 2019 May 28;139(22):2516-2527.
- <sup>60</sup> McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.
- <sup>61</sup> Kosiborod MN, Jhund P, Docherty KF, et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function and Quality of Life in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results from the DAPA-HF Trial. *Circulation*. 2019 Nov 17. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138. [Epub ahead of print]
- <sup>62</sup> Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą 2023 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, <https://ptdiab.pl/zalecenia-ptd/zalecania-aktywni-czlonkowie-2023> [dostęp: 02.08.2023].