



**Wniosek o objęcie refundacją
leku Forxiga (dapagliflozyna)
we wskazaniu:**

cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ 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

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.19.2023

Data ukończenia: 19 października 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy AstraZeneca AB

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Boehringer Ingelheim Sp. z o.o. oraz Janssen-Cilag International NV

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB, Boehringer Ingelheim Sp. z o.o. oraz Janssen-Cilag International NV

Dane określone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców AstraZeneca AB, Boehringer Ingelheim Sp. z o.o. oraz Janssen-Cilag International NV

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (AstraZeneca AB, Boehringer Ingelheim Sp. z o.o. oraz Janssen-Cilag International NV) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB, Boehringer Ingelheim Sp. z o.o. oraz Janssen-Cilag International NV

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|-------------------------|---|
| AC | Afrokara bowie (ang. afro-Caribbean) |
| ACS | ostry zespół wieńcowy (ang. Acute Coronary Syndrome) |
| aCVD | miażdżycowa choroba układu krążenia (ang. atherosclerotic cardiovascular disease) |
| AE | analiza ekonomiczna |
| AEs | zdarzenia niepożądane (ang. adverse events) |
| AF | migotanie przedsionków |
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| AKL | analiza kliniczna |
| ALT | aminotransferaza alaninowa |
| AR | analiza racjonalizacyjna |
| ASCVD | arteriosklerotyczna choroba układu krążenia (ang. atherosclerotic cardiovascular disease) |
| AST | aminotransferaza asparaginianowa |
| AWA | analiza weryfikacyjna Agencji |
| AWB | analiza wpływu na budżet |
| AWMSG | All Wales Medicines Strategy Group |
| b/d | brak danych |
| BIP | Biuletyn Informacji Publicznych |
| BMI | wskaźnik masy ciała (ang. body mass index) |
| CABG | pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. coronary artery bypass graft) |
| CAD | choroba wieńcowa (ang. coronary artery disease) |
| CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health |
| CANA | kangliflozyna |
| CD | cena detaliczna |
| CEA | analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis) |
| CER | współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio) |
| CHB | cena hurtowa brutto |
| CHMP | Committee for Medicinal Products for Human Use |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | przedział ufności (ang. confidence interval) |
| CKD | przewlekła choroba nerek (ang. chronic kidney disease); |
| CMA | analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis) |
| CUA | analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis) |
| CUR | współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio) |
| CV | sercowo-naczyniowe (ang. cardiovascular) |
| CVD | choroba sercowo-naczyniowa (ang. cardiovascular disease) |
| CZN | cena zbytu netto |
| DAPA | dapagliflozyna, |
| DBP | rozkurczone ciśnienie tętnicze (ang. diastolic blood pressure) |
| DDD | Definiowana Dawka Dobowa (ang. Daily. Defined Dose) |

| | |
|-------------------------|--|
| DES | symulacji zdarzeń dyskretnych (ang. discrete event simulation) |
| DGL | Departament Gospodarki Lekami |
| DKA | cukrzycowa kwasica ketonowa (ang. diabetes ketoacidosis) |
| DPP-4 | inhibitory dipeptydylo-peptydazy 4 (ang. dipeptidyl peptidase-4 inhibitors) |
| EF | frakcja wyrzutowa (ang. ejection fraction) |
| EFTA | Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu |
| eGFR | szacowane przesączanie kłębuszkowe (ang. estimated glomerular filtration rate) |
| EMA | Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency) |
| EMPA | empagliflozyna |
| ESKD/ESRD | schyłkowa niewydolność nerek (ang. end stage kidney disease, end stage renal disease) |
| FDA | Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration) |
| FPG | stężenie glukozy na czczo |
| G-BA | Gemeinsame Bundesausschuss |
| GFR | współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. glomerular filtration rate) |
| GGN | górna granica normy |
| GLP-1 | peptyd glukagonopodobny 1 |
| GUS | Główny Urząd Statystyczny |
| HAP | hospitalizacja z powodu niestabilnej duszniczy bolesnej (ang. hospitalisation for angina pectoris) |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HbA1c | hemoglobina glikowana |
| HDL-C | cholesterol o wysokiej gęstości (ang. high-density lipoprotein- cholesterol) |
| HF | niewydolność serca (ang. heart failure) |
| HF_{rEF} | niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (ang. heart failure with reduced ejection fraction) |
| HHF | hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. hospitalisation for heart failure) |
| HR | iloraz hazardów (ang. hazard ratio) |
| HSE | Health Survey for England |
| HTA | ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment) |
| ICER | koszt uzyskania dodatkowego roku życia (ang. incremental cost-effectiveness ratio) |
| ICUR | inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio) |
| INS | insulina |
| IQR | zakres międzykwartyłowy (ang. interquartile range) |
| IS | Udar niedokrwienny |
| iTT | populacja zgodna z zamiarem leczenia (ang. intention to treat) |
| Komparator | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej |
| Lek | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301, z późn. zm.) |
| LY | lata życia (life years) |
| LYG | zyskany rok życia |
| MACE | poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. major adverse cardiovascular event) |
| MAPE | mean absolute percentage error |
| MD | różnica średnich (ang. mean difference) |

| | |
|--|--|
| MET | metformina |
| MI | zawał mięśnia sercowego (ang. myocardial infraction) |
| MSLAR | mean squared log of the accuracy ratio |
| MSLE | mean squared logit error |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| n/d | nie dotyczy |
| NCCHTA | Krajowe Centrum Koordynacyjne ds. Oceny Technologii Medycznych (ang. National Coordinating Centre for Health Technology Assessment) |
| NCPE | National Centre for Pharmacoeconomics |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | ang. National Institute for Health and Care Excellence |
| NNH | liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm) |
| NNT | liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat) |
| NOS | Newcastle-Ottawa Scale |
| NYHA | skala ciężkości objawów niewydolności serca według New York Heart Association |
| OAD | doustne leki przeciwcukrzycowe |
| OR | iloraz szans (ang. odds ratio) |
| PAD | choroba tętnic obwodowych (ang. peripheral arterial disease) |
| PBAC | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee |
| PCI | Przełskórna interwencja wieńcowa (ang. Percutaneous coronary intervention) |
| PKB | Produkt krajowy brutto |
| PLC/PLA | Placebo |
| PLD | Dane z poziomu pacjenta (ang. Patient-level data) |
| PO | Poziom odpłatności |
| PPAR-γ | Receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów (ang. Peroxisome proliferator-activated receptor) |
| PSM | Pochodne sulfonilomocznika |
| PTD | Polskie Towarzystwo Diabetologiczne |
| PTK | Polskie Towarzystwo Kardiologiczne |
| PVD | Choroba naczyń obwodowych |
| QALY | Lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality-adjusted life year) |
| RB | Korzyść względna (relative benefit) |
| RCT | Randomizowane badanie kliniczne (ang. Randomized controlled trial) |
| RD | Różnica ryzyka (ang. Risk difference) |
| RMSPE | Root mean square percentage error |
| Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej | rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836) |
| Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych | rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74) |
| RP | Rada Przejrzystości |
| RR | Ryzyko względne (relative risk, risk ratio) |

| | |
|-------------------------------|--|
| RSS | Instrument dzielenia ryzyka (ang. Risk sharing scheme) |
| SAE | Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious adverse event) |
| SAP | Analiza oceny bezpieczeństwa w populacji (ang. Safety analysis population) |
| SBP | Skurczowe ciśnienie krwi (ang. Systolic blood pressure) |
| SBU | Statens beredning för medicinsk utvärdering |
| SD | Odchylenie standardowe (ang. Standard deviation) |
| SE | Błąd standardowy (ang. Standard error) |
| SGLT-2/iSGLT-2 | Inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2 |
| SMC | Scottish Medicines Consortium |
| SoC | Leczenie standardowe |
| SU | Sulfonylomocznik |
| T2DM | Cukrzyca typu 2 |
| TC | Cholesterol całkowity (ang. Total cholesterol) |
| Technologia | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji |
| TIA | przem jający atak niedokrwienny (ang. transient ischemic attack) |
| UACR | wskaźnik albumina/kreatynina w moczu |
| UCZ | urzędowa cena zbytu |
| UE | Unia Europejska |
| ULT | górną granicę normy (ang. upper limit of normal) |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| Ustawa o refundacji | ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826 z późn. zm.) |
| Ustawa o świadczeniach | ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561, z późn. zm.) |
| WDŚ | wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization) |
| WLF | Wysokość limitu finansowania |
| Wnioskodawca | Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji |
| Wytyczne AOTMiT | Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. |
| ZN | Zdarzenie niepożądane |

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| Wykaz wybranych skrótów | 3 |
| Spis treści | 7 |
| 1. Informacje o wniosku | 9 |
| 2. Przedmiot i historia zlecenia | 10 |
| 2.1. Korespondencja w sprawie | 10 |
| 2.2. Kompletność dokumentacji | 10 |
| 3. Problem decyzyjny | 11 |
| 3.1. Technologia wnioskowana | 11 |
| 3.1.1. Informacje podstawowe | 11 |
| 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie | 11 |
| 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii | 12 |
| 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii | 12 |
| 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją | 17 |
| 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania | 17 |
| 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji | 17 |
| 3.2. Problem zdrowotny | 19 |
| 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej | 20 |
| 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne | 20 |
| 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne | 20 |
| 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych | 32 |
| 3.5. Refundowane technologie medyczne | 33 |
| 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę | 35 |
| 4. Ocena analizy klinicznej | 38 |
| 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 38 |
| 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia | 38 |
| 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania | 40 |
| 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 40 |
| 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 41 |
| 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 43 |
| 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy | 43 |
| 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa | 44 |
| 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 44 |
| 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności | 44 |
| 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa | 46 |
| 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł | 48 |
| 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa | 48 |
| 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne | 52 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 4.3. | Komentarz Agencji | 54 |
| 5. | Ocena analizy ekonomicznej..... | 58 |
| 5.1. | Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 58 |
| 5.1.1. | Opis i struktura modelu wnioskodawcy..... | 58 |
| 5.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 61 |
| 5.2. | Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 67 |
| 5.2.1. | Wyniki analizy podstawowej | 67 |
| 5.2.2. | Wyniki analizy progowej | 67 |
| 5.2.3. | Wyniki analiz wrażliwości..... | 68 |
| 5.3. | Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 71 |
| 5.3.1. | Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy | 72 |
| 5.3.2. | Ocena danych wejściowych do modelu | 73 |
| 5.3.3. | Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej | 75 |
| 5.3.4. | Obliczenia własne Agencji | 76 |
| 5.4. | Komentarz Agencji | 77 |
| 6. | Ocena analizy wpływu na budżet..... | 79 |
| 6.1. | Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 79 |
| 6.1.1. | Opis modelu wnioskodawcy | 79 |
| 6.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 79 |
| 6.2. | Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 85 |
| 6.3. | Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 85 |
| 6.3.1. | Ocena modelu wnioskodawcy | 86 |
| 6.3.2. | Wyniki analiz wrażliwości..... | 88 |
| 6.3.3. | Obliczenia własne Agencji | 89 |
| 6.4. | Komentarz Agencji | 90 |
| 7. | Analiza racjonalizacyjna | 92 |
| 8. | Uwagi do zapisów programu lekowego | 93 |
| 9. | Przegląd rekomendacji refundacyjnych..... | 94 |
| 10. | Warunki objęcia refundacją w innych państwach | 100 |
| 11. | Kluczowe informacje i wnioski | 102 |
| 12. | Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych | 107 |
| 13. | Źródła..... | 109 |
| 14. | Załączniki..... | 113 |

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 23.08.2023
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1503.2023.3.EBI

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05909990975884
 - Wnioskowane wskazanie:
cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ 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.
-

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

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

Deklarowany poziom odpłatności:

- 
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Forxiga (dapagliflozinum), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05909990975884: 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wnioskodawca

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 23.08.2023 r., znak PLR.4500.1503.2023.3.EBI (data wpływu do AOTMiT 23.08.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Forxiga (dapagliflozinum), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05909990975884

w kategorii: w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym: : cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ 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.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 22.09.2023 r., znak OT.423.0.19.2023.2.KO. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 5.10.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

- [REDACTED] Analiza problemu decyzyjnego. Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2, HealthQuest sp. z o.o., Sierpień 2023
- [REDACTED] Analiza klinicznej Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2, HealthQuest sp. z o.o., Sierpień 2023
- [REDACTED] Analiza ekonomiczna Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2, HealthQuest sp. z o.o., Sierpień 2023
- [REDACTED] Analiza wpływu na budżet. Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2, HealthQuest sp. z o.o., Sierpień 2023
- [REDACTED] Analiza racjonalizacyjna. Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2, HealthQuest sp. z o.o., Sierpień 2023
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2, zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych, [REDACTED], Warszawa, 2023

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

| | |
|--|--|
| Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN | Forxiga (dapagliflozinum), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05909990975884 |
| Kod ATC | A10BK01 Leki stosowane w cukrzycy, inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) |
| Substancja czynna | Dapagliflozyna |
| Wnioskowane wskazanie | Produkt leczniczy Forxiga jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne - w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji. - w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2 |
| Dawkowanie | <i>Cukrzyca typu 2</i> Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę. W przypadku stosowania dapagliflozyny z insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny, takimi jak pochodna sulfonilomocznika, należy rozważyć zmniejszenie dawki tych leków, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii. Specjalne grupy pacjentów <i>Zaburzenia czynności nerek</i> Nie ma konieczności zmiany dawki w związku z zaburzeniami czynności nerek. Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczęcia leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR < 25 ml/min. U pacjentów z cukrzycą typu 2 działanie dapagliflozyny polegające na zmniejszeniu stężenia glukozy jest słabsze, gdy szybkość przesączania kłębuszkowego (ang. glomerular filtration rate (GFR)) < 45 ml/min. Działanie to jest znane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Dlatego, jeśli wartość GFR zmniejszy się do poziomu poniżej 45 ml/min, należy rozważyć dodatkowe leczenie zmniejszające stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą typu 2, jeśli konieczna jest dalsza kontrola glikemii. <i>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</i> Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby zalecana dawka początkowa to 5 mg. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę można zwiększyć do 10 mg. <i>Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)</i> Nie zaleca się dostosowywania dawki leku na podstawie wieku pacjenta. |
| Droga podania | Doustna <u>Sposób podawania</u> Produkt Forxiga może być przyjmowany raz na dobę, o każdej porze dnia, w trakcie lub między posiłkami. Tabletki należy połykać w całości. |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | Dapagliflozyna jest bardzo silnym wybiórczym i odwracalnym inhibitorem SGLT2. Zahamowanie SGLT2 przez dapagliflozynę zmniejsza wchłanianie zwrotne glukozy z filtracji kłębuszkowej w proksymalnym kanalikule nerkowym z jednoczesnym zmniejszeniem reabsorpcji sodu, prowadząc do wydalania glukozy z moczem i osmozy diuretycznej. Z tego względu, dapagliflozyna zwiększa dostarczanie sodu do kanalika dystalnego, co zwiększa cewkowo-kłębuszkowe sprężenie zwrotne i zmniejsza ciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe. Ten mechanizm w połączeniu z osmozą diuretyczną prowadzi do zmniejszenia hiperwolemii, obniżenia ciśnienia krwi oraz zmniejszenia obciążenia wstępnego i obciążenia następczego, co może korzystnie wpływać na przebudowę serca i czynność rozkurczową oraz na zachowanie czynności nerek. Korzystny wpływ dapagliflozyny na serce nie zależy wyłącznie od jej działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi i nie ogranicza się do pacjentów z cukrzycą, co wykazano w badaniach DAPA-HF, DELIVER i DAPA-CKD. Inne działania obejmują zwiększenie wartości hematokrytu oraz zmniejszenie masy ciała. Dapagliflozyna poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo, jak i po posiłku przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, prowadząc do wydalania glukozy z moczem. Wydalanie glukozy obserwowane jest po zastosowaniu pierwszej dawki i trwa w ciągu 24-godzinnej przerwy między kolejnymi dawkami i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Ilość glukozy usuwanej przez nerki dzięki mechanizmowi ich działania zależy od stężenia glukozy we krwi i stopnia filtracji kłębuszkowej (GFR). |

| | |
|---|--|
| | Dlatego u osób z prawidłowym stężeniem glukozy we krwi dapagliflozyna ma mniejszą skłonność do powodowania hipoglikemii. Dapagliflozyna nie zaburza prawidłowego endogennego wytwarzania glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny. W badaniach klinicznych dotyczących dapagliflozyny obserwowano poprawę wskaźnika HOMA beta-cell (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta). SGLT2 ulega selektywnej ekspresji w nerkach. Dapagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek peryferyjnych i jest > 1400 razy bardziej selektywna dla SGLT2 niż dla SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za absorpcję glukozy w jelitach. |
| Kryteria kwalifikacji do programu lekowego | Nie dotyczy |

Skróty: GFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. glomerular filtration rate); SGLT2 – inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2

Oprócz wnioskowanego produktu leczniczego dopuszczony do obrotu jest również produkt Forxiga w dawce 5 mg w opakowaniach: 14, 28, 30, 90 oraz 98 tabletek powlekanych. Zgodnie z ChPL w obrocie dostępne są opakowania Forxiga 10 mg: 10, 14, 28, 30, 90 oraz 98 tabletek powlekanych.

Źródło: ChPL Forxiga (ostatnia aktualizacja: 30.05.2023 r., data dostępu: 4.10.2023 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

| | |
|---|--|
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 listopada 2012 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 sierpnia 2017 r. |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | <u>Cukrzyca typu 2</u> Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne - w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji. - w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2. <u>Niewydolność serca</u> Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca. <u>Przewlekła choroba nerek</u> Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek. |
| Status leku sierocego | Nie dotyczy |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. |

Źródło: ChPL Forxiga (ostatnia aktualizacja: 30.05.2023 r., data dostępu: 04.10.2023 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

W zakresie wskazań dotyczących leczenia cukrzycy typu 2, lek Forxiga był dotychczas czterokrotnie przedmiotem oceny Agencji.

W 2020 r. wniosek dotyczył objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

- 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
- 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
- 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn; ≥ 60 lat dla kobiet; dyslipidemia; nadciśnienie tętnicze; palenie tytoniu; otyłość, – zlecenie 68/2020¹ w BIP AOTMiT.

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6659-68-2020-zlc>

Wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko nr 67/2020 z 14 września 2020 r.) i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja nr 67/2020 z 18 września 2020 r.). W stanowisku Rady Przejrzystości wskazano na konieczność *zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka, tak aby koszt leku dla płatnika publicznego był wyraźnie niższy od zaproponowanego przez wnioskodawcę*. Również rekomendacja Prezesa była pozytywna pod warunkiem: *połączenia* [redacted].

Natomiast w 2019 r. produkt Forxiga oceniano we wskazaniu *cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonylomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c $\geq 8\%$* . W ramach powyższej oceny wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko 31/2019 z dnia 29 kwietnia 2019 r.) i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja 29/2019 z dnia 30 kwietnia 2019 r.) pod warunkiem połączenia instrumentu dzielenia ryzyka.

Szczegóły oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

| Nr i data wydania | Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT |
|--|--|
| 2020 r. | |
| <p style="text-align: center;">Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2020 z dnia 14 września 2020 roku</p> | <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tab. (30 x 1), kod EAN 5909990975884, we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn; ≥ 60 lat dla kobiet; dyslipidemia; nadciśnienie tętnicze; palenie tytoniu; otyłość, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%. <p>Rada Przejrzystości stoi na stanowisku konieczności zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka, tak aby koszt leku dla płatnika publicznego był wyraźnie niższy od zaproponowanego przez wnioskodawcę.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p><u>Problem decyzyjny</u></p> <p>Wniosek dotyczy rozszerzenia wskazań do refundowanego od niedawna leku z grupy flozyn, których korzystne działanie w cukrzycy powodowane jest utratą glukozy z moczem. Flozyny (dapagliflozyna, kanagliflozyna, empagliflozyna) refundowane są we wskazaniu: „cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c $\geq 8\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym”. Rozpatrywany wniosek zmierza do rezygnacji z warunku dekomensacji cukrzycy (HbA1c $\geq 8\%$), proponując aby nie brać pod uwagę poziomu hemoglobiny glikowanej, czyli kierować się wyłącznie wskazaniami klinicznymi, a nie glikemicznymi.</p> <p><u>Dowody naukowe</u></p> <p>Wyniki dużego, wielośrodowego, randomizowanego badania DECLARE-TIMI 58 wykazały, iż punkt końcowy obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacje z powodu niewydolności serca w ramieniu otrzymującym dapagliflozynę wystąpił znamienne rzadziej, bo u 4,9% leczonych, podczas gdy w grupie placebo u 5,8%, OR=0,83 [95%CI: 0,73; 0,95]. Podobnie złożony „nerkowy” punkt końcowy (obejmujący $\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do <60 ml/min/1,73 m², schyłkową niewydolność nerek lub zgon powodu niewydolności nerek bądź z przyczyn sercowo-naczyniowych) wystąpił znamienne rzadziej w grupie otrzymującej dapagliflozynę, bo u 4,3%, podczas gdy w grupie placebo u 5,6%, OR=0,76 [95%CI: 0,66; 0,87].</p> <p>W badaniu obserwacyjnym Norhammar 2019 przeanalizowano 28 408 pacjentów w okresie obserwacji 1,6 roku (45 434 pacjento-lat). Stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do innych leków przeciwcukrzycowych okazało się związane ze znamienne mniejszą częstością zgonów - 16,1 vs 25,8 na 1000 pacjentolat, co oznacza aż 37% redukcję ryzyka zgonu (niezależnie od przyczyny) - HR=0,63 [95%CI: 0,54; 0,74].</p> <p>Problem ekonomiczny</p> <p>Z uwagi na powszechność cukrzycy, długotrwałość terapii oraz wysoki koszt leku, przyjęcie propozycji cenowych wnioskodawcy wiązałoby się [redacted], trudnym, a wręcz niemożliwym do precyzyjnego oszacowania, ale najpewniej idącym w [redacted]. W tej sytuacji niezbędne jest zastosowanie daleko idących mechanizmów RSS, tak aby spowodowały one znaczący</p> |

² We wniosku ocenianym przez Agencję w 2020 r. wnioskowana CZN leku Forxiga (30 tabl.) [redacted]

| Nr i data wydania | Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT |
|---|--|
| | <p>spadek kosztów terapii. Poszerzenie wskazań zwiększy leczoną populację, co dodatkowo uzasadnia redukcję ceny jednostkowej.</p> <p>Analogiczna do proponowanej w tym wniosku, zmiana wskazań dla pozostałych flozyn może stwarzać konkurencję cenową między nimi, jednak nie można oczekiwać, iż wyeliminuje to potrzebę uzyskania znaczącego RSS.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>Flozyny, do których należy dapagliflozyna przynoszą istotny postęp w leczeniu cukrzycy, zwłaszcza typu 2. Ich szersze wykorzystanie może istotnie spowolnić przebieg cukrzycy u wielu chorych i uchronić od ciężkich powikłań, takich jak niewydolność serca. ADA (American Diabetes Association) i EASD (European Association for the Study of Diabetes) w aktualizacji swoich zaleceń odnośnie leczenia cukrzycy typu 2 rekomendują stosowanie flozyn u pacjentów z jawną chorobą sercowo-naczyniową lub przy bardzo wysokim jej ryzyku, a także u pacjentów z niewydolnością serca, niezależnie od aktualnego odsetka hemoglobiny glikowanej.</p> |
| <p>Rekomendacja nr 67/2020 z dnia 18 września 2020 r.</p> | <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym pod warunkiem [REDAKTOWANE]</p> <p>Wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści zdrowotne dla pacjentów z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.</p> <p>Do analizy klinicznej włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące dapagliflozyna (DAPA) z placebo. Wyniki wskazują na korzyść z zastosowania wnioskowanej technologii m. in. w zakresie występowania zdarzeń opisanych jako: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca; złożonego punktu „nerkowego” czy hospitalizacji z powodu niewydolności serca.</p> <p>W zakresie analizy ekonomicznej oszacowany ICUR wskazuje, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza względem placebo. Jednocześnie technologia jest kosztowo-użyteczna, gdy szacowany ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności.</p> <p>Analiza wpływu na budżet wskazuje na dodatkowe obciążenia budżetu płatka publicznego, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów, z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji (wykluczenie całej populacji pacjentów z problemami nerkowymi).</p> <p>Mając na uwadze ograniczenia związane z przedstawionymi danymi w ramach analizy klinicznej oraz wątpliwości co do rzeczywistej liczby pacjentów, którzy będą stosować lek Forxiga w ramach refundacji, w opinii Prezesa zasadne jest [REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE] co ma na celu zabezpieczenie budżetu płatka publicznego związanych z refundacją leku Forxiga.</p> |
| 2019 r. | |
| <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 29/2019 z dnia 30 kwietnia 2019 r.</p> | <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonylomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c $\geq 8\%$, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoeconomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.</p> <p>Wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści zdrowotne dla pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych metforminą i pochodną sulfonylomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c $\geq 8\%$ stosujących dapagliflozynę.</p> <p>Wyniki porównania pośredniego terapii trójlekowej dapagliflozyną, metforminą i pochodną sulfonylomocznika w porównaniu z terapią metforminą, pochodną sulfonylomocznika i placebo oraz terapii insuliną glargine, metforminą i pochodną sulfonylomocznika w porównaniu z terapią metforminą, pochodną sulfonylomocznika i placebo (analiza zbieżnych punktów końcowych z badań Matthaie 2015 i Russel-Jones 2009) wskazują na różnice istotnie statystycznie na korzyść dapagliflozyny w zakresie zmiany masy ciała i zmiany ciśnienia tętniczego skurczowego.</p> <p>Badanie DECLARE-TIMI-58 wykazało, że dapagliflozyna u chorych na cukrzycę typu 2 wpływała na redukcję ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego, obejmującego hospitalizacje z powodu niewydolności serca i zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych.</p> <p>Analiza profilu bezpieczeństwa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy dapagliflozyną i placebo, w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika, pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych.</p> |

| Nr i data wydania | Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT |
|--|---|
| | <p>Należy jednak podkreślić, że analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami, do których należą m.in. brak badań bezpośrednio porównujących dapagliflozynę z insuliną po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, przeprowadzone porównanie pośrednie obarczone jest niepewnością ze względu na znacznie różniące się czasy obserwacji.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie dapagliflozyny (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) w miejsce insuliny bazowej (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) w wariacie bez uwzględnienia RSS generuje wyższe koszty dla płatnika publicznego.</p> <p>Analiza wpływu na budżet wskazuje na dodatkowe obciążenie budżetu płatnika publicznego, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów, z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji, tym samym zalecane jest pogłębienie przedstawionej propozycji wnioskodawcy w zakresie instrumentu dzielenia ryzyka.</p> |
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 31/2019 z dnia 29 kwietnia 2019 r.</p> | <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl. (30 x 1), kod EAN: 5909990975884, we wskazaniu: cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika, z wyłączeniem insuliny, od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c $\geq 8\%$, w ramach nowej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością w wysokości 30%.</p> <p>Rada Przejrzystości proponuje pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) w stosunku do proponowanego, z uwagi na dużą niepewność dotyczącą oszacowania populacji.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> <u>Problem decyzyjny</u> Cukrzyca jest dużym problemem medycznym w Polsce, a nowoczesne przeciw cukrzycowe leki nieinsulinowe nie są w Polsce, inaczej niż w większości państw europejskich, refundowane, co budzi protest zarówno środowiska lekarskiego (Polskie Towarzystwo Diabetologiczne), jak i grup pacjentów. Flozyny inhibitory kanalu kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT2) mają korzystny wpływ na zdarzenia sercowo-naczyniowe u chorych na cukrzycę. Dapagliflozyna jest bardzo silnym, wybiórczym i odwracalnym inhibitorem SGLT2. <u>Dowody naukowe</u> Dla potrzeb tej analizy wykorzystano porównanie pośrednie z insuliną, przeprowadzone na podstawie badań Matthaai 2015 i LEAD-5. <u>Problem ekonomiczny</u> Analizę przeprowadzono metodą minimalizacji kosztów. Stosowanie dapagliflozyny (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) w miejsce insuliny bazowej (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) w wariacie z uwzględnieniem RSS: nie będzie się wiązać ani z dodatkowymi wydatkami, ani oszczędnościami dla płatnika publicznego. <u>Główne argumenty decyzji</u> Nowoczesna terapia cukrzycy, która nie stanowi obciążenia finansowego dla płatnika publicznego. Badanie DECLARE-TIMI-58 (N Engl J Med 2019;380:347-57) wykazało, że dapagliflozyna u chorych na cukrzycę typu 2 zredukowała ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego, obejmującego hospitalizacje z powodu niewydolności serca i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, o 17%. <u>Uwaga Rady</u> W maju 2017 r. Rada wydała pozytywne stanowisko odnośnie do empagliflozyny, a w grudniu 2018 r. odnośnie do kanagliflozyny. Rada stoi na stanowisku, że powyższe flozyny powinny wejść do jednej grupy limitowej.</p> |
| 2015 r. | |
| <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r.</p> | <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Forxiga (dapagliflozyna), 10 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN: 5909990975884 we wskazaniu: Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat:</p> <p>W terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI ≥ 30 kg/m²;</p> <p>W skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI ≥ 30 kg/m².</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> „Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa że brak skuteczności dapagliflozyny w omawianym wskazaniu w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego (tj. śmiertelność, występowanie powikłań sercowo-naczyniowych) i ograniczona skuteczność terapii w odniesieniu do drugorzędnych punktów końcowych (tj. poziom hemoglobiny glikowanej, poziom glukozy, zmiana masy ciała pacjentów) nie uzasadniają prognozowanego wpływu na budżet płatnika publicznego, z którym wiązałaby się refundacja wnioskowanej technologii”.</p> <p>„Za powyższym przemawia fakt, że jedynie badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika do chwili obecnej nie zostało opublikowane w recenzowanych czasopiśmie naukowych w postaci pełnotekstowej, przez co wnioskowanie o efektywności klinicznej terapii na jego podstawie ma ograniczoną wiarygodność.”</p> |

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

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

Skróty: BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); DAPA – dapagliflozyna; eGFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *Estimated Glomerular Filtration Rate*); HbA1c – hemoglobina glikowana (ang. *glycated hemoglobin*); HR – iloraz hazardów (ang. *hazard ratio*); ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RSS – instrument dzielenia ryzyka

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

| | |
|---|---|
| Proponowana cena zbytu netto | Forxiga (dapagliflozinum), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl. – ██████████ |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym |
| Poziom odpłatności | ██████ |
| Grupa limitowa | 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny |
| Proponowany instrument dzielenia ryzyka | ██████████ |

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

W odniesieniu do leczenia cukrzycy typu 2, wnioskowane wskazanie stanowi rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego dla obecnie finansowanej prezentacji ██████████

Populacja wnioskowana to chorzy na cukrzycę typu 2, leczeni co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ 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.

Natomiast obecne wskazanie refundacyjne obejmuje chorych na cukrzycę typu 2, leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$ 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.

Jak wskazano w analizie wnioskodawcy: *wnioskowane 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)
- na przyjęciu definicji niekontrolowanej cukrzycy zgodnie z wytycznymi PTD (tj. zniesienie dotychczasowego limitu na poziomie $HbA1c \geq 7,5\%$ 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.) jak i zagranicznych w tym między innymi ADA, ADA i EASD z 2023 r. oraz NICE z 2022 r. 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 (co najmniej $HbA1c$ 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 $HbA1c$ 7% (≤ 53 mmol/mol).

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu leczniczego w ramach katalogu A1, tj. leki refundowane dostępne w aptece na receptę. Lek będzie dostępny dla pacjentów na poziomie [redacted] Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga zakładają finansowanie jej w ramach istniejącej grupy limitowej: 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny. Zaproponowane warunki są zgodne z zapisami art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy o refundacji.

Obecnie refundowana prezentacja wnioskowanej technologii Forxiga 10 mg, 30 tabl. jest dostępna dla pacjentów z cukrzycą typu 2, z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca ($LVEF \leq 40\%$) oraz przewlekłą choroba nerek³.

W aktualnie istniejącej grupie limitowej 251.0: Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny oprócz produktu leczniczego Forxiga znajdują się produkty lecznicze: Invokana (kanagliflozyna) i Jardiance (empagliflozyna), refundowane w ramach refundacji aptecznej – odpłatność 30%. W zakresie leczenia cukrzycy typu 2, kanagliflozyna i empagliflozyna są obecnie refundowane we wskazaniu tożsamym z aktualnym wskazaniem refundacyjnym dapagliflozyny.

Zakres ich wskazań nie obejmuje stosowania w przewlekłej niewydolności nerek. Produkt leczniczy Invokana finansowany jest u pacjentów z cukrzycą typu 2⁴ natomiast Jardiance w przypadku cukrzycy typu 2 i przewlekłej niewydolności serca⁵.

³Wskazania refundacyjne dla leku Forxiga zgodne z Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2023 r.: <1>Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z $HbA1c \geq 7,5\%$ 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość; <2>Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca ($LVEF \leq 40\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów; <3> Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z $eGFR < 60$ ml/min/1.73m², a buminurią ≥ 200 mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii

⁴ Wskazania refundacyjne dla leku Invokana zgodne z Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2023 r.: Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z $HbA1c \geq 7,5\%$ 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość

⁵ Wskazania refundacyjne dla leku Jardiance zgodne z Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2023 r.: <1>Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z $HbA1c \geq 7,5\%$ 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość; <2>Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca ($LVEF \leq 40\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów

Instrument dzielenia ryzyka

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

Źródło: *Mastelarz-Migas 2022*

Klasyfikacja

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

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

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

Epidemiologia

Zgodnie z Organizacją Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (ang. Organisation for Economic Cooperation and Development, OECD) (2018) liczba chorych na cukrzycę na świecie wzrasta. W części krajów europejskich standaryzowane wiekiem współczynniki zachorowalności ustabilizowały się, jednak w niektórych krajach Europy Wschodniej, Centralnej i Południowej nieznacznie wzrastają. Wynika to m.in. ze wzrostu odsetka osób otyłych i spadku aktywności fizycznej populacji będących głównymi czynnikami ryzyka cukrzycy typu 2. Jednym ze źródeł danych o epidemiologii cukrzycy jest NCD Risk Factor Collaboration. Najnowsze dane opublikowane przez tę instytucję pochodzą z 2014 r. i wskazują, że w Polsce na cukrzycę było chorych 2,97 mln dorosłych osób. Dane te uwzględniają informacje o osobach leczących się na cukrzycę oraz osobach niezdiagnozowanych. Dane NFZ wskazują, że 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. 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 promila populacji dzieci i młodzieży.

Źródło: *NFZ o zdrowiu, cukrzyca, Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Warszawa, listopad 2019*

Rokowanie

Najistotniejszy wpływ na rokowanie w cukrzycy typu II mają powikłania sercowo-naczyniowe, zwłaszcza ryzyko wystąpienia udaru mózgu, amputacji. Chociaż cukrzyca jest ważnym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, to w razie wystąpienia powikłań makroangiopatycznych intensywne leczenie hipoglikemizujące nie przynosi tak istotnych korzyści jak leczenie nadciśnienia tętniczego. Dlatego większej wagi nabiera rozpoznawanie stanu przedcukrzycowego i postępowanie behawioralne, mające udowodnioną skuteczność w zapobieganiu lub opóźnianiu rozwoju cukrzycy typu 2. Nie oceniono dotychczas wpływu wieloletniej ścisłej

kontroli glikemii rozpoczynanej u chorych bez makroangiopatii na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych, ale wykazano, że lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie leczenia cukrzycy wiąże się z mniejszym ryzykiem zawału serca i zgonu, nawet jeśli w przebiegu bardziej zaawansowanej cukrzycy wyrównanie glikemii nie różniło się od osiąganego w grupie kontrolnej. Tak więc dobre wyrównanie glikemii, obok właściwego leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii, pozostaje ważnym celem postępowania u tych chorych.

Źródło: Szczeklik 2017

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono informacje na podstawie danych pochodzących z bazy NFZ za lata 2018– 2021 dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg kodów ICD-10: E11. Z danych pozyskanych z bazy SWIAD NFZ wynika, że cukrzycę typu 2 w latach 2014 – 2021 rozpoznano u 3 612 142 pacjentów. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 5. Liczebność populacji z rozpoznaniem obejmującymi cukrzycę typu 2 wg danych z bazy NFZ

| Rok | Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: E11: cukrzyca insulinoniezależna |
|--|--|
| 2014 | 1 766 504 |
| 2015 | 1 810 202 |
| 2016 | 1 862 002 |
| 2017 | 1 900 636 |
| 2018 | 1 930 465 |
| 2019 | 2 030 307 |
| 2020 | 1 981 724 |
| 2021 | 2 039 312 |
| Unikalne numery pesel łącznie za lata 2018-2021 | 3 612 142 |

Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne - www.ptdiab.pl
- American Diabetes Association – www.diabetes.org
- European Association for the Study of Diabetes – www.easd.org
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk>;
- World Health Organization (WHO): <https://www.who.int>.
- American College of Physicians (<https://www.acponline.org>);
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk>);
- Diabetes Canada (<http://guidelines.diabetes.ca/>);
- American Association of Clinical Endocrinologists (<https://www.aace.com>);
- Australian Diabetes Society (<https://diabetessociety.com.au/>);
- The Royal Australian College of General Practitioners (<https://www.racgp.org.au>);
- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);

- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (www.guideline.gov);
- TripDatabase, (<https://www.tripdatabase.com/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 19.09.2023 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 3 lat (od sierpnia 2020 r.). Wytyczne opublikowane do sierpnia 2020 r. uwzględniono przy poprzedniej ocenie wniosku refundacyjnego dla Forxiga, tj. w AWA OT.4330.9.2020 Forxiga.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania odnaleziono 4 opracowania wytycznych: PTD 2023 (Polskie Towarzystwo Diabetologiczne), ADA 2023 (Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne), ADA/EASD 2022-2023 (Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne/Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Cukrzycą) oraz NICE 2022 (aktualizacja wytycznych z 2015 r.)

Według wytycznych PTD 2023 etap intensyfikacji farmakoterapii chorych z cukrzycą typu 2 (terapia doustna skojarzona) obejmuje dołączenie do monoterapii lub dwulekowej terapii skojarzonej leku z klasy, która nie była uprzednio stosowana: metforminy, inhibitora SGLT-2, leku inkretynowego (inhibitor DPP-4 lub agonista receptora GLP-1), pochodnej sulfonilomocznika lub agonisty PPAR- γ . Wybór leku na każdym etapie powinien uwzględniać schorzenia towarzyszące, w pierwszym rzędzie zdiagnozowaną chorobę układu sercowo-naczyniowego oraz przewlekłą chorobę nerek, a także współistnienie otyłości, ryzyko hipoglikemii oraz możliwości finansowe pacjenta.

Wytyczne PTD 2023 r. ADA/EASD 2022-2023 oraz ADA 2023 wskazują, że u pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, przy rozpoczęciu i intensyfikacji leczenia powinno się zastosować w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową tj. leki z grup inhibitorów SGLT-2 i/lub agonistów receptora GLP-1.

W wytycznych PTD 2023 wskazano również, iż u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca preferowany wybór stanowią fozyny, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania powinno się stosować agonistę receptora GLP-1. Natomiast u pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową należy rozważyć obie grupy leków, zaś w przypadku licznych czynników ryzyka w pierwszej kolejności agonistów receptora GLP-1. Wczesna terapia skojarzona metforminą i/lub fozynami i/lub agonistami receptora GLP-1 powinna być w wymienionych powyżej przypadkach rozważana u każdego pacjenta niezależnie od osiągnięcia celu terapeutycznego.

Wytyczne NICE 2022 u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, w przypadku braku kontroli poziomu glukozy, wskazują na możliwość zastosowania: inhibitora DPP-4 lub pioglitazonu lub pochodnej sulfonilomocznika lub inhibitora SGLT2. Dodanie inhibitora SGLT-2 bądź zastąpienie nim aktualnie stosowanej terapii jest rekomendowane (po nieskuteczności leczenia pierwszego rzutu) niezależnie od etapu leczenia w przypadku: współistniejącej przewlekłej niewydolności serca lub miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej. W przypadku dalszego braku kontroli poziomu glukozy rozważyć terapię potrójną (dodanie: metforminy, inhibitora DPP-4, pioglitazonu, sulfonilomocznika lub inhibitora SGLT-2) lub insulinoterapię.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dotyczących cukrzycy typu 2

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--|--|
| <p>PTD 2023 Polskie Towarzystwo Diabetologiczne Polska</p> | <p>Najważniejsze rekomendacje</p> <ul style="list-style-type: none"> • Farmakoterapii w cukrzycy typu 2 powinna towarzyszyć kompleksowa, ustrukturyzowana edukacja, właściwe postępowanie żywieniowe oraz zaplanowana aktywność fizyczna. Wybór leków powinien uwzględniać wszystkie indywidualne cechy pacjenta, w tym jego priorytety, styl życia i zachowania zdrowotne, choroby współistniejące, motywację, zaburzenia poznawcze oraz aspekty socjalne. [E] • Jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczęciu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2 należy rozważyć w pierwszej kolejności metforminę, inhibitory SGLT-2 (fozyny) oraz agonistów receptora GLP-1. U pacjentów z udokumentowaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub współistnieniem wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego wybór powinien uwzględniać w pierwszej kolejności efekt sercowo-naczyniowy i nefroprotekcyny leków. [A] • Terapię skojarzoną w nowo rozpoznanej cukrzycy typu 2 należy rozważyć u pacjentów z wymienionych wyżej grup ryzyka oraz w nasilonej hiperglikemii. [A] |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Jeżeli leczenie rozpoczęto od monoterapii, która staje się niewystarczająca do osiągnięcia lub utrzymania docelowej wartości HbA1c, należy dodać drugi lek przeciwhiperglukemiczny. Decyzji tej nie należy odwrócić przez okres dłuższy niż 3–4 miesiące. [A] • U pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, przy rozpoczęciu i intensyfikacji leczenia powinno się zastosować w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową. [A] • U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca należy preferować wybór flozyn, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania powinno się stosować agonistów receptora GLP-1. [A] • U pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową należy rozważać obie grupy leków, zaś w przypadku licznych czynników ryzyka w pierwszej kolejności agonistów receptora GLP-1. Wczesna terapia skojarzona metforminą i/lub flozynami i/lub agonistami receptora GLP-1 powinna być w wymienionych powyżej przypadkach rozważana u każdego pacjenta niezależnie od osiągnięcia celu terapeutycznego. [A] • U wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 2 należy dążyć do osiągnięcia indywidualnie zdefiniowanych celów glikemicznego oraz masy ciała. [B] • Postępujący charakter cukrzycy typu 2 powoduje, że terapia insuliną w indywidualnie dobranych modelach jest wskazana u wielu osób z tą chorobą. [B] • Wszystkie decyzje terapeutyczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 powinny być podejmowane w porozumieniu z pacjentem i po uzyskaniu jego akceptacji. [E] |
| | <p>Monoterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> • modyfikacja stylu życia (redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej do 30–45 min/d.), zmniejszenie kaloryczności posiłków; • aby zminimalizować ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych metforminy, głównie dotyczących dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, jej stosowanie w leczeniu farmakologicznym należy inicjować poprzez monoterapię lub terapię skojarzoną. Jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2 należy rozważyć w pierwszej kolejności metforminę, inhibitory SGLT-2 oraz agonistów receptora GLP-1; • agonści receptora GLP-1 i inhibitory SGLT-2 o udowodnionych korzyściach powinny być preferowane u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi, licznymi czynnikami ryzyka lub przewlekłą chorobą nerek. Agonistów PPAR-γ oraz saksagliptyny nie należy stosować u osób z niewydolnością serca; • skuteczność terapeutyczną wdrożonego leczenia doustnego można ocenić dopiero po kilku tygodniach jej stosowania; • decyzja o inicjacji terapii skojarzonej w nowo rozpoznanej cukrzycy powinna być w szczególności rozważana w przypadku udokumentowanej miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, niewydolności serca, przewlekłej choroby nerek lub współistnieniu wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, a także przy nasilonej hiperglikemii (HbA1c >8,5%). U pacjentów z wymienionych wyżej grup ryzyka w modelu skojarzonym powinien się znaleźć inhibitor SGLT-2 i/lub agonista receptora GLP-1. <p>Intensyfikacja terapii lekami doustnymi lub agonistami receptora GLP-1</p> <ul style="list-style-type: none"> • modyfikacja stylu życia i dołączenie do monoterapii lub dwulekowej terapii skojarzonej leku z klasy, która nie była uprzednio stosowana: metformina lub inhibitor SGLT-2 lub leku inkretynowego (inhibitor DPP-4 lub agonista receptora GLP-1), lub pochodnej sulfonilomocznika lub agonisty PPAR-γ. Wybór leku na każdym etapie powinien uwzględniać schorzenia towarzyszące, w pierwszym rzędzie zdiagnozowaną chorobę układu sercowo-naczyniowego oraz przewlekłą chorobę nerek, a także współistnienie otyłości, ryzyko hipoglikemii oraz możliwości finansowe pacjenta. U pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego powinno się zastosować w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca należy preferować wybór flozyn, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania, powinno się stosować agonistów receptora GLP-1. U pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową należy rozważać obie grupy leków, zaś w przypadku licznych czynników ryzyka w pierwszej kolejności agonistów receptora GLP-1. Również w przypadku współistnienia otyłości wskazane jest preferowanie leków z grupy agonistów receptora GLP-1 lub inhibitorów SGLT-2. Przy dużym ryzyku hipoglikemii należy rozważyć te same grupy leków oraz inhibitor DPP-4 lub agonistę PPAR-γ. <p>Intensyfikacja insulinoterapii</p> <ul style="list-style-type: none"> • obejmuje zmianę trybu życia oraz insulinoterapię prostą – przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (analog długodziałający, insulina NPH, analog ultradługodziałający), przy jednoczesnej kontynuacji podawania metforminy oraz innych leków doustnych bądź agonisty receptora GLP-1, zwłaszcza przy współistniejącej nadwadze lub otyłości. U pacjentów na pierwszej terapii iniekcyjnej, np. insulinie bazowej lub agonście receptora GLP-1, możliwa jest intensyfikacja przez zastosowanie preparatów złożonych o stałej proporcji insuliny bazowej i agonisty receptora GLP-1; |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z rekomendowaną kontynuacją metforminy oraz innych leków doustnych (metforminy, leku inkretynowego, pioglitazonu, inhibitora SGLT-2) lub agonisty receptora GLP-1 w iniekcjach, zwłaszcza przy utrzymującej się nadmiernej masie ciała. <p><u>Wykaz leków</u></p> <p>(...) Przy doborze terapii i kojarzeniu leków należy rozważyć ich wpływ na parametry pozaglikemiczne (ryzyko zgonu, choroby sercowo-naczyniowe, problemy z nerkami, masę ciała, ryzyko hipoglikemii, gospodarkę lipidową itp.) oraz indywidualizować terapię (...). <u>Wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują na korzyści w zakresie redukcji śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej oraz punktów końcowych sercowo-naczyniowych i nerkowych w wyniku zastosowania niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów SGLT-2.</u></p> <p>Algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2 u pacjentów uprzednio leczonych metforminą i/lub innym lekiem lub lekami przedstawiono na poniższym diagramie.</p> <p>Pacjenci z cukrzycą typu 2 uprzednio leczeni w modelu jedno- lub dwulekowym metforminą i/lub innym lekiem lub lekami. Na każdym etapie leczenia należy dążyć do osiągnięcia indywidualnie zdefiniowanych celu glikemicznego oraz masy ciała.</p> <p style="text-align: center;">Edukacja i postępowanie behawioralne</p> <p>Rysunek 1. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio leczonych metforminą i/lub innym lekiem lub lekami</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>A: Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> dowody z właściwie przeprowadzonej wieloośrodkowej próby klinicznej dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych <p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wieloośrodkowej próby klinicznej</p> <ul style="list-style-type: none"> dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wieloośrodkowej próby klinicznej dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych <p>B: Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych <p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case-control)</p> <p>C: Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> dowody z randomizowanych prób klinicznych z ≥ 1 poważnym lub ≥ 3 mniejszymi zastrzeżeniami metodologicznymi, które mogłyby unieważnić uzyskane wynki dowody z badań obserwacyjnych z dużym potencjałem błędu (takich jak seria przypadków, porównana z historyczną grupą kontrolną) dowody z serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków <p>Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem.</p> <p>E: Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---------------------------------------|--|
| <p>ADA 2023 USA</p> | <p><u>Leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U dorosłych z cukrzycą typu 2 i ustalonym/wysokim ryzykiem wystąpienia miażdżycowej choroby układu sercowo-naczyniowego, niewydolności serca i/lub przewlekłej choroby nerek, schemat leczenia powinien obejmować środki zmniejszające ryzyko sercowo- naczyniowe - A • Należy rozważyć metody farmakologiczne, które zapewniają odpowiednią skuteczność w osiaganiu i utrzymywaniu celów leczenia, takie jak metformina lub inne środki, w tym terapia skojarzona (wg schematu poniżej) - A • Metformina powinna być kontynuowana po rozpoczęciu insulinoaterapii (o ile nie jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana), w celu zapewnienia stałej korzyści w zakresie kontroli glikemii i zaburzeń metabolicznych - A • U niektórych osób w momencie rozpoczynania leczenia można rozważyć zastosowanie wczesnej terapii skojarzonej, aby wydłużyć czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia - A • Wczesne wprowadzenie insuliny należy rozważyć, jeśli istnieją dowody na katabolizm (utrata masy ciała), jeśli występują objawy hiperglikemii lub gdy poziom A1C (>10% [86 mmol/mol]) lub stężenie glukozy we krwi (≥300mg/dL [16,7mmol/L]) są bardzo wysokie - E • Przy wyborze środków farmakologicznych należy kierować się podejściem spersonalizowanym. Należy wziąć pod uwagę wpływ na współistniejące choroby układu krążenia i nerek, skuteczność, ryzyko hipoglikemii, wpływ na masę ciała, koszt i dostęp, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz indywidualne preferencje (wg schematu i tabeli poniżej) - E • <u>Wśród osób z cukrzycą typu 2, które mają utrwaloną miażdżycową chorobę układu sercowo-naczyniowego lub wskaźniki wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, utrwaloną chorobę nerek lub niewydolność serca, zalecany jest inhibitor SGLT2 i/lub agonista receptora GLP-1 z wykazaną korzyścią dla chorób układu sercowo-naczyniowego (wg schematu) jako część schematu obniżania stężenia glukozy i kompleksowego zmniejszania ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnie od HbA1C i z uwzględnieniem czynników specyficznych dla danej osoby (schemat poniżej) - A</u> • Gdy to możliwe, zamiast insuliny preferowany jest agonista receptora GLP-1 - A • Jeżeli stosuje się insulinę, zaleca się terapię skojarzoną z agonistą receptora GLP-1 ze względu na większą skuteczność, trwałość efektu leczenia oraz korzyści w zakresie masy ciała i hipoglikemii - A • Nie należy opóźniać intensyfikacji leczenia u osób, które nie osiagają celów leczenia - A • Schemat leczenia i zachowania związane z przyjmowaniem leków powinny być ponownie oceniane w regularnych odstępach czasu (co 3-6 mies.) i w razie potrzeby korygowane w celu uwzględnienia specyficznych czynników wpływających na wybór leczenia – E <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>A: Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dowody z właściwie przeprowadzonej wielośrodkowej próby klinicznej • dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych <p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wielośrodkowej próby klinicznej</p> <ul style="list-style-type: none"> • dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych <p>B: Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru • dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych <p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case-control)</p> <p>C: Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dowody z randomizowanych prób klinicznych z ≥ 1 poważnym lub ≥ 3 mniejszymi zastrzeżeniami metodologicznymi, które mogłyby unieważnić uzyskane wynki • dowody z badań obserwacyjnych z dużym potencjałem błędu (takich jak seria przypadków, porównana z historyczną grupą kontrolną) • dowody z serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków <p>Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem.</p> <p>E: Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|--|
| | <div style="text-align: center;"> <h3>USE OF GLUCOSE-LOWERING MEDICATIONS IN THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES</h3> <p>HEALTHY LIFESTYLE BEHAVIORS; DIABETES SELF-MANAGEMENT EDUCATION AND SUPPORT (DSMES); SOCIAL DETERMINANTS OF HEALTH (SDOH)</p> </div> <p>Goal: Cardiorenal Risk Reduction in High-Risk Patients with Type 2 Diabetes (in addition to comprehensive CV risk management)*</p> <ul style="list-style-type: none"> +ASCVD[†] (Defined differently across CVDs but all included individuals with established CVD...): GLP-1 RA[‡] with proven CVD benefit OR SGLT2i[‡] with proven CVD benefit. +Indicators of high risk (While definitions vary, most comprise ≥55 years of age with two or more additional risk factors...): SGLT2i[‡] with proven CVD benefit. +HF (Current or prior symptoms of HF with documented HFrEF or HFpEF): SGLT2i[‡] with proven HF benefit in this population. +CKD (eGFR <60 mL/min per 1.73 m² OR albuminuria (ACR ≥3.0 mg/mmol [30 mg/g])...): SGLT2i[‡] with primary evidence of reducing CKD progression. Use SGLT2i in people with an eGFR ≥20 mL/min per 1.73 m²; once initiated should be continued until initiation of dialysis or transplantation. OR GLP-1 RA with proven CVD benefit if SGLT2i not tolerated or contraindicated. <p>Goal: Achievement and Maintenance of Glycemic and Weight Management Goals</p> <p>Glycemic Management: Choose approaches that provide the efficacy to achieve goals: Metformin OR Agent(s) including COMBINATION therapy that provide adequate EFFICACY to achieve and maintain treatment goals. Consider avoidance of hypoglycemia a priority in high-risk individuals.</p> <p>Achievement and Maintenance of Weight Management Goals: Set individualized weight management goals. General lifestyle advice: medical nutrition therapy/feeding patterns/physical activity. Intensive evidence-based structured weight management program. Consider medication for weight loss. Consider metabolic surgery.</p> <p>When choosing glucose-lowering therapies: Consider regimen with high-to-very-high dual glucose and weight efficacy.</p> <p>Efficacy for glucose lowering: In general, higher efficacy approaches have greater likelihood of achieving glycemic goals.</p> <ul style="list-style-type: none"> Very High: Dulaglutide (high dose), Semaglutide, Tirzepatide High: GLP-1 RA (not listed above), Metformin, SGLT2i, Sulfonurea, TZD Intermediate: DPP-4i <p>Efficacy for weight loss: Very High: Semaglutide, Tirzepatide; High: Dulaglutide, Liraglutide; Intermediate: GLP-1 RA (not listed above), SGLT2i; Neutral: DPP-4i, Metformin.</p> <p>Identify barriers to goals: Consider DSMES referral to support self-efficacy in achievement of goals; Consider technology (e.g., diagnostic CGM) to identify therapeutic gaps and tailor therapy; Identify and address SDOH that impact achievement of goals.</p> <p><small>* In people with HF, CKD, established CVD or multiple risk factors for CVD, the decision to use a GLP-1 RA or SGLT2i with proven benefit should be independent of background use of metformin; † A strong recommendation is warranted for people with CVD and a weaker recommendation for those with indicators of high CV risk. Moreover, a higher absolute risk reduction and thus lower numbers needed to treat are seen at higher levels of baseline risk and should be factored into the shared decision-making process. See text for details; ‡ Low-dose TZD may be better tolerated and similarly effective; § For SGLT2i, CV renal outcomes trials demonstrate their efficacy in reducing the risk of composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, HFrEF, and renal outcomes in individuals with T2D with established/high risk of CVD; ¶ For GLP-1 RA, CVDs demonstrate their efficacy in reducing composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, stroke, and renal endpoints in individuals with T2D with established/high risk of CVD.</small></p> |
| <p>ADA/EASD 2022-2023</p> <p>USA-Europa</p> | <p>Farmakoterapia w cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u osób z cukrzycą typu 2 i stwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową (ang. cardiovascular disease, CVD), w celu redukcji poważnych sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych (ang. major adverse cardiovascular events, MACE), niewydolności serca (ang. heart failure, HF) oraz poprawy funkcji nerek, należy zastosować analogi receptora GLP-1 lub inhibitory SGLT-2 o udowodnionej korzyści • u osób z CKD i eGFR ≥20 ml/min na 1,73m² i UACR >3,0 mg/mmol (>30 mg/g) należy rozpocząć stosowanie inhibitora SGLT2i o udowodnionej skuteczności w celu zapobiegania MACE, niewydolności serca i poprawy funkcjonowania nerek. Jeśli takie leczenie nie jest dobrze tolerowane lub jest przeciwwskazane, można rozważyć zastosowanie agonisty receptora GLP-1 o udowodnionej skuteczności w zapobieganiu MACE i powinno być kontynuowane do czasu, gdy wskazane jest leczenie nerkozastępcze. • u osób z niewydolnością serca należy stosować inhibitor SGLT2; • u osób bez utrwalonej choroby układu sercowo-naczyniowego, ale z wieloma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (takimi jak wiek ≥55 lat, otyłość, nadciśnienie, palenie tytoniu, dyslipidemia lub albuminuria), można rozważyć zastosowanie agonisty receptora GLP-1 o udowodnionej skuteczności w zapobieganiu MACE lub inhibitora SGLT2 o udowodnionej skuteczności w celu zapobiegania MACE, niewydolności serca i poprawy funkcjonowania nerek. • u osób z niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek, ustaloną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub wieloma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, decyzja o zastosowaniu agonisty receptora GLP-1 lub inhibitora SGLT2 o udowodnionej skuteczności powinna być podjęta niezależnie od wcześniejszego stosowania metforminy. <p>Zalecenia dla inhibitorów SGLT-2 i agonistów GLP-1</p> <ul style="list-style-type: none"> • U odpowiednich osób wysokiego ryzyka z rozpoznaną cukrzycą typu 2 decyzję o leczeniu agonistą receptora GLP-1 lub inhibitorem SGLT-2 w celu zmniejszenia MACE, hHF, zgonu CV lub postępu CKD należy rozważyć niezależnie od wyjściowego HbA1c lub zindywidualizowanego celu HbA1c. • w przypadku osób starszych wybór leków w celu poprawy funkcjonowania serca i nerek nie powinien się różnić od |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--|--|
| | <p>wyboru leków w innych grupach wiekowych</p> <ul style="list-style-type: none"> • u młodszych osób z cukrzycą (<40 lat) należy rozważyć wczesne zastosowanie terapii skojarzonej <p><u>Szczegółowe zalecenia dla inhibitorów SGLT-2 i agonistów GLP-1</u></p> <p>- inhibitory SGLT-2</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z ustaloną miażdżycową CVD lub bez, ale z HFrEF (EF <45%) lub CKD (eGFR 30 do ≤60 ml/min/1,73 m² lub UACR> 30 mg/g, szczególnie UACR> 300 mg/g) zalecane jest stosowanie inhibitorów SGLT-2 w związku z tym, iż poziom dowodów jest najwyższy (na korzyść) dla inhibitorów SGLT-2. • Inhibitory SGLT-2 są zalecane u pacjentów z cukrzycą typu 2 i HF, szczególnie u tych z HFrEF, w celu redukcji hHF, MACE i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. • Inhibitory SGLT-2 są zalecane w celu zapobiegania postępowi CKD, hHF, MACE i zgonom CV u pacjentów z cukrzycą typu 2 z CKD. • Pacjenci z wrzodami stóp lub z wysokim ryzykiem amputacji powinni być leczeni inhibitorami SGLT-2 wyłącznie po starannym zaadresowaniu ryzyka i korzyści oraz kompleksowej edukacji na temat pielęgnacji stóp i zapobiegania amputacji, i wspólnej decyzji pacjenta i lekarza. <p>- agoniści receptora GLP-1</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z cukrzycą typu 2 i stwierdzoną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (wcześniejszy zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny, niestabilna dławica piersiowa ze zmianami w EKG, niedokrwienie mięśnia sercowego podczas obrazowania lub testu wysiłkowego lub rewaskularyzacja tętnic wieńcowych, szyjnych lub obwodowych), u których MACE jest najpoważniejszym zagrożeniem, zalecane jest stosowanie agonistów receptora GLP-1 w związku z tym, iż poziom dowodów na korzyść MACE jest najwyższy dla agonistów receptora GLP-1. • Aby zmniejszyć ryzyko MACE, agonistów receptora GLP-1 można również rozważyć u pacjentów z cukrzycą typu 2 bez ustalonej CVD ze wskaźnikami wysokiego ryzyka, w szczególności u pacjentów w wieku 55 lat lub starszych ze zwężeniem tętnic wieńcowych, szyjnych lub kończyn dolnych > 50%, przerostem lewej komory serca, eGFR <60 ml/min/1,73 m² lub albuminurią. |
| <p>NICE 2022 (aktualizacja wytycznych z 2015 r.) Wielka Brytania</p> | <p>Leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych</p> <p>Cel leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c 6,5% (48 mmol/mol) w przypadku pacjentów pozostających przy postępowaniu dietetycznym; • HbA1c 7,0% (53 mmol/mol) dla pacjentów leczonych farmaceutycznie; <p><u>Opcje leczenia, gdy kolejne interwencje są niezbędne</u></p> <p>1.7.17. Wprowadzaj leki w terapii skojarzonej stopniowo, sprawdzając skuteczność i tolerancję każdego leku.</p> <p>1.7.18 U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których monoterapia nie pozwala kontrolować stężenia HbA1c na poziomie zaplanowanym dla danego pacjenta, rozważ dodanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitora DPP-4 lub • pioglitazonu lub • pochodnej sulfonilomocznika lub • <u>inhibitora SGLT2</u> <p>W przypadku dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 i przewlekłą chorobę nerek należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi inhibitorów SGLT2. W przypadku chorych z przewlekłą niewydolnością serca lub rozpoznaną miażdżycową chorobą układu krążenia lub w grupie wysokiego ryzyka rozwoju choroby układu krążenia należy podać inhibitor SGLT2 o udowodnionym działaniu na układ sercowo-naczyniowy. Rozpoczynając terapię podwójną metforminą i inhibitorem SGLT2 u osoby dorosłej chorej na cukrzycę typu 2 jako terapię pierwszego rzutu, leki należy wprowadzać sekwencyjnie, zaczynając od metforminy. Ppo potwierdzeniu tolerancji metforminy, rozpocząć podawanie inhibitora SGLT2.</p> <p>Dapagliflozyna w schemacie terapii dualnej w skojarzeniu z metforminą jest zalecana jako opcja w leczeniu cukrzycy typu 2 tylko wtedy, gdy pochodna sulfonilomocznika jest przeciwwskazana lub nietolerowana lub u danej osoby występuje znaczne ryzyko hipoglikemii lub jej następstw. Dapagliflozyna w skojarzeniu z insuliną z innymi lekami przeciwcukrzycowymi lub bez nich jest zalecana jako opcja w leczeniu cukrzycy typu 2.</p> <p>1.7.19 U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których terapia dwulekowa metforminą i drugim lekiem doustnym nie pozwala kontrolować stężenia HbA1c na poziomie zaplanowanym dla danego pacjenta, rozważ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapię trójlekową, dodając: inhibitor DPP-4 lub pioglitazon lub pochodną sulfonilomocznika lub inhibitor SGLT2 u pacjentów spełniających kryteria opisane w osobno wydanej rekomendacji dla kanagliflozyny, empagliflozyny, dapagliflozyny w monoterapii oraz dla ertugliflozyny w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 • rozpoczęcie terapii opartej na insulinie <p>1.7.20 U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których metformina jest przeciwwskazana lub źle tolerowana, a terapia dwulekowa nie pozwala kontrolować stężenia HbA1c na poziomie zaplanowanym dla danego pacjenta, rozważ terapię opartą na insulinie.</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|--|
| | <p>1.7.21 Jeżeli terapia trójlekowa metforminą i dwoma innymi lekami jest nieskuteczna, źle tolerowana lub przeciwwskazana, rozważ terapię trójlekową, zmieniając jeden z leków na agonistę receptora GLP-1 u dorosłych, którzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mają BMI ≥ 35 kg/m² [...] i specyficzne psychologiczne lub medyczne problemy z otyłością, lub • mają BMI < 35 kg/m² oraz: o terapia insulina miałaby istotny wpływ na życie zawodowe lub o utrata wagi wpłynęłaby w sposób znaczący na choroby współistniejące do otyłości <p>1.7.25. U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 rozpoczynających terapię insuliną, kontynuuj stosowanie metforminy u pacjentów, którzy nie mają przeciwwskazań lub nietolerancji. Zrewiduj dalszą konieczność stosowania innych terapii obniżających stężenie glukozy. (...)</p> |
| Wytyczne uwzględnione w AWA OT.4230.9.2020 Forxiga | |
| <p>PTD 2019 (Polska)</p> | <p>Leczenie powinno być dostosowane do postępującego charakteru schorzenia (intensyfikacja leczenia). Leczenie cukrzycy typu 2 musi być progresywne i dostosowane etapami do postępującego charakteru schorzenia. Jeżeli stosowana na danym etapie terapia przestaje być skuteczna, tzn. nie jest osiągana docelowa dla danego pacjenta wartość HbA_{1c}, należy przejść po 3-6 miesiącach do kolejnego etapu. [A]</p> <p>Przy wyborze leczenia należy wziąć pod uwagę choroby współtowarzyszące, przede wszystkim zdiagnozowane choroby kardiologiczne oraz przewlekłe choroby nerek, otyłość, ryzyko hiperglikemii, a także możliwości finansowe pacjenta. U pacjentów z chorobami kardiologicznymi zalecane jest stosowanie leków z potencjalnym ochronnym wpływem na ryzyko sercowo-naczyniowe takich jak niektóre antagonisty receptora GLP-1 lub inhibitory SGLT-2. [A]</p> <p>Poniżej przedstawiono II etap postępowania farmakologicznego.</p> <p>Terapia skojarzona (II etap):</p> <ul style="list-style-type: none"> • etap 2a: terapia dwulekowa modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy pochodnej sulfonylomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR-g [A]; • etap 2b: terapia trójlekowa modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonylomocznika, inhibitory α-glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agonści receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2, agonista PPAR-y. [A] <p>Insulinoterapia prosta (III etap): modyfikacja stylu życia oraz zastosowanie insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający) z ewentualną kontynuacją metforminy oraz innych leków doustnych lub agonisty receptora GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze.</p> <p>Insulinoterapia złożona (IV etap): modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją metforminy oraz innych leków doustnych (inhibitora DPP-4, pioglitazonu, inhibitora SGLT-2, inhibitora α-glukozydazy) lub agonisty receptora GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadmiernej masie ciała.</p> |
| <p>ADA 2020 (USA)</p> | <p>Metformina zalecana jest jako preferowany lek rozpoczynający leczenie cukrzycy typu 2 (siła zaleceń A).</p> <p>Terapia metforminą powinna być kontynuowana dopóki jest tolerowana i nie jest przeciwwskazana; inne leki, włączając w to insulinę, powinny być dołączane do terapii metforminą (siła zaleceń A).</p> <p>U niektórych pacjentów na początku leczenia można rozważyć zastosowanie terapii skojarzonej w celu przedłużenia czasu do niepowodzenia leczenia (siła zaleceń A).</p> <p>Należy rozważyć wczesne rozpoczęcie terapii insuliną jeśli istnieją dowody na utrzymujący się katabolizm (utrata masy ciała), jeśli występują objawy hiperglikemii lub gdy poziom A_{1c} ($>10\%$ (86 mmol/mol) lub stężenie glukozy we krwi (≥ 300 mg/dl [16,7 mmol/l]) są bardzo wysokie (siła zaleceń E).</p> <p>Leczenie powinno być wybierane indywidualnie, po uwzględnieniu współistniejących chorób sercowo-naczyniowych, ryzyka wystąpienia hipoglikemii, wpływu na masę ciała, kosztów, ryzyka efektów ubocznych i preferencji pacjenta (siła zaleceń E).</p> <p>Wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 ze stwierdzoną miażdżycą układu sercowo-naczyniowego lub wskaźnami wysokiego ryzyka, ustaloną chorobą nerek lub niewydolnością serca, rekomendowane jest stosowanie inhibitorów SGLT-2 lub agonistów receptora GLP-1, z potwierdzonym pozytywnym wpływem na układ sercowo-naczyniowy jako część schematu obniżania poziomu glukozy niezależnie od A_{1c} i biorąc pod uwagę czynniki specyficzne dla pacjenta (siła zaleceń A).</p> <p>U pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy wymagają większego obniżenia poziomu glukozy niż może być uzyskane w przypadku stosowania leków doustnych, rekomendowane jest stosowanie agonistów receptora GLP-1 a nie cukrzycy, jeśli jest to możliwe (siła zaleceń B).</p> <p>Nie należy opóźniać intensyfikacji leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy nie osiągają celów terapii (siła zaleceń B).</p> <p>Schemat leczenia powinien podlegać regularnej ocenie (co 3 – 6 miesięcy) i być dostosowany tak, aby uwzględnić określone czynniki wpływające na wybór leczenia (siła zaleceń E).</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--|--|
| <p>ESC/EASD 2019 (Europa)</p> | <p><u>Zalecenia dotyczące leczenia obniżającego stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą</u></p> <p><i>Inhibitory SGLT-2 (flozyny)</i></p> <p>Empagliflozyna, kanagliflozyna lub dapagliflozyna są zalecane u pacjentów z T2DM i CVD lub z bardzo wysokim / wysokim ryzykiem CV, w celu zmniejszenia zdarzeń CV (klasa zalecenia I, poziom dowodów A). Empagliflozyna jest zalecana u pacjentów z T2DM i CVD, w celu zmniejszenia ryzyka zgonu (klasa zalecenia I, poziom dowodów B).</p> <p><i>Agoniści receptora GLP-1.</i></p> <p>Liraglutyd, semaglutyd lub dulaglutyd są zalecane u pacjentów z T2DM i CVD lub z bardzo wysokim / wysokim ryzykiem CV, w celu zmniejszenia zdarzeń CV (klasa zalecenia I, poziom dowodów A).</p> <p>Liraglutyd jest zalecany u pacjentów z T2DM i CVD lub z bardzo wysokim / wysokim ryzykiem CV, w celu zmniejszenia ryzyka zgonu (klasa zalecenia I, poziom dowodów B).</p> <p>Biguanidy Metforminę należy rozważyć u pacjentów z nadwagą z T2DM bez CVD i ze średnim ryzykiem CV (klasa zalecenia IIa, poziom dowodów C).</p> <p><i>Insulina</i></p> <p>U pacjentów z ACS ze znaczną hiperglikemią (> 10 mmol / L lub > 180 mg / dL) należy rozważyć kontrolę glikemii opartą na insulynie, a cel należy dostosować do chorób współistniejących (klasa zalecenia IIa, poziom dowodów C).</p> <p>Tiazolidynediony (glitazony) Tiazolidynodiony nie są zalecane u pacjentów z HF (klasa zalecenia III, poziom dowodów A).</p> <p><i>Inhibitory DPP4</i></p> <p>Saksagliptyna nie jest zalecana u pacjentów z T2DM i wysokim ryzykiem HF (klasa zalecenia III, poziom dowodów B).</p> <p><u>Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z cukrzycą w celu zmniejszenia ryzyka niewydolności serca</u></p> <p><i>Inhibitory SGLT-2 (flozyny)</i></p> <p>Inhibitory SGLT2 (empagliflozyna, kanagliflozyna, i dapagliflozyna) zaleca się w celu obniżenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF u pacjentów z cukrzycą (klasa zalecenia I, poziom dowodów A).</p> <p>Biguanidy Metforminę należy rozważyć w leczeniu cukrzycy u pacjentów z HF, jeśli eGFR jest stabilny i > 30 ml/min/1,73 m² (klasa zalecenia IIa, poziom dowodów C).</p> <p><i>Agoniści receptora GLP-1</i></p> <p>GLP1-RA (l ksenatyd, liraglutyd, semaglutyd, eksenatyd i dulaglutyd) mają neutralny wpływ na ryzyko hospitalizacji z powodu HF i można je rozważyć w leczeniu cukrzycy u pacjentów z HF (klasa zalecenia IIb, poziom dowodów A).</p> <p><i>Inhibitory DPP4</i></p> <p>Inhibitory DPP4 sitagliptyna i linagliptyna mają neutralny wpływ na ryzyko hospitalizacji z powodu HF i można je rozważyć w leczeniu cukrzycy u pacjentów z HF (klasa zalecenia IIb, poziom dowodów B).</p> <p>Inhibitor DPP4, saksagliptyna, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hospitalizacji z powodu HF i nie jest zalecany w leczeniu cukrzycy u pacjentów z ryzykiem HF (lub z wcześniejszą HF) (klasa zalecenia III, poziom dowodów B).</p> <p><i>Insulina</i></p> <p>Insulinę można rozważyć u pacjentów z zaawansowaną skurczową HFrEF (klasa zalecenia IIb, poziom dowodów C).</p> <p>Tiazolidynediony (glitazony) Tiazolidynodiony (pioglitazon i rozyglitazon) są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia HF u pacjentów z cukrzycą i nie są zalecane w leczeniu cukrzycy u pacjentów z ryzykiem HF (lub z wcześniejszą HF) (klasa zalecenia III, poziom dowodów A).</p> <p><u>Zalecenia dotyczące zapobiegania i leczenia przewlekłej choroby nerek u pacjentów z cukrzycą</u></p> <p><i>ACEI/ARB</i></p> <p>Zalecany jest bloker RAAS (ACEI lub ARB) w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z DM, szczególnie w obecności białkomoczu, mikroalbuminurii lub LVH (klasa zalecenia I, poziom dowodów A).</p> <p><i>Inhibitory SGLT-2 (flozyny)</i></p> <p>Leczenie inhibitorem SGLT2 (empagliflozyna, kanagliflozyna lub dapagliflozyna) wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia nerkowych punktów końcowych i jest zalecana, jeśli eGFR wynosi 30 do <90 ml/min/1,73 m² (klasa zalecenia I, poziom dowodów B).</p> <p><i>Agoniści receptora GLP-1 (GLP-1 RA)</i></p> <p>Leczenie GLP1-RA liraglutylem i semaglutylem wiąże się z niższym ryzykiem nerkowych punktów końcowych i należy je rozważyć w przypadku leczenia cukrzycy, jeśli eGFR wynosi > 30 ml/min/1,73 m² (klasa zalecenia IIa, poziom dowodów B).</p> |
| <p>ADA i EASD 2019 (Międzynarodowe)</p> | <p>Rekomendacje ogólne</p> <p>Metformina jest preferowanym początkowym lekiem obniżającym stężenie glukozy dla większości osób z cukrzycą typu 2.</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--|--|
| | <p>Stopniowe dodawanie leków obniżających stężenie glukozy (tj. Dodawanie leków do metforminy w celu utrzymania docelowego poziomu HbA1c) jest preferowane w odniesieniu do terapii skojarzonej jako leczenia początkowego.</p> <p>Wybór leków dodawanych do metforminy opiera się na preferencjach pacjenta i cechach klinicznych. Ważne cechy kliniczne obejmują obecność ustalonego ASCVD i innych chorób współistniejących, takich jak HF lub CKD; ryzyko specyficznych działań niepożądanych leków, szczególnie hipoglikemii i przyrostu masy ciała; a także bezpieczeństwo, tolerancję i koszty.</p> <p>Intensyfikacja leczenia poza podwójną terapią w celu utrzymania docelowych wartości glikemii wymaga uwzględnienia wpływu efektów ubocznych leków na choroby współistniejące, a także obciążenia związane z leczeniem i kosztami.</p> <p>U pacjentów, którzy potrzebują silniejszego działania obniżającego stężenie glukozy w leku we wstrzyknięciach, agoniści receptora GLP-1 są lepszym wyborem niż insulina. U pacjentów z ekstremalną i objawową hiperglikemią zaleca się stosowanie insuliny.</p> <p>U pacjentów, którzy nie są w stanie utrzymać docelowych poziomów glikemii na terapii insuliną bazową w połączeniu z lekami doustnymi, leczenie można zintensyfikować za pomocą agonistów receptora GLP-1, inhibitorów SGLT2 lub insuliny poposiłkowej.</p> <p>Przy wyborze leków obniżających stężenie glukozy należy wziąć pod uwagę dostęp, koszty leczenia i zakres ubezpieczenia.</p> <p>Wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 z rozpoznaną ASCVD w ramach leczenia glikemii zalecane są inhibitory SGLT2 lub agoniści receptora GLP-1 o udowodnionej korzyści sercowo-naczyniowej.</p> <p>W przypadku pacjentów z cukrzycą typu 2 i CKD, z CVD lub bez CVD należy rozważyć zastosowanie inhibitora SGLT2, który zmniejsza postęp CKD lub, jeśli jest przeciwwskazany lub nie jest preferowany, agonistę receptora GLP-1, który zmniejsza progresję CKD.</p> <p>Wśród pacjentów z ASCVD ze współistniejącą niewydolnością serca (HF) lub jeśli HF jest istotną kwestią, zaleca się stosowanie inhibitorów SGLT2.</p> <p>Uszczegółowienie zaleceń dla inhibitorów SGLT-2 i agonistów GLP-1</p> <ul style="list-style-type: none"> - ogólnie <p>U odpowiednich osób wysokiego ryzyka z rozpoznaną cukrzycą typu 2 decyzję o leczeniu agonistą receptora GLP-1 lub inhibitorem SGLT2 w celu zmniejszenia MACE, hHF, zgonu CV lub postępu CKD należy rozważyć niezależnie od wyjściowego HbA1c lub zindywidualizowanego celu HbA1c.</p> <ul style="list-style-type: none"> - agoniści receptora GLP-1 <p>U pacjentów z cukrzycą typu 2 i stwierdzoną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (wcześniejszy zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny, niestabilna dławica piersiowa ze zmianami w EKG, niedokrwienie mięśnia sercowego podczas obrazowania lub testu wysiłkowego lub rewaskularyzacja tętnic wieńcowych, szyjnych lub obwodowych), u których MACE jest najpoważniejszym zagrożeniem, zalecane jest stosowanie agonistów receptora GLP-1 w związku z tym, iż poziom dowodów na korzyść MACE jest najwyższy dla agonistów receptora GLP-1.</p> <p>Aby zmniejszyć ryzyko MACE, agonistów receptora GLP-1 można również rozważyć u pacjentów z cukrzycą typu 2 bez ustalonej CVD ze wskaźnikami wysokiego ryzyka, w szczególności u pacjentów w wieku 55 lat lub starszych ze zmniejszeniem tętnic wieńcowych, szyjnych lub kończyn dolnych > 50%, przerostem lewej komory serca, eGFR <60 ml/min/1,73 m² lub albuminurią.</p> <ul style="list-style-type: none"> - inhibitory SGLT2 <p>U pacjentów z ustaloną miażdżycową CVD lub bez, ale z HFrEF (EF <45%) lub CKD (eGFR 30 do ≤60 ml/min/1,73 m² lub UACR > 30 mg/g, szczególnie UACR > 300 mg/g) zalecane jest stosowanie inhibitorów SGLT-2 w związku z tym, iż poziom dowodów jest najwyższy (na korzyść) dla inhibitorów SGLT2.</p> <p>Inhibitory SGLT2 są zalecane u pacjentów z cukrzycą typu 2 i HF, szczególnie u tych z HFrEF, w celu redukcji hHF, MACE i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.</p> <p>Inhibitory SGLT2 są zalecane w celu zapobiegania postępowi CKD, hHF, MACE i zgonom CV u pacjentów z cukrzycą typu 2 z CKD.</p> <p>Pacjenci z wrzodami stóp lub z wysokim ryzykiem amputacji powinni być leczeni inhibitorami SGLT2 wyłącznie po starannym zaadresowaniu ryzyka i korzyści oraz kompleksowej edukacji na temat pielęgnacji stóp i zapobiegania amputacji, i wspólnej decyzji pacjenta i lekarza.</p> |
| <p>AACE/ACE 2020 USA</p> | <p>U pacjentów, którzy nie osiągnęli docelowego poziomu glikemii po monoterapii metforminą, należy kontynuować leczenie w skojarzeniu z innymi lekami, w tym z insuliną.</p> <p>Etap II (HbA1c ≥7,5%-9,0% lub nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. monoterapii): zmiana stylu życia + MET lub inny lek z etapu I + jeden z następujących leków: agonista GLP-1, inhibitor SGLT-2, inhibitor DPP-4, TZD, SU/glinidy (zalecana ostrożność). Dostępna jest również terapia skojarzona GLP-1 z insuliną bazową.</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--|---|
| | <p>Chorzy którzy nie przyjmowali wcześniej żadnych leków hiperglikemicznych (nowo rozpoznana T2DM), powinni rozpocząć terapię od metforminy w połączeniu z innym lekiem i zmianą stylu życia. U chorych z nietolerancją MET należy rozważyć podanie dwóch leków (z innych klas) o uzupełniającym mechanizmie działania.</p> <p>Etap III (HbA1c $\geq 7,5\%$ [75 mmol/mol] lub nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. terapii podwójnej): zmiana stylu życia + MET lub inny lek z etapu I + lek z etapu II + jeden z leków wymienionych powyżej.</p> <p>Etap IV (HbA1c $> 9,0\%$*; nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. terapii trójlekowej) – należy dołączyć lub zintensyfikować insulinoterapię. W przypadku chorych objawowych największą korzyść przyniesie dodanie insuliny a w przypadku chorych bezobjawowych można rozpocząć terapię od maksymalnych dawek terapii dwu- lub trójlekowych.</p> <p>Jeśli wyjściowy poziom HbA1c $> 8,0\%$ i cukrzyca występuje u pacjenta od wielu lat (przyjmowanie dwóch leków hiperglikemicznych) szansa na osiągnięcie celów terapeutycznych przy zastosowaniu 3 leków jest niższa. Niemniej podanie agonisty receptora GLP-1 jako trzeciego leku może być skuteczne.</p> <p>Gdy leczenie insuliną staje się konieczne, należy rozpocząć terapię od insuliny bazalnej w monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi lekami.</p> |
| <p>ACP 2017/2018 USA</p> | <p>Wytyczne podkreślają rolę indywidualnego podejścia do leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2. Leczenia powinno przyczynić się do osiągnięcia poziomu HbA1c 7%-8%. Zmniejszenie leczenia farmakologicznego rozważyć należy, jeżeli HbA1c $< 6,5\%$.</p> <p>Celem leczenia pacjentów powinno być zmniejszenie objawów hiperglikemii. Należy unikać brania pod uwagę tylko poziomu HbA1c u pacjentów z oczekiwaną długością życia krótszą, niż 10 lat, spowodowaną wiekiem ≥ 80.</p> <p>Terapia skojarzona: ACP zaleca dodanie do metforminy w celu poprawy kontroli glikemii, kiedy rozważa się drugą terapię doustną (stopień rekomendacji: słaba; umiarkowana jakoś dowodów) jednego leku z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodnej sulfonilomocznika; • tiazolidynodionu; • inhibitora SGLT-2; <p>inhibitora DPP-4</p> |
| <p>IDF 2017 Międzynarodowe</p> | <p>Terapia dwulekowa: w przypadku niewystarczającej skuteczności monoterapii metforminą (lub innym lekiem) zaleca się dodanie drugiego leku obniżającego stężenie glukozy.</p> <p>Zaleca się stosowanie metforminy w skojarzeniu z</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodną sulfonilomocznika (z wyjątkiem gl benklamidu/gliburydu); • inhibitorem DPP-4; • inhibitorem SGLT-2 • inhibitory α-glukozydazy <p>W przypadku konieczności redukcji masy ciała zaleca się zastosowanie agonisty receptora GLP-1.</p> <p>Przy wyborze odpowiedniego leku obniżającego stężenie glukozy należy uwzględnić cechy pacjenta (wiek, masa ciała, powikłania i czas trwania cukrzycy).</p> <p>Terapia trójlekowa: najczęściej wybieranym lekiem w przypadku niewystarczającej skuteczności terapii dwulekowej jest insulina bazowa. Agonista receptora GLP-1 może być rozważony w przypadku niewystarczającej redukcji masy ciała.</p> <p>Terapia trójlekowa złożona z leków doustnych może być skuteczna przed rozpoczęciem leczenia insuliną.</p> |
| <p>NICE 2019 Wielka Brytania</p> | <p>Terapia dwulekowa: Pierwsza intensyfikacja (tj. terapia podwójna) – w przypadku braku kontroli poziomu glukozy rozważyć terapię podwójną, tj. dodanie do metforminy: inhibitora DPP-4, pioglitazonu (przeciwwskazany u konkretnych chorych) lub sulfonilomocznika, SGLT-2 (tylko u konkretnych chorych).</p> <p>Jeżeli metformina jest przeciwwskazana albo nie jest tolerowana a stosowane leczenie początkowe nie przynosi efektu, należy rozważyć terapię podwójną za pomocą: inhibitora DPP-4 i pioglitazonu (przeciwwskazany u konkretnych chorych), inhibitora DPP-4 i sulfonilomocznika lub pioglitazonu (przeciwwskazany u konkretnych chorych) i sulfonilomocznika. Również leczenie inhibitorami SGLT-2 może być odpowiednie dla niektórych osób dorosłych z cukrzycą typu 2, jeśli metformina jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana</p> |
| <p>SIGN 2017 Szkocja</p> | <p>Wytyczne podkreślają, że osiągnięcie poziomu HbA1c $\leq 7\%$ (53 mmol/mol) u pacjentów ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 zmniejsza ryzyko wystąpienia m kro i makroangiopatii, ale zalecanym celem terapeutycznym jest osiągnięcie poziomu HbA1c $\leq 6,5\%$ (48 mmol/mol).</p> <p>Należy jednak pamiętać, że cele terapeutyczne w cukrzycy typu 2 powinny być wyznaczane indywidualnie przy uwzględnieniu stosunku potencjalnych korzyści z terapii do szkód (w szczególności w zakresie hipoglikemii i przyrostu masy ciała).</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|---|
| | <p>Terapia dwulekowa: na bazie metforminy należy uzupełnić o jeden lek spośród [1++, 4]</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodnych sulfonilomocznika (terapia z wyboru); • tiazolidynodionów (pioglitazon); • DPP-4; • inhibitorów SGLT-2. <p>Terapia trójlekowa: jeżeli metformina / pochodne sulfonilomocznika są dobrze tolerowane należy kontynuować terapię tymi substancjami, z włączeniem dodatkowo [1++]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tiazolidynodionów (pioglitazon) lub DPP-4 [A], • leków z grupy analogów receptora GLP-1 (eksenatyd lub liraglutyd) [A], • raz dziennie przed snem insuliny NPH lub długodziałających analogów insuliny (LAA). Oba rodzaje insuliny wykazują podobną skuteczność, jednak przy stosowaniu LAA występuje mniej epizodów hipoglikemii nocnej i hipoglikemii ogółem (przy braku różnic w częstości występowania epizodów hipoglikemii ciężkiej), <p>W przypadku braku zadowalającej kontroli glikemii należy włączyć krótko działające insuliny posiłkowe.</p> |
| CDA 2018 | <p>Leczenie osób z cukrzycą typu 2, u których nie osiągnięto celów glikemicznych po zastosowaniu leków przeciwiglikemicznych</p> <p>W celu osiągnięcia docelowego poziomu HbA1c zalecane jest dostosowanie dawki stosowanych leków i/lub dodanie kolejnego leku przeciwiglikemicznego w ciągu 3-6 miesięcy (stopień rekomendacji D, konsensus).</p> <p>Jeśli docelowy poziom glikemii nie został osiągnięty, należy dodać do stosowanej terapii lek z innej klasy. Wybór powinien być zindywidualizowany (stopień rekomendacji B, poziom 2).</p> <p>U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową, u których nie osiągnięto celu glikemicznego oraz z eGFR>30 ml/min/1,73 m² należy rozważyć dodanie leku przeciwiglikemicznego z potwierdzoną korzyścią sercowo-naczyniową w celu redukcji ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wystąpienia dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych (stopień rekomendacji A, poziom 1A dla empagliflozyny, stopień rekomendacji A, poziom 1A dla liraglutynu, stopień rekomendacji C, poziom 2 dla kanagliflozyny); • hospitalizacji z powodu niewydolności serca (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla empagliflozyny, stopień rekomendacji C, poziom 2 dla kanagliflozyny); • progresji nefropatii (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla empagliflozyny, stopień rekomendacji C, poziom 3 dla kanagliflozyny). <p>U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 bez choroby sercowo-naczyniowej, u których nie osiągnięto celu glikemicznego, zaleca się rozważenie dodania leki inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1) i/lub inhibitora SGLT-2 jako uzupełnienie terapii lekami pobudzającymi wydzielanie insuliny, insuliną i pochodnymi tiazolidynodionu w celu poprawy kontroli glikemii w przypadku, gdy priorytetami są: zmniejszenie ryzyka wystąpienia hipoglikemii i/lub konieczność przyrostu masy ciała (stopień rekomendacji A, poziom 1A).</p> <p>U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 z dekompensacją metaboliczną np. znaczna hiperglikemia, ketoza lub niezamierzona utrata masy ciała) należy zastosować terapię insuliną (stopień rekomendacji D, konsensus).</p> <p>Insulina może być stosowana w dowolnym momencie leczenia cukrzycy typu 2 (stopień rekomendacji D, konsensus). W przypadku braku osiągnięcia celu glikemicznego podczas terapii bez insuliny należy rozważyć leczenie insuliną bazową w przypadku, gdy priorytetami są: zmniejszenie ryzyka wystąpienia hipoglikemii i/lub konieczność przyrostu masy ciała (stopień rekomendacji B, poziom 2).</p> <p>U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną bazową, jeśli priorytetem jest zmniejszenie ryzyka hipoglikemii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • należy rozważyć dodanie długodziałających analogów insuliny (insulina glargine, insulina detemir, insulina degludec) zamiast insuliny NPH w celu redukcji ryzyka wystąpienia nocnej i objawowej hipoglikemii (stopień rekomendacji A, poziom 1A); • należy rozważyć stosowanie insuliny degludec zamiast insuliny glargine U-100 w celu redukcji ogólnej i nocnej hipoglikemii (stopień rekomendacji B, poziom 2 u chorych z co najmniej 1 czynnikiem ryzyka wystąpienia hipoglikemii, stopień rekomendacji C, poziom 3 u pozostałych chorych) oraz ciężkiej hipoglikemii u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (stopień rekomendacji C, poziom 3); • należy rozważyć stosowanie insuliny glargine U-300 zamiast insuliny glargine U-100 w celu zmniejszenia ogólnej i nocnej hipoglikemii (stopień rekomendacji C, poziom 3). <p>U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną należy dostosować dawki i/lub dodać kolejny lek (lub kolejne leki) przeciwiglikemiczne (doustne lub insulinę bolus), jeśli nie zostały osiągnięte cele glikemiczne (stopień rekomendacji D, konsensus):</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> należy rozważyć dodanie agonisty receptora GLP-1 przed rozpoczęciem leczenia insuliną bolus lub intensyfikacją leczenia insuliną w celu poprawy kontroli glikemii i redukcji masy ciała, a także zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w porównaniu z pojedynczym lub wielokrotnym podawaniem insuliny bolus (stopień rekomendacji C, poziom 3); należy rozważyć dodanie inhibitora SGLT-2 w celu poprawy kontroli glikemii i redukcji masy ciała, a także zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w porównaniu z dodaniem insuliny (stopień rekomendacji A, poziom 1A); należy rozważyć dodanie inhibitora DPP-4 w celu poprawy kontroli glikemii bez przyrostu masy ciała lub zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w porównaniu z dodaniem insuliny (stopień rekomendacji A, poziom 1A). <p>W przypadku dodania insuliny bolus do leków przeciwhiperglykemicznych można użyć analogów szybko działających zamiast insuliny krótko działającej (regular) w celu poprawy kontroli glikemii (stopień rekomendacji B, poziom 2).</p> <p>Terapię insuliną bolus można rozpoczynać stopniowo (1 podanie przy 1 posiłku i dodatkowe podania w razie potrzeby) w celu uzyskania zbliżonej redukcji A1c oraz mniejszego ryzyka hipoglikemii w porównaniu z rozpoczynaniem pełnego schematu basal-bolus (stopień rekomendacji B, poziom 2).</p> <p>Należy poinformować chorych z cukrzycą typu 2 stosujących lub rozpoczynających terapię insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny o zapobieganiu, rozpoznawaniu i leczeniu hipoglikemii (stopień rekomendacji D, konsensus).</p> <p>Stosowanie metforminy, leków zwiększających wydzielanie insuliny i inhibitorów SGLT-2 powinno być czasowo wstrzymane podczas ostrych chorób utrudniających przyjmowanie doustne lub podczas odwodnienia (stopień rekomendacji D, konsensus).</p> <p>Stosowanie inhibitorów SGLT-2 powinno być czasowo wstrzymane przed poważnym zabiegiem chirurgicznym oraz podczas ostrych infekcji i poważnych chorób w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia kwasicy ketonowej (stopień rekomendacji D, konsensus).</p> |

Skróty: CKD – przewlekła choroba nerek (ang. chronic kidney disease); CV – sercowo-naczyniowe (ang. cardiovascular); CVD – choroba sercowo-naczyniowa (ang. cardiovascular disease); EF – frakcja wyrzutowa (ang. ejection fraction); HF – niewydolność serca (ang. heart failure); HFrEF – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (ang. heart failure with reduced ejection fraction); hHF – hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. hospitalisation for heart failure); MACE – poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. major adverse cardiovascular event); UACR - wskaźnik albumina/kreatynina w moczu (ang. urinary albumin-to-creatinine ratio).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do siedmiu ekspertów klinicznych. W procesie przygotowywania raportu nie otrzymano odpowiedzi dotyczące ocenianej interwencji. Otrzymano stanowisko organizacji pacjenckiej, przekazane przez [REDAKTOWANE]. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 7. Opinie przedstawiciela organizacji pacjenckiej

| Pytanie | [REDAKTOWANE] |
|---|---|
| <p>Najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.</p> | <p><i>Pacjent opisany wskazaniem jest pacjentem bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, co oznacza, że ma bardzo wysokie ryzyko zgonu w szczególności z powodu niewydolności serca, która rozwija się jako jedno z pierwszych powikłań cukrzycy - 24% pacjentów z cukrzycą typu 2 ma niewydolność serca jako pierwsze powikłanie, 40% pacjentów z niewydolnością serca ma cukrzycę typu 2 (https://diabetyk.org.pl/wp-content/uploads/2023/04/Apel_Organizacji_Pacjentow_19.04.2023.pdf). Z kolei niewydolność serca jest uznana jako główna przyczyna zgonów Polaków wg Raportu PTK z 2020 roku https://ptkardio.pl/wazne/raport_o_niewydolnosci_serca. Obecnie w ramach refundacji pacjent leczony jednym lekiem hipoglikemizującym i z HbA1c 7% nie może otrzymać refundowanej flozyny mimo że na to wskazują wytyczne polskie i zagraniczne oraz, mimo że wszystkie kraje UE/EFTA poza Polską mają refundowane flozyny zgodnie z tymi wytycznymi.</i></p> |
| <p>Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</p> | <p><i>U pacjentów z cukrzycą typu 2 opisanych powyższym wskazaniem, tj. leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym – aktualnie dostępne opcje leczenia w ramach refundacji tj. np. DPP-4, SU, insulina nie są rekomendowane przez zalecenia PTD 2023 u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym definiowanym jak we wskazaniu, gdyż nie wykazują efektu kardio-nefroprotekcijnego. Rekomendowane są flozyny, które w badaniach wykazały redukcję śmiertelności lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz efekt nefroprotekcyjny.</i></p> <p><i>Wg zaleceń PTD 2023, jedynie flozyny i GLP-1 wykazują korzystny efekt sercowo-naczyniowy. Pochodne sulfonylomocznika powodują dodatkowo ryzyko hipoglikemii i wzrost masy ciała. Insuliny również mogą powodować wzrost masy ciała, a wysoka masa ciała jest jednym z czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.</i></p> |

| Pytanie | |
|---|--|
| <p>Własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii we wskazaniu podanym na początku formularza</p> | <p>We wskazaniu z formularza flozyny powinny być refundowane już od dawna, co byłoby zgodne z Zaleceniami PTD 2023 oraz wytycznymi europejskim EASD. Obecnie stosowane w refundacji metody leczenia u pacjentów opisanych wskazaniem, czyli jako dodanie do jednego leku hipoglikemizującego przy bardzo wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym nie są rekomendowane, gdyż nie wykazały działania nefroprotekcijnego. Jesteśmy jedynym krajem w UE/EFTA, który nie ma refundacji zgodnej z wytycznymi klinicznymi – mamy najbardziej ograniczoną refundację flozyn. M.in. wskutek tego wciąż jesteśmy krajem, w którym pierwszą przyczyną zgonów Polaków są przyczyny kardiologiczne (35%) a w drugiej kolejności jest onkologia – odwrotnie niż w krajach zachodniej Europy, gdzie kardiologia ma już znacznie lepsze rokowania (m.in. wskutek lepszego dostępu do terapii kardioprotekcyjnych) i to onkologia jest na niechlubnym pierwszym miejscu. https://ptmr.info.pl/wp-content/uploads/2021/10/2021_10_06_RAPORT_FINAL.pdf Gdyby flozyny zostały zrefundowane w tym wskazaniu, mielibyśmy mniej zgonów wśród diabetyków również w trakcie pandemii, gdzie osoby z cukrzycą stanowiły największą grupę tzw. „nadwyżkowych zgonów” https://www.gov.pl/web/zdrowie/raport-o-zgonach-w-polsce-w-2020-r</p> |
| <p>Kluczowe przyczyny, dla których wnioskowana technologia we wskazaniu podanym na początku formularza:</p> | <p>powinna być finansowana ze środków publicznych: Refundacja flozyn w tym wskazaniu spowodowałaby istotne zmniejszenie śmiertelności i hospitalizacji wśród diabetyków z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – zgodnie z wytycznymi PTD i EASD. Wszystkie kraje UE/EFTA poza Polską mają refundację flozyn zgodnie z wytycznymi, jak wskazałam wyżej.</p> <p>nie powinna być finansowana ze środków publicznych: brak argumentów</p> |
| <p>Dowody naukowe (badania kliniczne, prace przeglądowe, inne), które powinny zostać uwzględnione w procesie oceny zasadności finansowania wnioskowanej technologii, we wskazaniu podanym na początku formularza</p> | <p>Zalecenia PTD 2023, wytyczne EASD, raport https://ptmr.info.pl/ocena-dostepu-do-nowoczesnej-farmakoterapii-w-cukrzyicy-typu-2-raport/, raport covidowy https://www.gov.pl/web/zdrowie/raport-o-zgonach-w-polsce-w-2020-r</p> |
| <p>Inne uwagi</p> | <p>-</p> |

Skróty: DDP-4 – inhibitory dipeptydylo-peptydazy 4 (ang. *dipeptidyl peptidase-4 inhibitors*); GLP-1 – peptyd glukagopodobny 1; HbA_{1c} – hemoglobina glikowana; PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne; PTK – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30.08.2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r., obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu cukrzycy są:

- inhibitory α -glukozydazy – acarbosum;
- flozyny – canagliflozinum, dapagliflozinum, empagliflozinum;
- antagoniści GLP-1 – dulaglutidum, semaglutidum;
- inhibitory DPP-4 – sitagliptinum; sitagliptinum + metformini hydrochloridum, vildagliptinum; vildagliptinum + metformini hydrochloridum;
- pochodne sulfonylomocznika – gliclazidum, glimepiridum, glipizidum;
- biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformini hydrochloridum, metforminum;
- hormony trzustki – glucagoni hydrochloridum;
- insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej: insulinum aspartum, insulinum glulisinum, insulinum humanum, insulinum lisprum;
- długodziałające analogi insuliny – insulinum detemirum, insulinum degludecum + insulinum aspartum, Insulinum glarginum, insulinum degludecum.

Zestawienie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Refundowane substancje czynne w cukrzycy typu 2

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

Produkt Forxiga (dapagliflozyna), zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r., jest finansowany w ramach refundacji aptecznej w grupie limitowej 251.0: Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny (odpłatność 30%) oraz dostępny bezpłatnie w ramach wykazu 65+. Oprócz produktu leczniczego Forxiga w grupie limitowej 251.0 znajdują się produkty lecznicze: Invokana (kanagliflozyna) i Jardiance (empagliflozyna). W zakresie leczenia cukrzycy typu 2, kanagliflozyna i empagliflozyna są obecnie finansowane we wskazaniu tożsamym z aktualnym wskazaniem refundacyjnym dapagliflozyny.

Zgodnie z projektem obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, który wejdzie w życie 1 listopada 2023 r. produkty Forxiga i Invokana nie znajdują się na liście leków refundowanych, w związku z upływem terminu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją i ustaleniu ceny ww. leków. Obecnie trwają postępowania refundacyjne dla leków Forxiga i Invokana.

Aktualnie refundowane w leczeniu cukrzycy u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym są również preparaty dwóch agonistów GLP-1 – dulaglutytu i semaglutytu (wskazanie refundacyjne: „cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA_{1c} ≥ 7,5 %, z otyłością definiowaną jako BMI ≥30 kg/m² 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu”.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

| Komparator | Uzasadnienie wnioskodawcy | Ocena wyboru wg analityków Agencji |
|---|--|------------------------------------|
| kontynuacja dotychczasowego leczenia (optymalizacja leczenia) | <p>(...) Uwzględniając polskie wytyczne leczenia cukrzycy jako komparator dla dapagliflozyny po nieskuteczności leczenia hipoglikemizującego należy rozważyć następujące leki (stosowane w różnych skojarzeniach między sobą i z metforminą): pochodną sulfonylomocznika, inhibitor DPP-4, inne inhibitory SGLT-2, agonistów receptora GLP-1, agonistów PPAR-γ, insulinę.</p> <p>(...) Zarówno inhibitory SGLT-2 jak i agoniści receptora GLP-1 są refundowane w Polsce. Fiozyny (dapagliflozyna, kanagliflozyna, empagliflozyna) refundowane są we wskazaniu: „cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5% oraz 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 poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość”, a <u>więc we wskazaniu częściowo pokrywającym się z wnioskowanym. W związku z tym, iż we wskazaniu refundacyjnym dapagliflozyna jest już refundowana a poza tym wskazaniem fiozyny nie są refundowane, inne inhibitory SGLT-2 nie stanowią komparatora dla dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu.</u></p> <p>Z kolei dulaglutyd i semaglutyd refundowane są we wskazaniu: „cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq30 kg/m² oraz 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 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu”, a <u>więc we wskazaniu częściowo pokrywającym się z wnioskowanym i stanowiącym jednocześnie szczególnie przypadkiem obecnego wskazania refundacyjnego dla fiozyn (wyłącznie chorzy z otyłością). W związku z tym, że dapagliflozyna jest już refundowana we wskazaniu pokrywającym wskazanie refundacyjne dla agoniistów GLP-1, agoniści receptora GLP-1 nie stanowią komparatora dla dapagliflozyny w nowym wnioskowanym wskazaniu.</u></p> <p>Przy wyborze odpowiedniego komparatora dla dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu należy jeszcze uwzględnić refundowane od niedawna inhibitory DPP-4 – sitagliptynę i wildagliptynę. Według aktualnych wytycznych PTD, zastosowanie inhibitorów DPP-4 jest zalecane na 2 etapie leczenia cukrzycy typu 2 (intensyfikacja), przy czym inhibitory SGLT-2 (w tym dapagliflozyna) oraz agoniści receptora GLP-1 mogą być stosowani już jako leki pierwszego rzutu. Głównym argumentem, uzasadniającym odmienne konteksty kliniczne, w których stosuje się dapagliflozynę oraz inhibitory DPP-4, jest fakt, iż autorzy aktualnych wytycznych PTD podkreślają wyraźną preferencję leczenia inhibitorami SGLT-2 i agoniistami receptora GLP-1 m.in. w populacji chorych z chorobami sercowo-naczyniowymi lub licznymi czynnikami ryzyka, a więc we wnioskowanej w ramach niniejszego raportu populacji chorych. Warto także dodać, że siła działania hipoglikemizującego inhibitorów SGLT-2 i agoniistów GLP-1 jest o wiele większa niż inhibitorów DPP-4, co dodatkowo może wpływać na ich stosowanie w nieco odmiennych kontekstach klinicznych. Dotychczas oceniane przez AOTMiT raporty, dotyczące inhibitorów DPP-4 (ocena preparatów zawierających sitagliptynę, oraz wildagliptynę) nie uwzględniały ponadto inhibitorów SGLT-2 jako odpowiednich technologii porównawczych z uwagi na precyzyjnie, zawężoną dla inhibitorów SGLT-2 populację docelową, w której prawdopodobnie nie stosuje się więc inhibitorów DPP-4. Na podstawie wspomnianych raportów można wnioskować, że inhibitory DPP-4 w rzeczywistości przejmują głównie rynek pochodnych sulfonylomocznika, jako ich bezpieczniejsza alternatywa, a także m.in. ze względu na ich zbliżony mechanizm działania (w obydwu przypadkach zależny od glukozy). Przytoczone argumenty dowodzą więc, że inhibitory DPP-4 nie stanowią <u>odpowiedniego komparatora dla dapagliflozyny w nowym wnioskowanym wskazaniu.</u></p> <p>W związku z powyższym, uwzględniając wytyczne praktyki klinicznej, obecną praktykę kliniczną i status finansowania ze środków publicznych poszczególnych substancji czynnych stosowanych w cukrzycy typu 2, komparator dla dapagliflozyny we wnioskowanej populacji w warunkach polskich, bez względu na etap leczenia (tj. w terapii podwójnej, np. z metforminą lub insuliną i terapii potrójnej), <u>stanowi placebo, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowego leczenia (optymalizacja leczenia).</u></p> <p>Brak innej alternatywnej refundowanej opcji leczenia nakierowanej na chorych z CVD w tej populacji, którą dapagliflozyna mogłaby zastąpić w praktyce klinicznej oznacza, że najbardziej odpowiednim komparatorem dla dapagliflozyny jest kontynuacja dotychczasowego leczenia (optymalizacja leczenia).</p> | Komentarz przedstawiono pod tabelą |

Skróty: BMI – wskaźnik masy ciała; CVD – choroba sercowo-naczyniowa (ang. cardiovascular disease); DPP-4 – inhibitory dipeptydyl-peptydazy 4 (ang. dipeptidyl peptidase-4 inhibitors); GLP-1 – peptyd glukagopodobny 1; HbA_{1c} – hemoglobina glikowana; PPAR-γ – receptory aktywowane przez proliferatory peroksyosomów (ang. peroxisome proliferator-activated receptor); SGLT-2 – inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2.

Jako komparator dla dapagliflozyny dodawanej do terapii standardowej w analizach wnioskodawcy wybrano kontynuację aktualnego leczenia (jego optymalizacja). Zgodnie z wytycznymi PTD z 2023 r. w przypadku bardzo wysokiego ryzyka CV oraz nieskuteczności terapii w modelu jedno lub dwulekowym z metforminą i/lub innym lekiem/lekami, zaleca się dołączenie w pierwszej kolejności agonisty receptora GLP-1, inhibitora SGLT2, a następnie dodanie jednego i następnie drugiego leku z klasy, która nie była dotychczas stosowana: metforminy, pochodnych sulfonilomocznika, inhibitora DPP-4, lub agonisty PPAR- γ , agonisty receptora GLP-1 lub inhibitora SGLT2. Możliwe jest także dołączenie insuliny bazowej.

Biorąc pod uwagę fakt, iż inhibitory SGLT2 oraz agoniści receptora GLP-1 są obecnie refundowane we wskazaniu częściowo pokrywającym się z wnioskowanym (u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5%, agoniści receptora GLP-1 wyłącznie u chorych z otyłością), pozostałe finansowane obecnie iSGLT2 (kanagliflozyna, empagliflozyna) oraz agoniści receptora GLP-1 (dulaglutyd, semaglutyd) te nie stanowią refundowanego komparatora dla dapagliflozyny w nowym rozszerzonym wnioskowanym wskazaniu tj. u pacjentów z HbA1c \geq 7,0% leczonych co najmniej jednym lekiem). Co więcej w trakcie procedowania wniosku dla leku Forxiga w analizowanym wskazaniu do Agencji wpłynęły wnioski dla dwóch innych flozyn:



Biorąc pod uwagę powyższe, w przypadku zmiany wskazań refundacyjnych również dla pozostałych flozyn lub agonistów receptora GLP-1 (ujednoczenie w zakresie poziomu HbA1c i/lub stosowanej linii leczenia) będą one stanowiły komparatory względem siebie.

W związku z powyższym, w opinii analityków komparatorem dla ocenianej interwencji, tj. inhibitora SGLT-2 stosowanego w ramach terapii dwulekowej, powinien być inny możliwy do zastosowania refundowany w analizowanej populacji schemat dwulekowy i odpowiednio w ramach terapii trójlekowej – inny schemat trójlekowy. Dodanie dapagliflozyny do nieskutecznej monoterapii u pacjentów, u których HbA1c wynosi \geq 7% powinno zostać porównane z dodaniem jednego z aktualnie refundowanych leków przeciwcukrzycowych, np. w schemacie dapagliflozyna + metformina vs. metformina + pochodne sulfonilomocznika (PSM), a następnie schemat metformina + pochodna sulfonilomocznika + insulina. Należy przy tym zaznaczyć, że refundowany komparator oznacza obecnie dostępną, finansowaną ze środków publicznych terapię, nawet jeśli nie jest ona preferowaną terapią wg najnowszych wytycznych klinicznych.

Ponadto, ze względu na kontekst kliniczny inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna) zostały wykluczone z puli komparatorów. Jako główny argument podano, iż *autorzy aktualnych wytycznych PTD podkreślają wyraźną preferencję leczenia inhibitorami SGLT-2 i agonistami receptora GLP-1 m.in. w populacji chorych z chorobami sercowo-naczyniowymi lub licznymi czynnikami ryzyka, a więc we wnioskowanej w ramach niniejszego raportu populacji chorych*. Wskazano również na niższą siłę działania hipoglikemizującego inhibitorów DPP-4. Przy czym, biorąc pod uwagę zindywidualizowane podejście do pacjenta, wytyczne nie wykluczają zastosowania tej grupy leków w schematach dwu- i wielolekowych we wnioskowanej populacji (np. pacjentów z dużym ryzykiem hipoglikemii).

Dodatkowo należy podkreślić, że w ramach analizy wpływu na budżet oraz szacując koszty w ramach analizy ekonomicznej, wnioskodawca stosuje odmienne podejście i porównuje dodanie dapagliflozyny do wcześniejszego leczenia z dodaniem sulfonilomocznika lub inhibitora DPP-4 lub insuliny, na co zwrócono uwagę w piśmie Agencji w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych.

W odpowiedzi, wnioskodawca wskazuje m.in., iż (...) *komparatorem w analizach jest kontynuacja dotychczasowego leczenia (placebo) (...)*. Przy takim komparatorze w analizie klinicznej powszechnym jest

w analizach ekonomicznych szacowanie kosztu terapii standardowej (w analizach wpływu na budżet często pojawiają się dodatkowe leki w porównaniu do analiz klinicznych).

(...) Niemniej, zgodnie z prośbą o ujednoczenie komparatora, przeliczono wyniki w ramach analizy wrażliwości przy uwzględnieniu w analizach ekonomicznych (kosztów-użyteczności i wpływu na budżet) braku kosztów zakupu leków w ramach terapii standardowej. Uproszczenie ma na celu wskazanie wpływu DAPA wyłącznie jako typowej terapii add-on — bez wpływu na leczenie bazowe (koszty podania i monitorowania przyjęto identyczne dla ramienia PLA, jak dla DAPA).⁷

Zdaniem analityków Agencji należy zachować zgodność komparatorów w analizie klinicznej i analizach ekonomicznych.

⁷ Wyniki przedmiotowych oszacowań przedstawiono w niniejszym opracowaniu w ramach wyników analiz wrażliwości AE i AWB

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (Forxiga) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ 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.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|----------------|--|--|--|
| Populacja | Cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ 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. | <ul style="list-style-type: none"> mała liczebność populacji włączonej do badania (<100 w grupie leczonych DAPA[^]); 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). populacja azjatycka; | Wnioskowane wskazanie jest rozszerzeniem względem istniejącego wskazania refundacyjnego dla dapagliflozyny. Rozszerzenie polega na możliwości zastosowania leczenia z wykorzystaniem DAPA nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (w aktualnym wskazaniu po dwóch lekach doustnych) oraz na zmianie kryterium poziomu HbA1c z $\geq 7,5\%$ na $\geq 7\%$. |
| Interwencja | Dapagliflozyna w dawce 10 mg* | <ul style="list-style-type: none"> brak osobnych wyników dla analizowanej interwencji (w tym we właściwej dawce). | - |
| Komparatory** | Placebo (kontynuacja dotychczasowego leczenia) | - | Zgodnie z uwagami w rozdz. 3.6 |
| Punkty końcowe | Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, tj. zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny); zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF; złożony „nerkowy” punkt końcowy ($\geq 40\%$ zmniejszenie eGFR do <60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych); zgon niezależnie od przyczyny; hospitalizacje z powodu niewydolności serca; zawał mięśnia sercowego; udar niedokrwienny; zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe; | <ul style="list-style-type: none"> pierwszorzędowe PK (punkty końcowe) nie dotyczą twardych PK (lub jakości życia), lub dotyczą specyficznych zdarzeń niepożądanych. | - |

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|---------------|--|--|--------------------|
| | <ul style="list-style-type: none"> złożony „nerkowy” punkt końcowy ($\geq 40\%$ zmniejszenie eGFR do < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek); poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c), masa ciała, skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP), rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP); Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie; zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; najważniejsze zdarzenia niepożądane; ciężkie zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 2\%$ w którymkolwiek ramieniu badania. | | |
| Typ badań | <ul style="list-style-type: none"> badania randomizowane z grupą kontrolną; opracowania wtórne – przeglądy systematyczne i raporty HTA^{^^}; badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej^{##}. | <ul style="list-style-type: none"> 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. | - |
| Inne kryteria | Włączono publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji). | <ul style="list-style-type: none"> abstrakty konferencyjne (jeśli nie dotyczą włączonych badań). | - |

Skróty: DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze (ang. *diastolic blood pressure*); eGFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *Estimated Glomerular Filtration Rate*); HbA1c – hemoglobina glikowana (ang. *glycated hemoglobin*); MACE – ciężki niepożądany incydent sercowo-naczyniowego (ang. *major adverse cardiac events*); SBP – ciśnienie tętnicze skurczowe (ang. *systolic blood pressure*)

*dodawane do dotychczasowej terapii;

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

[^]w analizie klinicznej przedłożonej przez wnioskodawcę w ramach oceny Agencji z 2020 r.⁸ przedmiotowe kryterium wykluczenia dotyczyło badań, w których liczba pacjentów grupie leczonych DAPA wynosiła < 50 . Wnioskodawca wskazuje, że założona duża populacja wynika z koncentracji na twardych punktach końcowych, których ocena w chorobach powszechnych jest możliwa wyłącznie na dużych próbach

^{^^}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. Zgodnie z informacją podaną przez wnioskodawcę, w związku z dużą ilością badań, zawężono badania RWE do badań, gdzie DAPA porównywana jest z placebo, z liczebnością chorych w badaniu > 500 .

⁸ Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: • wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, • ≥ 60 lat dla kobiet, • dyslipidemia, • nadciśnienie tętnicze, • palenie tytoniu, • otyłość.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Wnioskodawca przeprowadził przegląd badań w następujących medycznych bazach danych: Medline (via PubMed), Embase (via Biomedical Answers), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) oraz Centre for Reviews and Dissemination.

Dodatkowo przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (ang. *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:

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

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

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

Wyszukiwanie przeprowadzono 27 lutego 2020 r. Wyszukiwanie to zaktualizowano 21 lipca 2023 r.

Selekcja badań została przeprowadzona przez dwóch niezależnych analityków, a w przypadku niezgodności starano się dojść do konsensusu. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych zostało przeprowadzone poprawnie w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia oraz wykorzystanych źródeł.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli publikacje Cahn 2022 oraz Cahn 2020 stanowiące analizy post-hoc do badania DECLERE-TIMI, w których oceniano m.in. zależność skuteczności DAPA vs PLC w odniesieniu do wyjściowego poziomu HbA1c oraz rodzaju stosowanych leków hipoglikemizujących.

Na kwestię braku opisu wyników analiz post-hoc w AKL wnioskodawcy zwrócono uwagę w piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych. W odpowiedzi wskazano, iż *zgodnie z kryteriami wykluczenia z Analizy klinicznej (rozdz. 3.1.2 wspomnianej analizy) abstrakty konferencyjne wykluczane są jedynie jeśli nie dotyczą włączonych badań. Zatem włączono wszystkie abstrakty konferencyjne z badania DECLARE-TIMI58, jednakże jeśli nie dotyczyły naszego problemu (wyniki w specyficznych podgrupach, tylko laboratoryjne itp.) albo nie stanowiły istotnego uzupełnienia wyników z publikacji głównej pod kątem analizowanego problemu decyzyjnego (jakiś ważny punkt końcowy nieuwzględniony w publikacji albo aktualizacja uwzględnionych w analizie w oparciu o publikację główną z badania), nie opisywano ich w raporcie.*

Zdaniem analityków Agencji w kontekście analizowanego problemu decyzyjnego, tj. zmianie wskazania w zakresie poziomu HbA1c (z $\geq 7,5\%$ na $\geq 7\%$) oraz liczby stosowanych leków hipoglikemizującym (1 zamiast 2 leki hipoglikemizujące) wyniki te powinny zostać włączone do przeglądu systematycznego. Do wyników raportowanych w publikacjach Cahn 2022 oraz Cahn 2020 odniesiono się w rozdz. 4.2.2.1.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny (+ terapia podstawowa) vs PLC (+ terapia podstawowa) w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową (randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie DECLARE-TIMI 58 z grupą kontrolną).

Nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego spełniającego kryteria włączenia do przeglądu.

Ponadto w analizie wnioskodawcy w zakresie oceny efektywności praktycznej uwzględniono badanie obserwacyjne Norhammar 2019, którego celem było porównanie dapagliflozyny z innymi lekami przeciwcukrzycowymi pod kątem oceny bezpieczeństwa CV i odsetka zdarzeń CV w populacji chorych z cukrzycą typu 2.

W ramach dodatkowych dowodów przedstawiono badania rejestracyjne dla dapagliflozyny w pozostałych wskazaniach rejestracyjnych:

- DAPA-HF – dotyczące pacjentów z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową;
- DELIVER – dotyczące pacjentów z niewydolnością serca i frakcją wyrzutową lewej komory > 40% (tj. utrzymaną frakcją wyrzutową);
- DAPA-CKD - dotyczące pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Wyniki badań uwzględnionych jako dodatkowe znajdują się w rozdz. 8 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę badania DECLARE-TIMI 58, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny (Forxiga) w porównaniu z placebo u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową.

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka badania DECLARE-TIMI 58 włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|---|---|---|
| <p>DECLARE-TIMI 58</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca oraz Bristol-Myers Squ bb</p> | <p><u>Typ badania:</u> kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, badanie międzynarodowe (33 krajów, w tym w Polsce), wieloośrodkowe (882 ośrodków).</p> <p><u>Typ randomizacji:</u> randomizacja stratyfikowana</p> <p><u>Hipoteza:</u> non-inferiority (H1) i superiority (H2)</p> <p><u>Interwencja:</u> dapagliflozyna (DAPA) w dawce 10 mg/dobę + terapia podstawowa*</p> <p><u>Komparator:</u> placebo (PLC) + terapia podstawowa*</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 4,2 lata (rozstęp międzykwartylny 3,9-4,4) przy łącznej liczbie 69 547 pacjentolat <p><u>Metoda analizy wyników:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ITT (MACE)**, • SAP (inne)** | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca typu 2; • wiek ≥ 40 lat; • HbA1c $\geq 6,5\%$ ale $<12\%$; • klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min; • wiele czynników ryzyka ASCVD (mężczyźni ≥ 55 r.ż. lub kobiety ≥ 60 r.ż. z ≥ 1 typowym czynnikiem ryzyka, w tym: nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia [definiowana jako poziom cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości > 130 mg/dl, tj. 3,36 mmol/l, lub stosowanie terapii obniżających poziom lipidów] lub palenie tytoniu) lub zdiagnozowana ASCVD (zdefiniowana jako klinicznie widoczna choroba niedokrwienna serca, choroba niedokrwienna naczyń mózgowych lub choroba tętnic obwodowych). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 (> 30 kolejnych dni) doustnym sterydem w dawce równoważnej doustnemu prednizolonowi ≥ 10 mg/d; • ostre zdarzenie sercowo-naczyniowe, np. ostry zespół wieńcowy (ACS), przemijający atak niedokrwienny (TIA), udar mózgu, dowolna rewaskularyzacja, niewyrównana niewydolność serca (HF), przedłużony częstoskurcz komorowy <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; • skurczowe ciśnienie tętnicze > 180 lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze > 100 mmHg przy randomizacji; pacjenta należy | <p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • złożony punkt końcowy mierzony częstością występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, ang. major adverse cardiac events) - MACE definiowano jako zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny; • złożony punkt końcowy (zgon sercowo-naczyniowy lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca). <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • złożony „nerkowy” punkt końcowy ($\geq 40\%$ zmniejszenie eGFR do <60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych); • zgon niezależnie od przyczyny; • hospitalizacje z powodu zastoinowej niewydolności serca; • złożony punkt końcowy: zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny, hospitalizacje z powodu niewydolności serca, hospitalizacja z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej lub hospitalizacja z jakiegokolwiek powodu, rewaskularyzacja; • zmiana masy ciała w odniesieniu do wartości początkowej; <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • złożony „nerkowy” punkt końcowy ($\geq 40\%$ zmniejszenie eGFR do <60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek); • składowe złożonych punktów końcowych; • HbA1c; |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---------|----------|---|--|
| | | <p>wykluczyć, jeśli albo ciśnienie skurczowe jest podwyższone (> 180 mmHg) lub ciśnienie rozkurczowe jest podwyższone (> 100 mmHg) w obu pomiarach;</p> <ul style="list-style-type: none"> • AST or ALT >3x ULN or bilirubina całkowita >2.5 x ULN. <p><u>Liczba pacjentów: 17 160</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DAPA + terapia podstawowa; N = 8 582 • PLC + terapia podstawowa; N= 8 578 <p><u>Liczba chorych wykluczonych z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DAPA: Zgon w okresie obserwacji (n=529, 6,2%), wycofanie zgody (n=97, 1,1%), utrata z obserwacji (n=12, 0,1%), przerwanie badania (n=638, 7,4%), przerwanie leczenia: trwale przedwczesne przerwanie leczenia (n=1 811, 21,1%), zdarzenia niepożądane (n=671, 7,8%), decyzja pacjenta (n=830, 9,7%), decyzja lekarza (n=49, 0,6%), zgodnie z kryteriami protokołu (n=128, 1,5%), zamknięcie ośrodka (n=20, 0,2%), inne (n=113, 1,3%) • PLC: Zgon w okresie obserwacji (n=570, 6,6%), wycofanie zgody (n=127, 1,5%), utrata z obserwacji (n=18, 0,2%), przerwanie badania (n=715, 8,2%), przerwanie leczenia: trwale przedwczesne przerwanie leczenia (n=2 151, 25,1%), zdarzenia niepożądane (n=548, 6,4%), decyzja pacjenta (n=1 094, 12,8%), decyzja lekarza (n=68, 0,8%), zgodnie z kryteriami protokołu (n=266, 3,1%), zamknięcie ośrodka (n=36, 0,4%), inne (n=139, 1,6%) <p><u>Charakterystyka populacji badanej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DAPA (N=8 582): wiek (63,9 ±6,8), BMI (32,1 ±6,0 kg/m²), czas trwania cukrzycy (IQR: 11,0 lat [6,0-16,0]), HbA_{1c} (8,3% ±1,2), SBP (135,1±15,3 mm Hg), eGFR (85,4 ±15,8 ml/min/1,72 m²), zdiagnozowana ASCVD (3 474, 40,5%), przebyta CAD (2 824, 32,9%), przebyta PAD (522, 6,1 %), przebyta CVD (653, 7,6%), przebyta HF (852, 9,9%) • PLC (N=8 578): wiek (64,0 ±6,8), BMI (32,0 ±6,1 kg/m²), czas trwania cukrzycy (IQR: 10,0 lat [6,0-16,0]), HbA_{1c} (8,3% ±1,2), SBP (134,8,1±15,5 mm Hg), eGFR (85,1 ±16,0 ml/min/1,72 m²), zdiagnozowana ASCVD (3 500, 40,8%), przebyta CAD (2 834, 33,0%), przebyta PAD (503, 5,9 %), przebyta CVD (648, 7,6%), przebyta HF (872, 10,2%) | <ul style="list-style-type: none"> • rozpoczęcie leczenia insuliną u pacjentów nieotrzymujących leczenia insuliną na początku badania; • potrzeba zwiększenia dawki o co najmniej 1 stopień w przypadku doustnego leku przeciwcukrzycowego lub zwiększenia dawki insuliny o ≥ 25% przez ≥ 3 miesiące lub dodanie nowego leku przeciwcukrzycowego; • duża hipoglikemia i / lub hospitalizacja z powodu hipoglikemii; • nowa i / lub postęp nefropatii cukrzycowej; • laseroterapia siatkówki i / lub leczenie śródgalkowe z powodu rozwoju i / lub pogorszenia retinopatii cukrzycowej; • zmiana ciśnienia krwi od wartości początkowej; • każdy udar (niedokrwienno, krwotoczny, nieokreślony); • rewaskularyzacja obwodowa i / lub amputacja; • ciężkie ZN; • AE prowadzące do przerwania leczenia. |

Skróty: ACS – ostry zespół wieńcowy (ang. *Acute Coronary Syndrome*); ALT – aminotransferaza alaninowa; ASCVD – arteriosklerotyczna choroba układu krążenia (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); AST – aminotransferaza asparaginianowa; BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); CAD – choroba wieńcowa (ang. *coronary artery disease*); CVD – choroba układu sercowo-naczyniowego (ang. *cardiovascular disease*); DAPA – dapagliflozyna; eGFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *Estimated Glomerular Filtration Rate*); HbA_{1c} – hemoglobina glikowana (ang. *glycated hemoglobin*); HF – niewydolność serca (ang. *heart failure*); IQR – zakres międzykwartylowy (ang. *interquartile range*); ITT – analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat, ITT*); MACE – ciężki niepożądany incydent sercowo-naczyniowego (ang. *major adverse cardiac events*); PAD – choroba tętnic obwodowych (ang. *peripheral arterial disease*); PLC – placebo; SAP – analiza oceny bezpieczeństwa w populacji (ang. *safety analysis population*); SBP – skurczowe ciśnienie krwi (ang. *systolic blood pressure*); SGLT2 – kotransporter glukozy-sodowy 2 (ang. *sodium-glucose linked transporter 2*); TIA – przemijająca atak niedokrwienno (ang. *transient ischemic attack*); ULN – górna granica normy (ang. *upper limit of normal*); AE – zdarzenie niepożądane

* zastosowanie leków obniżających stężenie glukozy, innych niż kotransporter glukozy-sodowy 2 (ang. *sodium-glucose linked transporter 2, SGLT2*) stosowany bez zaślepienia, pioglitazonu lub rosiglitazonu, 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 inhbitorami SGLT2 stosowanymi bez zaślepienia. W trakcie badania, u pacjentów kwalifikujących się do modyfikacji leczenia dokonywano optymalizacji terapii według uznania badacza oraz w oparciu o lokalne wytyczne.

** 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 PLC).

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 4 AKL wnioskodawcy. Charakterystyka badania obserwacyjnego badania Norhammar 2019 uwzględnionego w ramach oceny skuteczności praktycznej została przedstawiona w rozdziale 7 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badania DECLARE-TYMI 58 za pomocą skali Jadada (5/5 punktów) oraz za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego.

Wnioskodawca ocenił, że ryzyko selektywnego raportowania w badaniu jest wysokie, z uwagi na fakt, iż opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych wymienionych w publikacji, ale nie założonych w badaniu. W protokole badania znajdowały się dodatkowe punkty końcowe. Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy.

Szczegóły oceny przedstawia poniższa tabela.

Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badanie DECLARE-TYMI 58

| Oceniany element | DECLARE-TIMI 58 |
|---------------------------------|-----------------|
| Metoda randomizacji | Niskie |
| Ukrycie kodu randomizacji | Niskie |
| Zaślepienie badaczy i pacjentów | Niskie |
| Zaślepienie oceny efektów | Niskie |
| Niekompletne dane | Niskie |
| Selektywne raportowanie | Wysokie |
| Inne | Niskie |

Badania Norhammar 2019 uwzględnione w ramach oceny efektywności praktycznej wnioskodawca ocenił za pomocą skali NOS (Newcastle-Ottawa Scale) dla badań kohortowych. Sumaryczna ocena wyniosła 8/9 punktów (w badaniu nie wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania). Ocena jest zgodna z oceną analityków Agencji.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

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

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków

- Ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań porównujących dapagliflozynę w terapii skojarzonej z odpowiednim dwu lub trzy lekowym komparatorem. Porównanie w badaniu DECLERE-TIMI 58 przeprowadzono z komparatorem zbiorczym uwzględniającym różne terapie stąd trudno ocenić czy stosowane schematy oraz ich dawkowanie w ramieniu placebo stanowią optymalną refundowaną terapię.

- Wnioskowane wskazanie refundacyjne nie odpowiada w pełni populacji uwzględnionej w badaniu DECLARE-TIMI 58. Do badania DECLARE-TIMI 58 mogli być kwalifikowani pacjenci powyżej 40 r.ż. z poziomem HbA1c $\geq 6,5\%$ ale $<12\%$ i klirens kreatyniny ≥ 60 ml/mi i czynnikami ryzyka ASCVD. Średni poziom hemoglobiny glikowanej (\pm SD) wynosił $8,3 \pm 1,2\%$. Wskazanie refundacyjne nie ogranicza natomiast pacjentów ze względu na wiek (pacjenci dorośli), a poziom HbA1c ustala na 7%. Należy przy tym zauważyć, że wyniki przedstawione przez wnioskodawcę dotyczą populacji ogólnej włączonej do badania DECLARE-TIMI.
- Wnioskowane wskazanie refundacyjne obejmuje pacjentów z nieskutecznością co najmniej jednego leku przeciwcukrzycowego. Obecnie lek Forxiga jest refundowany po nieskuteczności 2 leków hipoglikemizujących tj. w populacji węższej niż wnioskowana. W badaniu klinicznym wskazano odsetki pacjentów stosujących poszczególne leki przeciwcukrzycowe w ramach terapii podstawowej. Nie wskazano jednak informacji czy leki te stosowane były w monoterapii, czy też w skojarzeniu. Nie przeprowadzono także analizy skuteczności uwzględniającej subpopulację pacjentów w zależności od stosowanego schematu leczenia, co ogranicza wnioskowanie.
- Część danych uwzględnionych w analizie klinicznej stanowiły dane odczytane z wykresów – stanowi to ograniczenie ze względu na wysokie ryzyko mało precyzyjnego odczytu danych.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

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

I-rzędowe punkt końcowe

MACE (zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny); zgon sercowo-naczyniowy lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca

Zgodnie z wynikami badania DECLARE-TIMI 58 obserwowano brak IS różnic pomiędzy technologią wnioskowaną stosowaną jako terapia add-on a placebo + terapia standardowa w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego MACE (zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub udaru): 8,8% w grupie DAPA vs 9,4% w grupie PLC (HR=0,93 [0,84; 1,03], p=0,17).

Wykazano, że leczenie DAPA w porównaniu z terapią standardową związane jest z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HR=0,83 [95%CI: 0,73; 0,95], p=0,005).

Szczegółowe wyniki w poniższej tabeli.

Tabela 13. Pierwszorzędowe punkty końcowe – DAPA vs. PLC (badanie DECLARE-TIMI 58)

| Punkt końcowy | DAPA n (%) / N | PLC n (%) / N | HR [95%CI]* | RD [95% CI]** | NNT [95% CI]** |
|---|--------------------------|--------------------------|---|---|--------------------------|
| MACE | 756 (8,8) / 8 582 | 803 (9,4) / 8 578 | 0,93 [0,84; 1,03], p=0,17 [^] | -0,01 [-0,01; 0,003], p=ns | na |
| Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca | 417 (4,9) / 8 582 | 496 (5,8) / 8 578 | 0,83 [0,73; 0,95], p=0,005 | -0,01 [-0,02; -0,003], p=0,007 | 109 [63; 398] |

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); DAPA – dapagliflozyna; HR – ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); MACE (ciężki niepożądany incydent sercowo-naczyniowego, ang. *major adverse cardiac events*); NNT – liczba pacjentów wymagających leczenia, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. *number needed to treat*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*)

*dane z publikacji źródłowej;

** obliczenia własne Wnioskodawcy;

[^]wynik dla hipotezy superiority

II-rzędowe punkty końcowe**Złożony „nerkowy” punkt końcowy, zgon niezależnie od przyczyny, hospitalizacje z powodu niewydolności serca**

Występowanie złożonego „nerkowego” punktu końcowego raportowano IS rzadziej w grupie DAPA+ terapia standardowa niż PLC + terapia standardowa. Również hospitalizację z powodu niewydolności serca raportowano IS rzadziej w ramieniu DAPA. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu niezależnie od przyczyny.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Drugorzędowe punkty końcowe – DAPA vs. PLC (badanie DECLARE-TIMI 58)

| Punkt końcowy | | DAPA n (%) / N | PLC n (%) / N | HR [95%CI]* | OR [95% CI]^ | RD [95% CI]^ | NNT [95% CI]^ |
|---|---|-------------------|-------------------|---------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|------------------|
| Złożony „nerkowy” punkt końcowy | ≥40% zmniejszenie EGFR do <60 ml/min/1,73 m ² , schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych | 370 (4,3) / 8 582 | 480 (5,6) / 8 578 | 0,76 [0,67; 0,8], p=0,005 | 0,76 [0,66; 0,87], p= 0,0001 | -0,01 [-0,02; -0,01], p=0,0001 | 78 [52; 158] |
| | ≥40% zmniejszenie EGFR do <60 ml/min/1,73 m ² , schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek | 127 (1,4) / 8 582 | 238 (2,8) / 8 578 | 0,53 [0,43; 0,66], p=bd | 0,53 [0,42; 0,65], p<0,00001 | -0,01 [-0,02; -0,01], p<0,00001 | 78 [58; 116] |
| Zgon niezależnie od przyczyny | | 529 (6,2) / 8 582 | 570 (6,6) / 8 578 | 0,93 [0,82; 1,04] | 0,92 [0,82; 1,04], p=ns | -0,005 [-0,01; 0,003], p=ns | na |
| Hospitalizacje z powodu niewydolności serca | | 212 (2,5) / 8 582 | 286 (3,3) / 8 578 | 0,73 [0,61; 0,88] | 0,73 [0,61; 0,88], p=0,0008 | -0,01 [-0,01; -0,004], p=0,0007 | 116 [74; 277] |

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); DAPA – dapagliflozyna; eGFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. Estimated Glomerular Filtration Rate); HR – ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); NNT – liczba pacjentów wymagających leczenia, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. *number needed to treat*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*)

*wynik z publikacji źródłowej; ^obliczenia własne Wnioskodawcy

Pozostałe punkty końcowe**Zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe**

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą DAPA a grupą PLC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia następujących, odrębnie analizowanych zdarzeń sercowo-naczyniowych: zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwiennego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonów z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Pozostałe punkty końcowe – DAPA vs. PLC (badanie DECLARE-TIMI 58)

| Punkt końcowy | DAPA n (%) / N N=8 582 | PLC n (%) / N N=8 578 | HR [95%CI]* | OR [95%CI]** | RD [95%CI]** | NNT [95%CI]** |
|-------------------------|------------------------------|-----------------------------|---------------------------|------------------------------|--------------------------------------|---------------|
| Zawał mięśnia sercowego | 393 (4,6) | 441 (5,1) | 0,89 [0,77; 1,01] p=ns | 0,89 [0,77; 1,02], p=0,09 | -0,01 [-0,01; 0,001] p=0,09, p=ns | na |
| Udar niedokrwienny | 235 (2,7) | 231 (2,7) | 1,01 [0,84; 1,21] p=ns | 1,02 [0,85; 1,22], p=ns | 0,0005 [-0,004; 0,01] p=ns | na |

| Punkt końcowy | DAPA n (%) / N N=8 582 | PLC n (%) / N N=8 578 | HR [95%CI]* | OR [95%CI]** | RD [95%CI]** | NNT [95%CI]** |
|---|------------------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------------|------------------|
| Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych | 245 (2,9) | 249 (3,9) | 0,98 [0,82; 1,17] p=ns | 0,98 [0,82; 1,18], p=ns | -0,0005 [-0,01; 0,005] p=ns | na |
| Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe | 211 (2,5) | 238 (2,8) | 0,88 [0,73; 1,06] p=ns | 0,88 [0,73; 1,07] p=ns | -0,003 [-0,01; 0,002] p=ns | na |

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval); DAPA – dapagliflozyna; HR – ryzyko względne (ang. hazard ratio); na – nie dotyczy (ang. not applicable); NNT – Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. number needed to treat); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

*z publikacji źródłowej;

**obliczenia własne Wnioskodawcy

Poziom HbA1c, masa ciała, ciśnienie skurczowe i rozkurczowe

W ramieniu DAPA odnotowano IS większą redukcję poziomu HbA1c (MD=-0,24 [-0,25; -0,23]), masy ciała (MD=-1,93 [-1,93; -1,93]), skurczowego i rozkurczowego ciśnienia (odpowiednio: MD=-2,38 [-2,39; -2,37] oraz MD=-0,44 [-0,45; -0,43]) krwi w porównaniu do PLC.

Tabela 16. Ciągłe punkty końcowe – DAPA vs. PLC (badanie DECLARE-TIMI 58)

| Punkt końcowy | DAPA* | | PLC* | | MD [95% CI]^ | p^ | MD _{MNK} [95%CI]** |
|---------------------|---------------|-------|---------------|-------|----------------------|----------|-----------------------------|
| | Wynik | N | Wynik | N | | | |
| HbA1c, % (SD) | 7,85 (0,35) | 8 582 | 8,09 (0,35) | 8 578 | -0,24 [-0,25; -0,23] | <0,00001 | 0,42 [0,40; 0,45] |
| Masa ciała, kg (SD) | 87,01 (0,16) | | 88,94 (0,16) | | -1,93 [-1,93; -1,93] | <0,00001 | 1,8 [1,7; 2,0] |
| SBP, mmHg (SD) | 132,46 (0,38) | | 134,84 (0,38) | | -2,38 [-2,39; -2,37] | <0,00001 | 2,7 [2,4; 3,0] |
| DBP, mmHg (SD) | 75,64 (0,22) | | 76,08 (0,22) | | -0,44 [-0,45; -0,43] | <0,00001 | 0,7 [0,6; 0,9] |

Skróty: DAPA – dapagliflozyna; DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze (ang. diastolic blood pressure); HbA1c – hemoglobina glikowana (ang. glycated hemoglobin); MD - średnia różnica (ang. mean difference); PLC – placebo; SBP - skurczowe ciśnienie krwi (ang. systolic blood pressure);

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

^ obliczone w programie RevMan.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego – DECLARE-TIMI 58. Analizę przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

W analizie wnioskodawca uwzględnił następujące punkty końcowe: ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, najważniejsze zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 2\%$ w którymkolwiek ramieniu badania.

Wykazano, że leczenie DAPA w porównaniu z terapią standardową związane jest z IS zmniejszeniem szansy wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (OR=0,91 [95%CI: 0,86; 0,97], p=0,005), ciężkiej hipoglikemii (OR=0,70 [0,50; 0,98], p=0,04), ostrego uszkodzenia nerek (OR=0,71 [0,56; 0,89], p=0,004) oraz wystąpienia raka pęcherza moczowego (OR=0,58 [0,36; 0,93], p=0,03).

W ramieniu DAPA odnotowano IS większą szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia (OR=1,18 [1,06; 1,33], p=0,004, NNH=85 [50; 259]), cukrzycowej kwasicy ketonowej (OR=2,25 [1,14; 4,45], p=0,02, NNH=571 [314; 3099]), infekcji narządów płciowych (OR=8,51 [4,26; 16,99], p<0,00001, NNH=127 [100; 174]).

Zdarzenia niepożądane, dla których nie wykazano IS różnic między grupami obejmowały: amputację, złamanie, objawy hipowolemii, infekcję dróg moczowych, nowotwory, raka piersi, nadwrażliwość i zdarzenie wątrobowe.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Ocena bezpieczeństwa – DAPA vs. PLC, publikacja Wivott 2019

| Punkt końcowy | DAPA n (%) N=8 574 | PLC n (%) N=8 569 | OR [95% CI] | p | RD [95% CI] | p | NNT/NNH [95% CI] |
|---|--------------------------|-------------------------|-----------------------|----------|------------------------------|----------|-----------------------|
| Zdarzenia niepożądane ogółem | | | | | | | |
| SAEs | 2 925 (34,1) | 3 100 (36,2) | 0,91 [0,86; 0,97] | 0,005 | -0,02 [-0,03; -0,01] | 0,005 | na |
| AE powodujące przerwanie leczenia | 693 (8,1) | 592 (6,9) | 1,18 [1,06; 1,33] | 0,004 | 0,01 [0,004; 0,02] | 0,004 | 85 [50; 259] |
| Najważniejsze zdarzenia niepożądane ogółem | | | | | | | |
| Zdarzenie ciężkiej hipoglikemii | 58 (0,7) | 83 (1,0) | 0,70 [0,50; 0,98] | 0,04 | -0,003 [-0,01; - 0,002] | 0,03 | na |
| Cukrzycowa kwasica ketonowa* | 27 (0,3) | 12 (0,1) | 2,25 [1,14; 4,45] | 0,02 | 0,002 [0,0003; 0,003] | 0,02 | 571 [314; 3099] |
| Amputacja | 123 (1,4) | 113 (1,3) | 1,09 [0,84; 1,41] | ns | 0,001 [-0,002; 0,005] | ns | na |
| Złamanie | 457 (5,3) | 440 (5,1) | 1,04 [0,91; 1,19] | ns | 0,003 [-0,005; 0,01] | ns | na |
| Objawy hipowolemii | 213 (2,5) | 207 (2,4) | 1,03 [0,85; 1,25] | ns | 0,001 [-0,004; 0,01] | ns | na |
| Ostre uszkodzenie nerek | 125 (1,5) | 175 (2,0) | 0,71 [0,56; 0,89] | 0,004 | -0,01 [-0,01; -0,002] | 0,004 | na |
| Infekcje narządów płciowych** | 76 (0,9) | 9 (0,1) | 8,51 [4,26; 16,99] | <0,00001 | 0,01 [0,01; 0,01] | <0,00001 | 127 [100; 174] |
| Infekcje dróg moczowych | 127 (1,5) | 133 (1,6) | 0,95 [0,75; 1,22] | ns | -0,001 [-0,004; 0,003] | ns | na |
| Nowotwór | 481 (5,6) | 486 (5,7) | 0,99 [0,87; 1,13] | ns | -0,001 [-0,01; 0,01] | ns | na |
| Rak pęcherza | 26 (0,3) | 45 (0,5) | 0,58 [0,36; 0,93] | 0,03 | -0,002 [-0,004; - 0,0003] | 0,02 | na |
| Rak piersi | 36 (0,4) | 35 (0,4) | 1,03 [0,64; 1,64] | ns | 0,0001 [-0,002; 0,002] | ns | na |
| Nadwrażliwość | 32 (0,4) | 36 (0,4) | 0,89 [0,55; 1,43] | ns | -0,0005 [-0,002; 0,001] | ns | na |
| Zdarzenie wątrobowe | 82 (1,0) | 87 (1,0) | 0,94 [0,70; 1,27] | ns | -0,001 [-0,004; 0,002] | ns | na |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące z częstością ≥ 2% w którymkolwiek ramieniu badania | | | | | | | |
| Niestabilna dławica piersiowa | 243 (2,8) | 238 (2,8) | 1,02 [0,85; 1,22] | ns | 0,001 [-0,004; 0,01] | ns | na |
| Ostry zawał mięśnia sercowego | 228 (2,7) | 195 (2,3) | 1,17 [0,97; 1,42] | ns | 0,004 [-0,001; 0,01] | ns | na |
| Zapalenie płuc | 163 (1,9) | 183 (2,1) | 0,89 [0,72; 1,10] | ns | -0,002 [-0,01; 0,002] | ns | na |

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); DAPA – dapagliflozyna; NNH – liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to harm*); w indeksie dolnym podano okres obserwacji w badaniu; ns – nieistotny statystycznie; OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*)

* ponad 80% chorych z cukrzycową kwasicią 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).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

Skuteczność praktyczna (na podstawie AWA Forxiga OT.4330.9.2020)

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

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

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

co przekłada się na:

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

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

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Cahn 2022

W publikacji Cahn 2022 przedstawiono wyniki analizy post-hoc do badania DECLARE-TIMI 58 dotyczące m.in. zależności skuteczności DAPA vs PLC względem wyjściowego poziomu HbA_{1c}.

Zgodnie z jej wynikami, dla subpopulacji pacjentów z wyjściowym HbA_{1c} na poziomie 7-8% raportowano IS wyniki na korzyść DAPA w porównaniu z placebo w zakresie następujących punktów końcowych tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych/hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HHF), hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HHF) oraz zdarzeń sercowo-nerkowych. Brak IS obserwowano w zakresie ryzyka wystąpienia MACE (kombinacja CVD, zawału mięśnia sercowego lub udaru niedokrwienego mózgu). Wyniki te pozostają zgodne z wynikami raportowanymi dla populacji ogólnej.

Główne ograniczenia: analiza post-hoc, nie uwzględniono zmian wartości HbA_{1c} w czasie terapii oraz ich wpływu na wyniki leczenia ze strony układu sercowo-naczyniowego i nerek.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione poniżej.

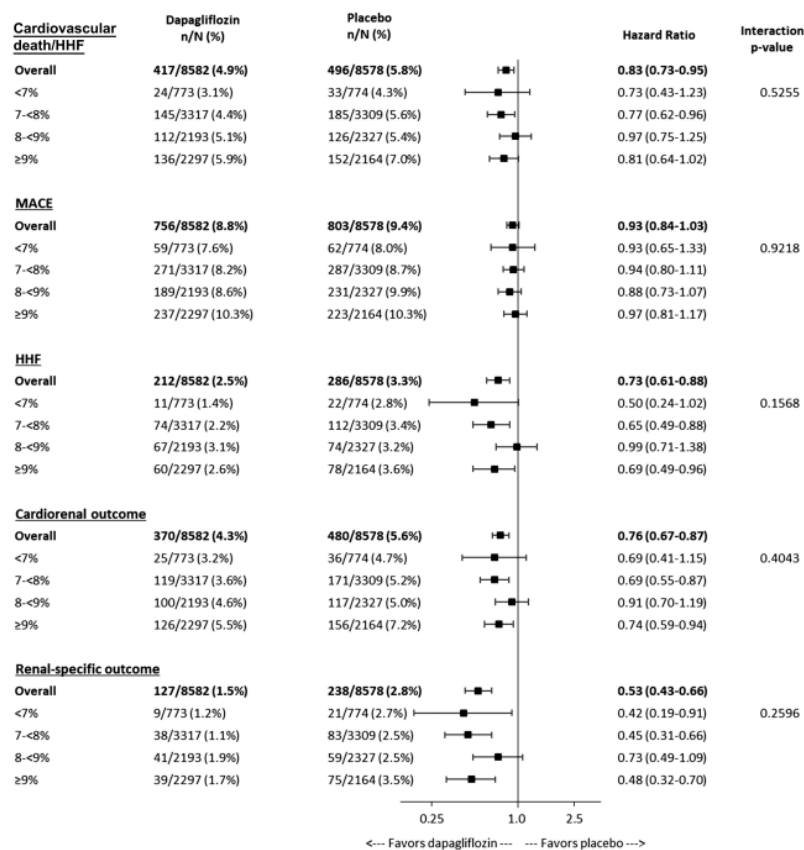


Figure 2—Cardiovascular and renal outcomes with dapagliflozin vs. placebo in the overall study population.

Rysunek 23 Wyniki badania DECLERE-TIMI w zależności od wyjściowej wartości HbA1c

Cahn 2020

W publikacji Cahn 2020 przedstawiono analizę post-hoc do badania DECLARE-TIMI 58, której celem była ocena zależności pomiędzy wyjściowo stosowanymi lekami hipoglikemizującymi i wynikami leczenia sercowo-nerkowego po podaniu dapagliflozyny (DAPA) w porównaniu z placebo (badanie DECLARE-TIMI 58). Zgodnie z charakterystyką badania, zakwalifikowani pacjenci stosowali wyjściowo następujące leki hipoglikemizujące: 40,9% stosowało insulinę, 82,0% metforminę, 42,6% sulfonilomocznik, 16,8% inhibitory DPP-4 i 4,4% agonistę receptora GLP-1.

W grupie DAPA vs PLC raportowano IS redukcję sumarycznej liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (CVD) i hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HHF) w porównaniu z placebo (HR=0,83 [0,73; 0,95], p=0,0027), niezależnie od stosowanych wyjściowo leków hipoglikemizujących. Brak IS różnic w zakresie powyższych punktów końcowych obserwowano jedynie dla podgrupy wyjściowo stosującej inhibitory DDP-4 (HR=0,82 [0,55; 1,21], p=0,3223).

Nie stwierdzono IS obniżenia ryzyka wystąpienia MACE (kombinacja CVD, zawału mięśnia sercowego lub udaru niedokrwienny mózgu) w ramieniu dapagliflozyny w porównaniu z placebo (HR=0,93 [0,84; 1,03], p=0,1723) w zależności od stosowanych wyjściowo leków hipoglikemizujących, z wyjątkiem podgrupy stosującej insulinę (HR=0,84 [0,74; ,97], p=0,0151).

Szczegóły przedstawiano na poniższych wykresach.

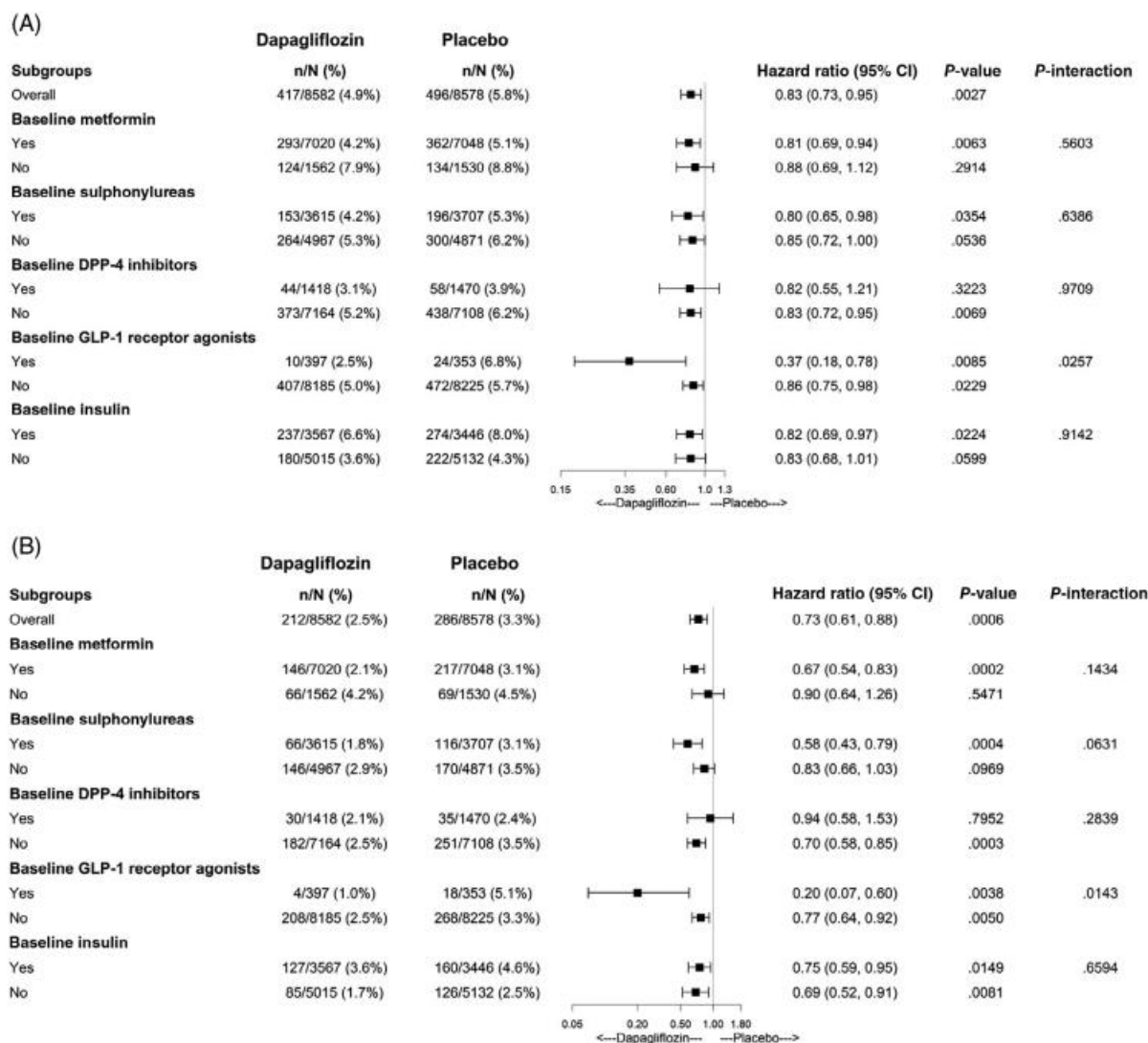


FIGURE 1 A, CVD/HHF with dapagliflozin versus placebo by baseline glucose-lowering agents. B, HHF with dapagliflozin versus placebo by baseline glucose-lowering agents

Wykres 1. Ocena skuteczności – liczba zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (CVD) i hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HHF) – DAPA vs. PLC w zależności od stosowanych leków hipoglikemizujących, publikacja Cahn 2020

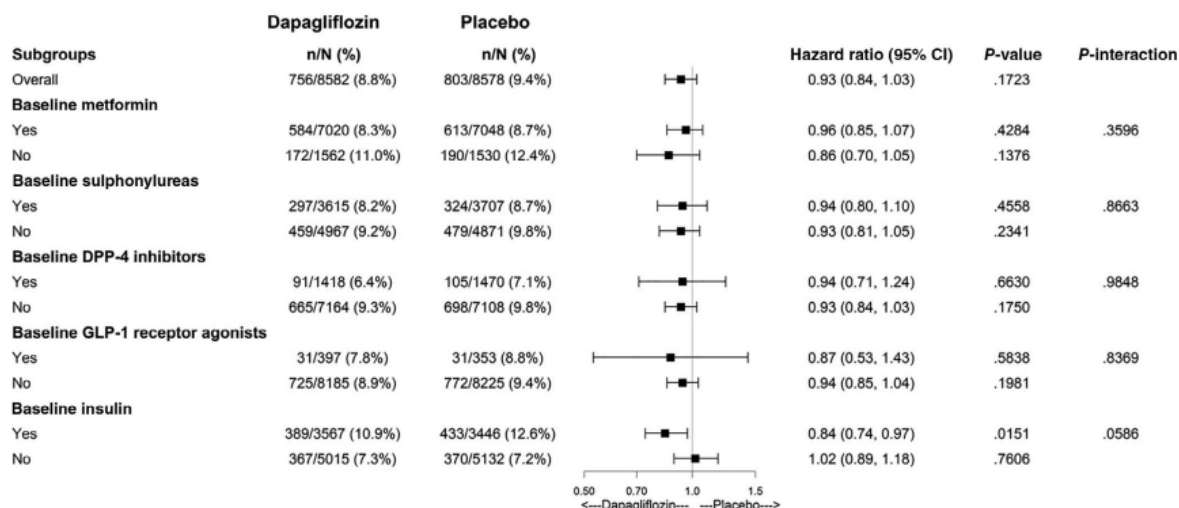


FIGURE 2 Major adverse cardiovascular events with dapagliflozin versus placebo by baseline glucose-lowering agents

Wykres 2. Ocena skuteczności – MACA (kombinacja CVD, zawału mięśnia sercowego lub udaru niedokrwienne mózgu) – DAPA vs. PLC w zależności od stosowanych leków hipoglikemizujących, publikacja Cahn 2020

Ponadto, w ramach przedmiotowej analizy post-hoc oceniono również skuteczność DAPA w zależności od wyjściowej liczby przyjmowanych leków hipoglikemizujących.

W grupie pacjentów stosujących 3 lub większą liczbę leków hipoglikemizujących DAPA IS obniżała ryzyko wystąpienia HHF (HR:0,58 [0,37; 0,89], p=0,012), nerkowo-specyficznego punktu końcowego (HR:0,61 [0,38; 0,99], p=0,0438) oraz potwierdzonej nowo powstałej albuminurii (HR:0,73 [0,59; 0,89], p=0,0021).

W grupie pacjentów stosujących 2 leki hipoglikemizujące DAPA IS obniżała ryzyko wystąpienia CVD/HHF (HR:0,75 [0,62; 0,90], p=0,0024), HHF (HR:0,69 [0,53; 0,90], p=0,0052), zawału mięśnia sercowego (MI, HR:0,79 [0,65; 0,96], p=0,0161), zgonu (HR:0,79 [0,67; 0,93], p=0,0054), nerkowo-specyficznego punktu końcowego (HR:0,41 [0,30; 0,56], p<0,0001) oraz potwierdzonej nowo powstałej albuminurii (HR:0,74 [0,65; 0,84], p<0,0001).

W grupie pacjentów nie stosujących wcześniej leków hipoglikemizujących DAPA IS obniżała ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego (MI, HR:0,79 [0,65; 0,96], p=0,0161).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Ocena skuteczności – DAPA vs. PLC w zależności od wyjściowych ilości leków hipoglikemizujących przyjmowanych przez pacjenta, publikacja Cahn 2020

| Punkt końcowy | Wyjściowa ilość leków hipoglikemizujących | DAPA | | | PLC | | | HR [95% CI] | p |
|---------------|---|------|-------|---------|-----|-------|---------|--------------------------|---------------|
| | | N | N | n/N (%) | n | N | n/N (%) | | |
| MACE | 3+ | 133 | 1 610 | 8,3 | 141 | 1 659 | 8,5 | 1,00 [0,79;1,27] | 0,9798 |
| | 2 | 371 | 4 241 | 8,7 | 412 | 4 163 | 9,9 | 0,87 [0,75; 1,00] | 0,0440 |
| | 1 | 239 | 2 551 | 9,4 | 241 | 2 557 | 9,4 | 0,99 [0,82; 1,18] | 0,8821 |
| | 0 | 13 | 180 | 7,2 | 9 | 179 | 5,0 | 1,41 [0,60; 3,31] | 0,4317 |
| CVD/HHF | 3+ | 63 | 1 610 | 3,9 | 83 | 1 659 | 5,0 | 0,80 [0,58; 1,11] | 0,1877 |
| | 2 | 193 | 4 241 | 4,6 | 248 | 4 163 | 6,0 | 0,75 [0,62; 0,90] | 0,0024 |
| | 1 | 157 | 2 551 | 6,2 | 159 | 2 557 | 6,2 | 0,98 [0,79; 1,23] | 0,8879 |
| | 0 | 4 | 180 | 2,2 | 6 | 179 | 3,4 | 0,68 [0,19; 2,40] | 0,5477 |
| CVD | 3+ | 34 | 1 610 | 2,1 | 32 | 1 659 | 1,9 | 1,13 [0,70;1,84] | 0,6143 |
| | 2 | 116 | 4 241 | 2,7 | 129 | 4 163 | 3,1 | 0,87 [0,68; 1,12] | 0,2835 |
| | 1 | 94 | 2 551 | 3,7 | 83 | 2 557 | 3,2 | 1,13 [0,84; 1,52] | 0,4060 |
| | 0 | 1 | 180 | 0,6 | 5 | 179 | 2,8 | 0,21 [0,03; 1,84] | 0,1600 |
| HHF | 3+ | 32 | 1 610 | 2,0 | 59 | 1 659 | 3,6 | 0,58 [0,37; 0,89] | 0,0120 |

| Punkt końcowy | Wyjściowa ilość leków hipoglikemizujących | DAPA | | | PLC | | | HR [95% CI] | p |
|--|---|------|-------|---------|-----|-------|---------|---------------------------|-------------------|
| | | N | N | n/N (%) | n | N | n/N (%) | | |
| | 2 | 99 | 4 241 | 2,3 | 137 | 4 163 | 3,3 | 0,69 [0,53; 0,90] | 0,0052 |
| | 1 | 78 | 2 551 | 3,1 | 88 | 2 557 | 3,4 | 0,89 [0,65; 1,20] | 0,4402 |
| | 0 | 3 | 180 | 1,7 | 2 | 179 | 1,1 | 1,51 [0,25; 9,05] | 0,6507 |
| | 3+ | 78 | 1 610 | 4,8 | 89 | 1 659 | 5,4 | 0,94 [0,69; 1,27] | 0,6696 |
| MI | 2 | 194 | 4 241 | 4,6 | 236 | 4 163 | 5,7 | 0,79 [0,65; 0,96] | 0,0161 |
| | 1 | 112 | 2 551 | 4,4 | 115 | 2 557 | 4,5 | 0,97 [0,75; 1,26] | 0,8161 |
| | 0 | 9 | 180 | 5,0 | 1 | 179 | 0,6 | 9,27 [1,17; 73,22] | 0,0347 |
| Udar niedokrwienny | 3+ | 36 | 1 610 | 2,2 | 46 | 1 659 | 2,8 | 0,82 [0,53; 1,27] | 0,3733 |
| | 2 | 123 | 4 241 | 2,9 | 109 | 4 163 | 2,6 | 1,09 [0,84; 1,41] | 0,5014 |
| | 1 | 73 | 2 551 | 2,9 | 73 | 2 557 | 2,8 | 1,00 [0,72; 1,38] | 0,9963 |
| | 0 | 3 | 180 | 1,7 | 3 | 179 | 1,7 | 0,76 [0,15; 3,90] | 0,7463 |
| Zgon | 3+ | 86 | 1 610 | 5,3 | 82 | 1 659 | 4,9 | 1,11 [0,82; 1,51] | 0,4869 |
| | 2 | 246 | 4 241 | 5,8 | 303 | 4 163 | 7,3 | 0,79 [0,67; 0,93] | 0,0054 |
| | 1 | 189 | 2 551 | 7,4 | 176 | 2 557 | 6,8 | 1,08 [0,88; 1,33] | 0,4629 |
| | 0 | 8 | 180 | 4,4 | 9 | 179 | 5,0 | 0,86 [0,33; 2,23] | 0,7499 |
| Nerkowo-specyficzny punkt końcowy | 3+ | 27 | 1 610 | 1,7 | 46 | 1 659 | 2,8 | 0,61 [0,38; 0,99] | 0,0438 |
| | 2 | 53 | 4 241 | 1,2 | 124 | 4 163 | 3,0 | 0,41 [0,30; 0,56] | <0,0001 |
| | 1 | 45 | 2 551 | 1,8 | 64 | 2 557 | 2,5 | 0,71 [0,48; 1,04] | 0,0776 |
| | 0 | 2 | 180 | 1,1 | 4 | 179 | 2,2 | 0,49 [0,09; 2,70] | 0,4142 |
| Potwierdzona albuminuria nowo powstała | 3+ | 158 | 1 610 | 14,8 | 218 | 1 659 | 20,1 | 0,73 [0,59; 0,89] | 0,0021 |
| | 2 | 383 | 4 241 | 13,6 | 496 | 4 163 | 17,8 | 0,74 [0,65; 0,84] | <0,001 |
| | 1 | 220 | 2 551 | 12,2 | 227 | 2 557 | 12,5 | 0,99 [0,82; 1,19] | 0,8971 |
| | 0 | 11 | 180 | 7,7 | 18 | 179 | 12,8 | 0,56 [0,27; 1,19] | 0,1340 |

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval); CVD – choroba sercowo-naczyniowa (ang. cardiovascular disease); DAPA – dapagliflozyna; HHF – hospitalizacja z powodu niwydolności serca; HR – ryzyko względne (ang. hazard ratio); MACE (ciężki niepożądany incydent sercowo-naczyniowy, ang. major adverse cardiac events); MI – zawał mięśnia sercowego; PLC – placebo

Główne ograniczenia: analiza post-hoc, wyjściowe stosowanie leków hipoglikemizujących określono na podstawie lokalnych wytycznych, kosztów, dostępności i preferencji pacjenta, w tym czasu zastosowania terapii, brak konkretnego wyszczególnienia stosowanych opcji terapeutycznych.

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

Informacje na podstawie ChPL

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po zastosowaniu dapagliflozyny były:

- występująca bardzo często ($\geq 1/10$): hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania SU lub insuliny),
- występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i prząca i powiązane zakażenia narządów płciowych, zakażenia układu moczowego, zawroty głowy, wysypka, ból pleców, dysuria, wielomocz, zwiększony hematokryt, obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny podczas leczenia początkowego, dyslipidemia.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Uwagi ogólne: Dapagliflozyny nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1.
- Zaburzenia czynności nerek: Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczęcia leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR < 25 ml/min.
- 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).
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre

Dnia 17.10.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, na stronach internetowych URPL, EMA, FDA oraz WHO Uppsala Monitoring Centre. Odnaleziono 2 komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny.

EMA

Wskazano, iż stosowanie dapagliflozyny może powodować ryzyko wystąpienia stulejki nabytej i stulejki.

Źródło: 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 [dostęp: 17.10.2023].

FDA

Wskazano, iż stosowanie dapagliflozyny może powodować ryzyko wystąpienia zapalenia nosogardzieli.

Źródło: Food and Drug Administration. FARXIGA® (dapagliflozin). Summary Product Characteristics. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/202293s026lbl.pdf [dostęp: 17.10.2023].

Pozostałe odnalezione komunikaty dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych pokrywały się z profilem bezpieczeństwa omówionym w ChPL Forxiga. Szczegółowe informacje zawiera AKL rozdział 9 AKL wnioskodawcy.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (Forxiga) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA_{1c} ≥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.

Wnioskowane wskazanie zmienia zapis aktualnego wskazania refundacyjnego „w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA_{1c} ≥7,5%”, czyli wprowadza możliwość zastosowania DAPA po nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego przy poziomie HbA_{1c} ≥7%.

Należy zauważyć, iż przedłożona przez Wnioskodawcę analiza stanowi aktualizację analizy przedłożonej do Agencji w ramach oceny przeprowadzonej w 2020 r. W 2020 r. wniosek dotyczył objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

- 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
- 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
- 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn; ≥ 60 lat dla kobiet; dyslipidemia; nadciśnienie tętnicze; palenie tytoniu; otyłość, – zlecenie 68/2020⁹ w BIP AOTMiT.

W ramach przedmiotowej aktualizacji wnioskodawca nie przedstawił dodatkowych wyników w zakresie efektywności klinicznej względem analizy z 2020 r.

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

Populację włączoną do badania stanowiło 17 160 pacjentów (8 582 w grupie DAPA + SoC oraz 8 578 w grupie SoC). Mediana okresu obserwacji wyniosła 4,2 lata. Do badania zostali włączeni pacjenci z HbA_{1c} od 6,5 do <12,0% i klirensiem kreatyniny wynoszącym 60 ml/min/1,73 m². Do badania włączono 6 974 pacjentów ze stwierdzonym ASCVD (40,6%) i 10 186 pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka (MRF), ale bez ASCVD (59,4%). W populacji MRF znajdowali się mężczyźni w wieku 55 lat i kobiety w wieku 60 lat z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym dyslipidemią, nadciśnieniem tętniczym lub obecnym paleniem tytoniu. Wszyscy pacjenci byli leczeni zgodnie z wytycznymi i regionalnymi standardami postępowania w zakresie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym ciśnienia krwi, cholesterolu LDL, leczenia przeciwzakrzepowego i HbA_{1c}.

W ramach oceny I-rzędowych punktów końcowych, w badaniu DECLARE-TIMI 58 obserwowano brak IS różnic między grupą DAPA vs PLC w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego MACE (zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub udaru): 8,8% vs 9,4%, DAPA i PLC (HR = 0,93 [0,84; 1,03], p=0,17). Istotnie statystycznie różnice na korzyść DAPA w porównaniu z PLC raportowano w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HR=0,83 [95%CI: 0,73; 0,95], p=0,005).

Występowanie złożonego „nerkowego” punktu końcowego raportowano IS rzadziej w grupie DAPA+ terapia standardowa niż PLC + terapia standardowa. Również hospitalizację z powodu niewydolności serca raportowano IS rzadziej w ramieniu DAPA. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu niezależnie od przyczyny.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą DAPA a grupą PLC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia następujących, odrębnie analizowanych zdarzeń sercowo-naczyniowych: zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwiennego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonów z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe.

W ramieniu DAPA odnotowano IS większą redukcję poziomu HbA_{1c} (MD=-0,24 [-0,25; -0,23]), masy ciała (MD=-1,93 [-1,93; -1,93]), skurczowego i rozkurczowego ciśnienia (odpowiednio: MD=-2,38 [-2,39; -2,37] oraz MD=-0,44 [-0,45; -0,43]) krwi w porównaniu do PLC.

W ramach oceny bezpieczeństwa, w badaniu DECLARE-TIMI 58 wykazano, że leczenie DAPA IS zmniejsza szansę wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (OR=0,91 [95%CI: 0,86; 0,97], p=0,005), ciężkiej hipoglikemii (OR=0,70 [0,50; 0,98], p=0,04), ostrego uszkodzenia nerek (OR=0,71 [0,56; 0,89], p=0,004) oraz wystąpienia raka pęcherza moczowego (OR=0,58 [0,36; 0,93], p=0,03).

W ramieniu DAPA odnotowano IS większą szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia (OR=1,18 [1,06; 1,33], p=0,004), cukrzycową kwasicę ketonową (OR=2,25 [1,14; 4,45], p=0,02), infekcję narządów płciowych (OR=8,51 [4,26; 16,99], p<0,00001).

Dodatkowo, w wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli publikacje Cahn 2022 oraz Cahn 2020 stanowiące analizy post-hoc do badania DECLERE-TIMI, w których oceniano m.in. zależność skuteczności DAPA vs PLC w odniesieniu do wyjściowego poziomu HbA_{1c} oraz stosowanych leków hipoglikemizujących.

Zgodnie z wynikami Cahn 2022, dla subpopulacji pacjentów z wyjściowym HbA_{1c} na poziomie 7-8% raportowano IS wyniki na korzyść DAPA w porównaniu z placebo w zakresie następujących punktów końcowych tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych/hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HHF), hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz zdarzeń sercowo-nerkowych. Brak IS różnic obserwowano w zakresie ryzyka wystąpienia MACE (kombinacja CVD, zawału mięśnia sercowego lub udaru niedokrwienego mózgu). Wynik te pozostają zgodne z wynikami raportowanymi dla populacji ogólnej.

W ramach analizy post-hoc przedstawionej w Cahn 2020 oceniono m.in. skuteczność DAPA w zależności od wyjściowej liczby przyjmowanych leków hipoglikemizujących.

W grupie pacjentów stosujących 3 lub większą liczbę leków hipoglikemizujących DAPA IS obniżała ryzyko wystąpienia HHF (HR:0,58 [0,37; 0,89], p=0,012), nerkowo-specyficznego punktu końcowego (HR:0,61 [0,38; 0,99], p=0,0438) oraz potwierdzonej nowo powstałej albuminurii (HR:0,73 [0,59; 0,89], p=0,0021).

W grupie pacjentów stosujących 2 leki hipoglikemizujące DAPA IS obniżała ryzyko wystąpienia CVD/HHF (HR:0,75 [0,62; 0,90], p=0,0024), HHF (HR:0,69 [0,53; 0,90], p=0,0052), zawału mięśnia sercowego (MI, HR:0,79 [0,65; 0,96], p=0,0161), zgonu (HR:0,79 [0,67; 0,93], p=0,0054), nerkowo-specyficznego punktu końcowego (HR:0,41 [0,30; 0,56], p<0,0001) oraz potwierdzonej nowo powstałej albuminurii (HR:0,74 [0,65; 0,84], p<0,0001).

W grupie pacjentów nie stosujących wcześniej leków hipoglikemizujących DAPA IS obniżała ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego (MI, HR:0,79 [0,65; 0,96], p=0,0161).

W odniesieniu do ograniczeń analizy należy wskazać, iż wnioskowane wskazanie refundacyjne nie odpowiada w pełni populacji uwzględnionej w badaniu DECLARE-TIMI 58. Do badania DECLARE-TIMI 58 mogli być kwalifikowani pacjenci powyżej 40 r.ż. z poziomem HbA_{1c} ≥ 6,5% ale <12% i klirens kreatyniny ≥ 60 ml/mi i czynnikami ryzyka ASCVD. Średni poziom hemoglobiny glikowanej (± SD) wynosił 8,3 ± 1,2%. Wskazanie refundacyjne nie ogranicza natomiast pacjentów ze względu na wiek (pacjenci dorośli), a poziom HbA_{1c} ustala na 7%. Ponadto, wnioskowane wskazanie obejmuje pacjentów z nieskutecznością co najmniej jednego leku przeciw cukrzycowego. Przy czym, w badaniu klinicznym DECLARE-TIMI 58 wskazano odsetki pacjentów stosujących poszczególne leki przeciw cukrzycowe w ramach terapii podstawowej. Nie wskazano jednak szczegółowych danych na temat stosowanych schematów leczenia oraz informacji czy leki te stosowane były w monoterapii, czy też w skojarzeniu wraz z podaniem ich dawkowania. Należy przy tym zauważyć, że wyniki przedstawione przez wnioskodawcę dotyczą populacji ogólnej włączonej do badania DECLARE-TIMI.

Ograniczeniem przedmiotowej analizy klinicznej jest też brak badań porównujących dapagliflozynę w terapii skojarzonej z odpowiednim dwu lub trzy lekowym komparatorem. Należy zaznaczyć, że porównanie w badaniu DECLERE-TIMI 58 przeprowadzono z komparatorem zbiorczym uwzględniającym różne terapie, trudno więc ocenić czy stosowane schematy oraz ich dawkowanie w ramieniu placebo stanowiły optymalną refundowaną terapię.

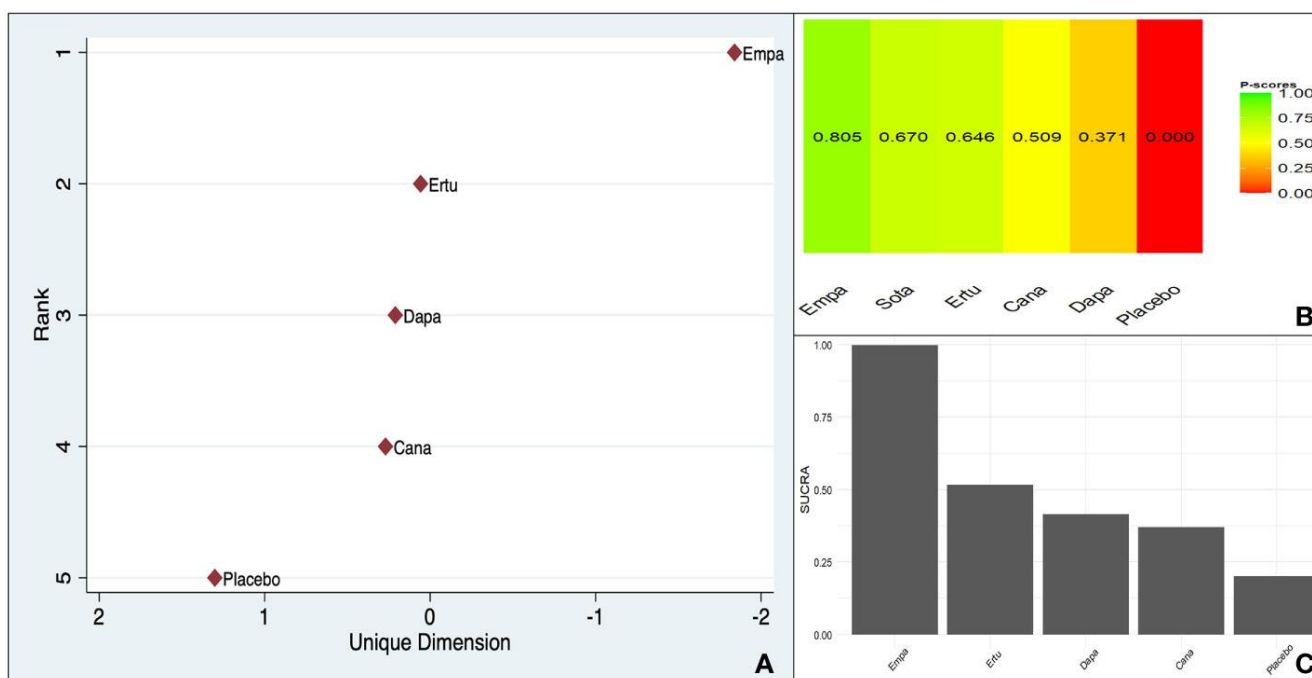
Biorąc pod uwagę fakt, iż obecnie we wskazaniu częściowo pokrywającym się z wnioskowanym (u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA_{1c} ≥ 7,5%) refundowane są oprócz dapagliflozyny inne substancje z grupy flozyn, w tym kanagliflozyna, empagliflozyna, które w przypadku ujednoczenia wskazań refundacyjnych mogłyby stanowić komparatory względem siebie, przedstawiono poglądowo podsumowanie wyników przeglądów systematycznych oraz Ghosal 2023 oraz Tian 2022.

W publikacji Ghosal 2023 dokonano hierarchizacji inhibitorów SGLT2: dapagliflozyny (DAPA), empagliflozyny (EMPA), kanagliflozyny (CANA), ertugliflozyny (ERTU) i sotagliflozyny (SOTA). Do analizy włączono 13 badań

RCT (DECLARE-TIMI 58, CANVAS, EMPAREG, VERTIS-CV, EPEROR-Preserved, EMPEROR-Reduced, DAPA-HF, DELIVER, SOLOIST-WHF, SCORED, EMPA-Kidney, DAPA-CKD, CREDENCE). Wielkość efektu oceniano na podstawie współczynnika ryzyka (RR). Ranking poszczególnych leków przeprowadzono metodą częstościową (wskaźnik P i system rang wielowymiarowego skalowania – MDS) oraz rankingiem bayesowskim (powierzchnia pod rankingiem skumulowanym, SUCRA). Grupę badaną stanowili dorośli pacjenci z rozpoznaną cukrzycą typu 2.

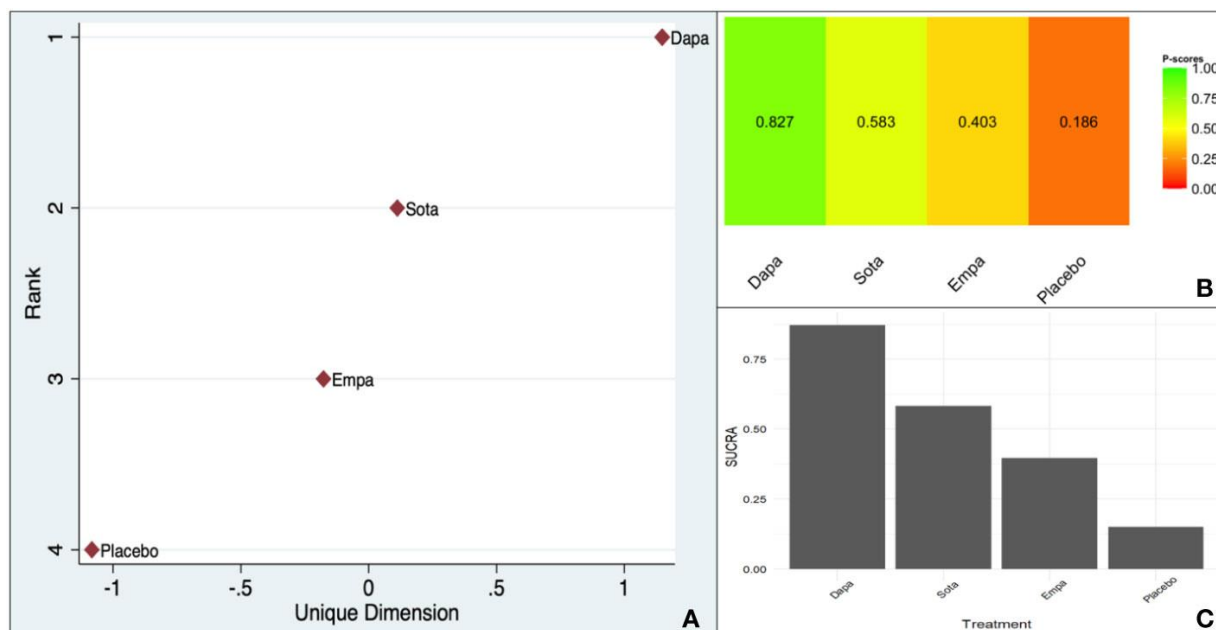
Stwierdzono, że inhibitory SGLT-2 IS zmniejszają ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 12% (RR=0,88 [95%CI: 0,80; 0,96]). Pod względem zmniejszenia częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV) wśród pacjentów cukrzycą typu 2 i z ASCVD oraz z MRF najwyższy wynik uzyskała EMPA we wszystkich 3 analizach – DAPA w rankingu uplasowała się na 3 miejscu. Pod względem zmniejszenia ryzyka śmierci z przyczyn CV u pacjentów z cukrzycą typu 2 i niewydolnością serca (HF) najwyższy wynik uzyskała DAPA w porównaniu do pozostałych inhibitorów SGLT-2 we wszystkich 3 analizach.

Szczegóły wyników przedstawiono na poniższych rysunkach.



Rysunek 4. Ranking ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 i z ASCVD lub MRF: (A). Wynik rangi MDS (częstotliwość), (B). Wynik P (częstotliwość), (C). SUCRA (rozkład bayesowski)

Skróty: CANA – kanagliflozyna; DAPA – dapagliflozyna; EMPA – empagliflozyna kanagliflozyny (CANA); ERTU – ertugliflozyna; SOTA – sotagliflozyna



Rysunek 5. Ranking ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 i z niewydolnością serca (HF): (A). Wynik rangi MDS (częstotliwość), (B). Wynik P (częstotliwość), (C). SUCRA (rozkład bayesowski)

Skróty: CANA – kanagliflozyna; DAPA – dapagliflozyna; EMPA – empagliflozyna kanagliflozyny (CANA); ERTU – ertugliflozyna; SOTA – sotagliflozyna

Główne ograniczenia analizy: heterogeniczność badań.

Tian 2022

Badanie Tian 2022, to przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, którego celem była ocena korzyści i ograniczeń wynikających ze stosowania różnych inhibitorów SGLT-2 w zakresie sercowo-naczyniowych oraz nerkowych punktów końcowych u pacjentów z cukrzycą typu 2. W ramach przeglądu systematycznego autorzy przeszukali 3 bazy: PubMed, Embase i Cochrane Library z datą odcięcia 11 listopada 2021. Do przeglądu włączono badania RCT obejmujące zastosowanie inhibitorów SGLT-2 w porównaniu z placebo lub innym lekiem obniżającym poziom glukozy u pacjentów w wieku ≥ 18 lat z HbA1c 6,5%-10,5%. Ostatecznie do metaanalizy włączono 10 badań RCT (CANVAS, CANVAS-R, CREDENCE, DECLARE-TIMI58, DAPA-CKD, DAPA-HF, EMPA-REG, VERTIS-CV, SCORED, and SOLOIST-WHF).

Stosowanie empagliflozyny (EMPA) wiązało się ze zmniejszeniem śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny względem stosowania DAPA [HR=0,80 (95%CI: 0,63; 1,00)], natomiast stosowanie kanagliflozyny (KANA) miało zbliżoną skuteczność [HR=1,00 (95%CI: 0,84; 1,19)]. Zarówno stosowanie EMPA, jak i KANA wiązało się ze zmniejszeniem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych względem DAPA (odpowiednio: HR=0,70 (95%CI: 0,54; 0,90) oraz HR=0,95 (95%CI: 0,78; 1,15)) oraz ze zmniejszeniem częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca (odpowiednio: HR=0,91 (95%CI: 0,68; 1,22) oraz HR=0,90 (95%CI: 0,72; 1,12)). Stosowanie EMPA miało zbliżoną skuteczność w zmniejszaniu złożonego ryzyka nerkowego względem stosowania DAPA [HR=0,99 (95%CI: 0,70; 1,40)], natomiast stosowanie KANA było mniej skuteczne [HR=1,17 (95%CI: 0,94; 1,45)].

Wśród ograniczeń metaanalizy autorzy wskazali heterogeniczność włączonych badań szczególnie w zakresie różnic we włączonej populacji pacjentów m.in. różnice w zakresie wyjściowego poziomu parametrów nerkowych czy też różnic w zakresie definicji ryzyka sercowo-naczyniowego w poszczególnych krajach.

Autorzy we wnioskach wskazali, że przeprowadzona metaanaliza sieciowa stanowi solidny dowód, potwierdzający znaczący wpływ dapagliflozyny i kanagliflozyny na poprawę w zakresie parametrów nerkowych i sercowo-naczyniowych w porównaniu z pozostałymi inhibitorami SGLT-2. Natomiast w zakresie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny wykazano korzyść z zastosowania wszystkich inhibitorów SGLT-2 niezależnie od płci pacjenta czy występowania cukrzycy.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była *ocena kosztów-użyteczności stosowania dapagliflozyny (Forxiga, DAPA) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA_{1c} ≥ 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.*

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA).

Porównywane interwencje

Analizowaną interwencją, tj. dapagliflozynę (produkt leczniczy Forxiga) dodawaną do terapii standardowej porównano z placebo, rozumianym jako kontynuacja dotychczasowego leczenia (optymalizacja leczenia).

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy (40 lat).

Dyskontowanie

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

Podobnie jak we wcześniejszych analizach dla dapagliflozyny w analizie wykorzystano model *Cardiff T2DM Model* z zintegrowanymi równaniami ryzyka na podstawie badania DECLARE. *Model ten wykorzystuje metodę mikrosymulacji Monte Carlo na poziomie pacjenta ze stałym przyrostem czasu. Model symuluje postęp choroby u poszczególnych pacjentów w szeregu dyskretnych okresów w horyzoncie czasowym.*

Model adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych związanych z kosztami leczenia cukrzycy w Polsce i porównywanymi strategiami terapeutycznymi oraz charakterystyki i wyników skuteczności klinicznej z opublikowanych badań klinicznych dla analizowanych terapii w oparciu o przeprowadzoną Analizę kliniczną oraz niektórych parametrów użyteczności. Pozostałe parametry kliniczne zostały przyjęte zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu Cardiff.

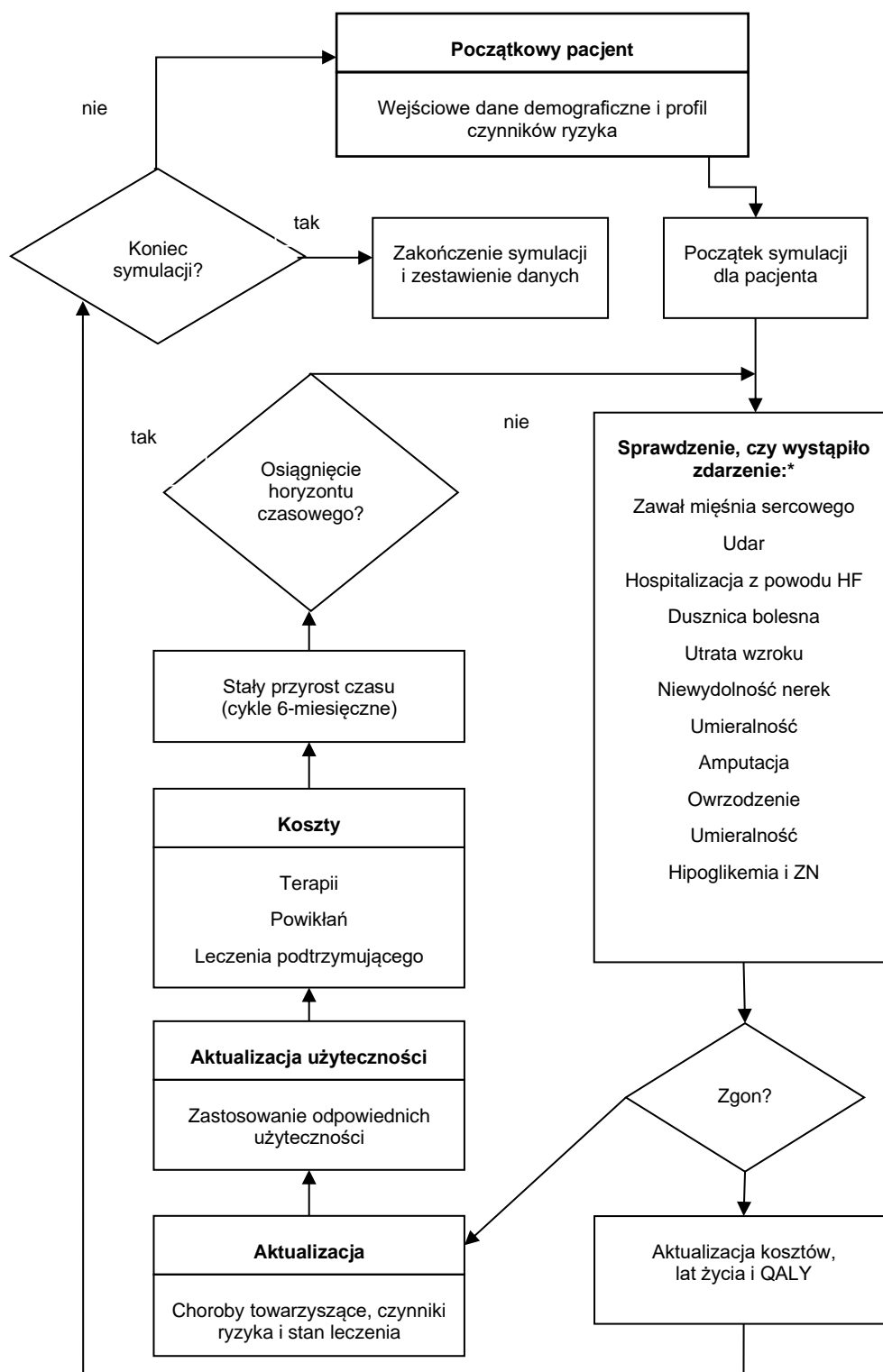
Symulacja przeprowadzana jest 1 000 razy. Każdy cykl w modelu trwa pół roku. Obecność pacjenta w modelu trwa do momentu zgonu lub maksymalnie 40 lat (czas trwania symulacji). Wyjściowa populacja pacjentów w modelu obejmuje 1000 chorych.

W modelu wykorzystano następujące czynniki ryzyka: masa ciała, cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*, TC), cholesterol o wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein-cholesterol*, HDL-C), skurczowe ciśnienie krwi (ang. *systolic blood pressure*, SBP), rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. *diastolic blood pressure*, DBP), hematokryt, zmienność glikemii i/lub HbA_{1c} dla grupy kontrolnej.

Do przewidywanych zdarzeń klinicznych należą: zdarzenia makro- i mikronaczyniowe, hipoglikemia, umieralność ogólna i działania niepożądane. Powikłania związane z cukrzycą zależą od wyjściowej charakterystyki pacjentów, efektu terapii (spadek poziomu glukozy we krwi, HbA_{1c}) i zdarzeń niepożądanych (przez wpływ na czynniki ryzyka).

W modelu na podstawie badania DECLARE przyjęto równania dla zdarzeń: występowania zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwienego, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, hospitalizacji z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej, rewaskularyzacji poza wieńcowej, przezskórnej interwencji wieńcowej, pomostowania aortalno-wieńcowego, amputacji, zgonu z przyczyn sercowych i zgonu z przyczyn innych niż CV. Dane dotyczące: kolejnego udaru, utraty wzroku, schyłkowej niewydolności nerek, kolejnej amputacji i owrzodzenia zostały zaczerpnięte z UKPDS 82.

W modelu przyjęto jedną linię leczenia, odpowiadającą wynikom badania DECLARE, w którym DAPA lub PLA dodawane były do standardowej terapii, na którą składały się różne leki.



Rysunek 6. Struktura modelu ekonomicznego (źródło: AE wnioskodawcy)

* w przypadku wyboru równań w oparciu o badanie UKPDS 68: zawał mięśnia sercowego, udar, zastoinowa niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, utrata wzroku, niewydolność nerek, umieralność a w przypadku wyboru równań w oparciu o badanie UKPDS 82 również amputacja i owrzodzenie; poza tym hipoglikemia i zdarzenia niepożądane.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu CUA zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziale 5.2 analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

Charakterystyka populacji

Wnioskowane wskazanie zdefiniowano jak we wcześniejszym wniosku Zlecenie nr 68/2020. W modelu uwzględniono charakterystykę początkową wraz z czynnikami ryzyka pacjentów z badania DECLARE-TIMI 58 (w oparciu o dane Wnioskodawcy z raportu technicznego do modelu Cardiff, w związku z tym, że są pełniejsze od tych przedstawionych w publikacji z badania).

W przypadku braku danych w odpowiednich badaniach klinicznych dotyczących analizowanych porównań przyjęto wartości z badań UKPDS 33 i UKPDS 82, zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu.

W poniższej tabeli zestawiono wartości głównych parametrów początkowych przyjętych w modelu.

Tabela 19 Charakterystyka wyjściowa pacjentów w modelu

| Parametr | Średnia (SE) | Źródło |
|------------------------------------|--------------|---|
| Charakterystyka chorych | | |
| Wiek, lata | | DECLARE PLD |
| Odsetek kobiet | | |
| Czas trwania cukrzycy, lata | | |
| Wzrost, m | | |
| Odsetek AC | | |
| Odsetek Indian | 0,05 (0,01*) | UKPDS 33 |
| Odsetek Azjatów | | DECLARE PLD |
| Odsetek osób hiszpańskojęzycznych | | |
| Odsetek palących | | |
| Czynniki ryzyka | | |
| HbA _{1c} (%) | | DECLARE PLD |
| Cholesterol całkowity (mg/dl) | | |
| HDL (mg/dl) | | |
| LDL (mg/dl) | | |
| SBP (mmHg) | | |
| DBP (mmHg) | | |
| Masa ciała (kg) | | |
| eGFR (ml/min/1,73 m ²) | | |
| Hemoglobina (g/dl) | | |
| Albuminuria (mg/l) | 47,00 (9,4*) | UKPDS 82 Błąd! Nie zdefiniowano z akładki. |
| Liczba białych krwinek (x106/ml) | 6,80 (1,36*) | |
| Częstotliwość rytmu serca (bpm) | | DECLARE PLD |
| Zmienność glikemii | | |
| Hematokryt (%) | | |
| Historia powikłań | | |
| Migotanie przedsionków (AF) | | DECLARE PLD |
| Choroba naczyń obwodowych (PVD) | | |

| Parametr | Średnia (SE) | Źródło |
|---|--------------|-------------|
| HAP | | |
| MI | | |
| HHF | | |
| Udar niedokrwienny (IS) | | |
| Amputacja | | |
| Utrata wzroku | | |
| ESRD | | |
| CABG | | |
| Zwężenie tętnicy szyjnej | | |
| Stent wieńcowy | | |
| PCI | | |
| Retinopatia | | |
| Rewaskularyzacja nie wieńcowa | | |
| Hospitalizacja z powodu hipoglikemii | | |
| Okluzyjna choroba tętnic obwodowych (PAOD) | | |
| Stosowane leki | | |
| Insulina | | DECLARE PLD |
| Leki przeciwzakrzepowe / przeciwplatekcyjne | | |
| Beta blokery | | |
| Blokery kanału wapniowego | | |
| Leki moczopędne | | |
| Statyny | | |
| Inne leki przeciwnadciśnieniowe | | |

Skróty: AC – Afrokara bowie (ang. *afro-Caribbean*); PLD – dane z poziomu pacjenta (ang. *patient-level data*) – dane wewnętrzne Wnioskodawcy; ESRD – schyłkowa niewydolność nerek, CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. coronary artery bypass graft); PCI – przeszłokarna interwencja wieńcowa (ang. percutaneous coronary intervention); SBP – ciśnienie skurczowe krwi (ang. systolic blood pressure); DBP – rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. diastolic blood pressure); e-GFR – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. glomerular filtration rate); HAP – hospitalizacja z powodu niestabilnej dusznicowej bolesnej (ang. hospitalisation for angina pectoris); MI – zawał mięśnia sercowego (ang. myocardial infarction, MI); HHF – hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. hospitalisation for heart failure); * jako SE przyjęto 20% wartości średniej (założenie) – parametr potrzebny do probabilistycznej analizy wrażliwości.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność terapii dapagliflozyną we wnioskowanej populacji wnioskodawca oparł na danych z badania DECLARE – przyjęto roczny okres obserwacji (dane przeliczono na 6 mies. cykle), pomimo że wyniki z badania DECLARE pochodziły z innego okresu (ok. 4 lata). Dane dotyczące skuteczności były dostępne dla zmian zawartości HbA_{1c} (%), masy ciała, SBP, DBP (dane odczytano z wykresu). Dane dotyczące zmian stężenia cholesterolu całkowitego, stężenia cholesterolu HDL, zmian zmienności glikemii, zmian poziomu hematokrytu przyjęto na podstawie wewnętrznych danych wnioskodawcy. Szczegóły zaprezentowano w tabeli 5 AE wnioskodawcy.

Początkowo w modelu dochodzi do obniżenia parametrów skuteczności w odniesieniu do wartości wyjściowych. Następnie czynniki ryzyka ulegają progresji zgodnie z naturalnym przebiegiem choroby:

- dla SBP, cholesterolu (TC i HDL-C), w oparciu o równania z badania UKPDS 68;
- HbA_{1c} i masa ciała – dane z najdłuższego dostępnego okresu z badania DECLARE, a następnie brak ich zmiany w czasie (założenie upraszczające przyjęte w związku z rozpatrywaniem długofalowej mieszanej linii leczenia). Pełny efekt terapeutyczny dapagliflozyny osiągnięty jest po 2 latach. W przypadku placebo przyjęto okres 12 mies.

- dla pozostałych czynników ryzyka przyjęto utrzymywanie na stałym poziomie (tj. brak zmian tych parametrów w czasie ze względu na brak opublikowanych wiarygodnych danych).

Bezpieczeństwo

W ramach analizy bezpieczeństwa uwzględniono częstość występowania epizodów hipoglikemii (objawowe i ciężkie), wystąpienie kwasicy ketonowej oraz zakażeń narządów płciowych (Tabela 6 AE Wnioskodawcy) (nie uwzględniono zdarzeń występujących rzadziej w ramieniu DAPA w badaniu DECLARE). Uwzględniono również częstość przerwania terapii na podstawie badania DECLARE).

Śmiertelność

Częstość występowania zgonów w analizie podstawowej oparto na modelowaniu równań ryzyka z badania DECLARE dotyczących zgonu z powodu CV i z innych przyczyn. Ryzyko śmiertelności w modelu zmodyfikowano dostosowując je do śmiertelności skorygowanej wiekiem i płcią populacji ogólnej Polski (uwzględniono polskie tablice trwania życia za 2022 rok na podstawie danych GUS).

Uwzględnione koszty

W modelu CUA uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty zakupu produktu leczniczego Forxiga,
- koszty leczenia standardowego,
- koszty podania substancji czynnych,
- koszty monitorowania poziomu glukozy (efektów leczenia),
- koszty leczenia powikłań i zdarzeń niepożądanych.

Koszt wnioskowanej technologii

W analizie założono, że produkt leczniczy Forxiga (10 mg, 30 tabl. powl., 30 DDD w opakowaniu) będzie refundowany za [REDAKTOWANE] w ramach istniejącej grupy limitowej.

Zgodnie z danymi wnioskodawcy koszt opakowania leku Forxiga dla NFZ wyniesie [REDAKTOWANE], natomiast koszt jednego opakowania dla pacjenta wyniesie [REDAKTOWANE]. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 20. Koszt 1 opakowania leku Forxiga z perspektywy NFZ i perspektywy pacjenta

| Produkt leczniczy | CZN [PLN] | UCZ [PLN] | CHB [PLN] | CD [PLN] | WLF [PLN] | WDŚ [PLN] | Koszt dla NFZ |
|--|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Forxiga 10 mg, 30 tabl. EAN 5909990975884 | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |

Ww. ceny 1 opakowania leku Forxiga [REDAKTOWANE] z obwieszczenia MZ z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r.

Dawkowanie DAPA przyjęto na poziomie 10 mg/ dobę zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Forxiga oraz zdefiniowaną dawką dobową według Światowej Organizacji Zdrowia.

Tabela 21. Średni roczny koszt leczenia wnioskowaną terapią

| Produkt | Roczny koszt z perspektywy NFZ, [PLN] | Roczny koszt z perspektywy wspólnej, [PLN] |
|---------------------------------|---------------------------------------|--|
| Forxiga (10 mg, 30 tabl. powl.) | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |

Koszt leczenia standardowego

Dawki leków przyjęto zgodnie ze zdefiniowanymi dawkami dobowymi według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Ponadto, na podstawie wyników randomizowanego badania Wilding 2014 wnioskodawca w scenariuszu nowym przyjął założenie, iż w grupie przyjmujących DAPA 10 mg + INS w porównaniu do chorych leczonych PLC+INS nastąpi zmniejszenie dawki INS średnio o 11,2 jednostek.

Koszty substancji zostały uwzględnione w oparciu o ceny rzeczywiste zgodnie z danymi sprzedażowymi sprawozdanymi przez NFZ za I kwartał 2023 r.

W poniższej tabeli zestawiono dawkowanie oraz koszty jednostkowe leków uwzględnionych w ramach terapii standardowej.

Tabela 22. Dawkowanie oraz koszty jednostkowe leków składających się na terapię standardową

| Lek | DDD [jednostka] | Koszty jednostkowe dla NFZ [PLN/jednostkę] | Koszty jednostkowe z perspektywy wspólnej [PLN/jednostkę] |
|--|-----------------|--|---|
| metformina | 2000 [mg] | 0,0002 [PLN/mg] | 0,0003 [PLN/mg] |
| insulina | 40 (-11,2*) [U] | 0,07 [PLN/U] | 0,08 [PLN/U] |
| Pochodne SU [^] | | 0,27 [PLN/DDD] | 0,44 [PLN/DDD] |
| gliklazyd | 60 [mg] | 0,006 [PLN/mg] | 0,010 [PLN/mg] |
| glimepiryd | 2 [mg] | 0,11 [PLN/mg] | 0,15 [PLN/mg] |
| glipizyd | 10 [mg] | 0,04 [PLN/mg] | 0,08 [PLN/mg] |
| iDPP-4 | | 0,01 [PLN/mg] | 0,02 [PLN/mg] |
| sitagliptyna | 100 [mg] | | |
| sitagliptyna+metformina | 100 [mg] | | |
| wildagliptyna | 100 [mg] | | |
| wildagliptyna+metformina (preparaty złożone) | 100 [mg] | 0,01 [PLN/mg] | 0,02 [PLN/mg] |
| SU oraz iDPP-4 (do leczenia skojarzonego) - średnia ważona ^{^^} | - | 0,29 [PLN/DDD] | 0,49 [PLN/DDD] |

* zmniejszenie dawki w scenariuszu nowym w grupie chorych leczonych wcześniej INS, przyjęte zgodnie z badaniem Wilding 2014;

[^] koszt średni ważony preparatów SU przy uwzględnieniu ich udziału w rynku wg danych sprzedażowych NFZ (gl klazyd 47,9%, glimepiryd 52,0%, glipizyd 0,1%)

^{^^} koszt średni ważony preparatów SU i iDPP-4 przy uwzględnieniu ich udziału w rynku wg danych sprzedażowych NFZ (gl klazyd 46,4%, glimepiryd 50,4%, glipizyd 0,1%, iDPP-4 3,0%)




- Leki uwzględnione w terapii standardowej

Wnioskodawca założył, że w scenariuszu nowym DAPA będzie dodana do wcześniejszego leczenia (z ewentualną redukcją dawek lub pominięciem leków), podczas gdy w przypadku scenariusza istniejącego terapia będzie intensyfikowana poprzez dodanie innych leków.

Dodatkowo wnioskodawca wskazuje, że refundacja leków z grupy inhibitorów DPP-4 (iDPP-4) jako alternatywnej terapii dla pochodnych sulfonilomocznika, nie będzie modyfikować ścieżki terapeutycznej chorych, a wpływ na budżet płatnika związany z refundacją iDPP-4 został odzwierciedlony przez przyjęcie uśrednionego kosztu związanego ze stosowaniem pochodnych sulfonilomocznika lub leków z grupy iDPP-4.

W poniższej tabeli zestawiono leki uwzględnione w analizie w ramieniu komparatora oraz w ramieniu interwencji.

Tabela 23. Schematy leczenia uwzględnione w ramach ramieniu komparatora oraz w ramieniu interwencji

| Nieskuteczność | | Ramię komparatora | Ramię interwencji | Źródło |
|--|---|---------------------------------------|--|---|
| Terapia | Schemat leczenia | | | |
| Nieskuteczność po najmniej 1 leku przeciwcukrzycowym (OAD) | Metformina (MET) (85% pacjentów) | MET + sulfonilomoczn k (SU), (iDDP-4) | MET+DAPA | Dane z raportu NFZ dot. cukrzycy |
| | SU (15% pacjentów) | SU | DAPA | |
| Nieskuteczność po 2 lekach przeciwcukrzycowych (OADs) | MET+SU(iDPP-4)– chorzy, którzy następnie dostaną INS:  | MET+SU(iDPP-4)+INS | MET+SU(iDPP-4)+DAPA |  Założenie wnioskodawcy |
| | MET+SU(iDPP-4)– chorzy wstrzymujący się od włączenia INS:  | MET+SU(iDPP-4) | MET+DAPA (50% ^{***}) lub MET+SU+DAPA (50% ^{***}) | |
| Nieskuteczność po insulinie | MET+INS: 75,8% | MET+INS | MET+INS zmniejszona dawka+DAPA | |

| Nieskuteczność | | Ramie komparatora | Ramie interwencji | Źródło |
|----------------|------------------------------|--------------------|--|--|
| Terapia | Schemat leczenia | | | |
| | MET+SU(iDPP-4)+INS: 24,2% | MET+SU(iDPP-4)+INS | MET+SU(iDPP-4)+INS zmniejszona dawka+DAPA | Dane z raportu NFZ dot. cukrzycy |

* odsetek chorych, u których do OADs (dla HbA1c między 7 a 8%) dodawana jest INS ();

** dopełnienie do 100%

*** wnioskodawca założył, że odsetek chorych (z chorych, u których nie byłaby dodawana INS), u których po dodaniu DAPA będzie można zrezygnować z SU – założenie arbitralne

Koszty podania leków

Dla leków podawanych doustnie (tj. DAPA, MET, pochodne SU/iDPP-4) przyjęto zerowe koszty podania. Natomiast uwzględniono koszty podania INS, w postaci kosztu igieł do podania podskórnego. Koszt igieł przyjęto zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 20 czerwca 2023 r. na poziomie 0,03 PLN z perspektywy wspólnej/ za igłę oraz 0,06 PLN z perspektywy wspólnej/ za igłę. Przyjęto, iż jeden pacjent będzie zużywał 1 igłę na dobę.

Koszty monitorowania poziomu glukozy

Wnioskodawca w ramach analizy kosztowej uwzględnił koszty związane z zakupem nakłuwaczy i pasków diagnostycznych. Koszt za jeden pasek diagnostyczny przyjęto na poziomie 0,58 PLN z perspektywy NFZ oraz 0,75 PLN z perspektywy wspólnej w oparciu o ceny rzeczywiste zgodnie z najnowszymi danymi sprzedażowymi sprawozdanymi przez NFZ za I kwartał z 2023 r.

Nakłuwacze nie są refundowane, z tego względu koszt z perspektywy NFZ za jedną sztukę przyjęto na poziomie 0 PLN, natomiast z perspektywy wspólnej na poziomie 0,30 PLN za sztukę. Ww. koszty zostały przyjęte na podstawie danych z apteki internetowej diabetyków 24 jako średni koszt poszczególnych produktów. Szczegółowe koszty poszczególnych nakłuwaczy zawarto w AWB wnioskodawcy na str. 47-48.

Zużycie pasków i nakłuwaczy w scenariuszu istniejącym przyjęto w oparciu o średnie zużycie wskazane w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2023 r. Wnioskodawca oszacował, że chorzy stosujący leki doustne zużywają średnio 1,43 pasków diagnostycznych i nakłuwaczy dziennie, natomiast stosujący insulinę w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi – 1,99 pasków diagnostycznych i nakłuwaczy dziennie.

Koszty leczenia powikłań i zdarzeń niepożądanych

Koszty (roczne) leczenia powikłań w analizie Wnioskodawcy podzielono na koszty zdarzeń zakończonych zgonem i niezakończonych zgonem, *które naliczane są w cyklu, w którym pojawi się zdarzenie. Koszty leczenia podtrzymującego naliczono we wszystkich kolejnych latach życia chorych.*

Koszty tych zdarzeń przyjęto w oparciu o poprzedni wniosek dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu (w przypadku kosztów opartych na konkretnych grupach JGP wartości zaktualizowano w oparciu o nowe Zarządzenia Prezesa NFZ (wg Zarządzenia 58/2023/DSOZ) oraz najnowsze Statystyki JGP (tj. za 2020 rok) a w przypadku kosztów oszacowanych jako średnia z innych Zleceń zastosowano współczynniki inflacji wg GUS) — Zlecenie nr 68/2020.

Zgodnie ze Zleceniem nr 68/2020 koszty oszacowano jako średnią z kosztów (z uwzględnieniem inflacji wg danych GUS) użytych w analizach złożonych do AOTMiT dla leków stosowanych w cukrzycy (z lat 2019 i 2018 – Fiasp, Ozempic, Ryzodeg i Invokana) oraz w innych wskazaniach (z roku 2019 – Repatha i Xarelto), oraz opublikowanej pracy na temat kosztów leczenia powikłań makro- i mikronaczyniowych u chorych z cukrzycą w krajach Europy, w tym w Polsce - Grelewski 2019. (...) W przypadku braku konkretnych (lub zbliżonych) kategorii kosztowych w wymienionych źródłach korzystano z Zarządzeń NFZ i statystyk JGP. Wartości przedstawiono w postaci średniej (uwzględnionej w analizie podstawowej) i błędu standardowego (uwzględnionego w probabilistycznej analizie wrażliwości) a także wartości minimalnych i maksymalnych (uwzględnionych w deterministycznej analizie wrażliwości) – w przypadku braku możliwości obliczenia wartości SE przyjmowano 20% wartości średniej (zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu). Koszty przyjęte w analizie przedstawiono w tabeli 26 na str. 57 AE Wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej jako użyteczność początkową dla pacjentów wchodzących do modelu (średnia wieku) przyjęto wartość z modelowania przy użyciu kwestionariusza EQ-5D w grupie pacjentów bez poważnych powikłań cukrzycy z badania Health Survey for England 2003 tj. 0,86481.

W analizie przyjęto też dekrementy użyteczności związane z rozwojem powikłań i/lub skutków ubocznych leczenia: powikłań makro- i mikronaczyniowych związanych z cukrzycą, hipoglikemią i zmianą wskaźnika masy ciała. W przypadku wystąpienia kilku powikłań wartości obniżek były sumowane.

Ze względu na brak odnalezienia specyficznych danych dla populacji polskiej wnioskodawca wykorzystał dane pochodzące z zagranicznych źródeł.

Wpływ obawy przed hipoglikemią na zmiany w użytecznościach związanych ze zdrowiem dotyczy pierwszego cyklu, w którym wystąpiła hipoglikemia i oparty jest na badaniu Beaudet 2014.

W analizie podstawowej wzrost wskaźnika masy ciała (BMI) o 1 jednostkę ma większy wpływ (negatywny) na jakość życia niż wpływ (pozytywny) zmniejszenia BMI o 1 jednostkę, zgodnie z wynikami badania Lane 2014 (badanie kanadyjskie).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Ze względu na brak danych odnośnie do utraty użyteczności w przypadku zakażenia narządów płciowych i cukrzycowej kwasicy ketonowej przypisano tym zdarzeniom zmniejszenie wartości użyteczności o 0,0028 jak dla zakażeń dróg moczowych z publikacji Barry 1997 dotyczące zakażeń dróg moczowych u kobiet leczonych w warunkach ambulatoryjnych (zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu).

W przypadku przerwania terapii założono brak utraty wartości użyteczności zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu.

Tabela 24 Spadki użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej

| Zdarzenie | Zmiana użyteczności | | | | Źródło |
|--|---------------------------|-------|--------------|-------|---|
| | Rok wystąpienia zdarzenia | | Kolejne lata | | |
| | Średnia | SE | Średnia | SE | |
| Powikłania mikro- i makronaczyniowe | | | | | |
| HAP | -0,042 | 0,008 | -0,042 | 0,008 | Sullivan 2011 |
| IHD* | -0,090 | 0,009 | -0,090 | 0,009 | UKPDS 62 |
| MI | -0,055 | 0,006 | -0,055 | 0,006 | |
| Kolejny MI | -0,055 | 0,006 | -0,055 | 0,006 | |
| CHF* | -0,108 | 0,031 | -0,108 | 0,031 | |
| HHF | -0,108 | 0,031 | -0,108 | 0,031 | Założenie wnioskodawcy o takiej samej jak dla CHF |
| Udar | -0,164 | 0,030 | -0,164 | 0,030 | UKPDS 62 |
| Kolejny udar | -0,164 | 0,030 | -0,164 | 0,030 | |
| Amputacja | -0,280 | 0,053 | -0,280 | 0,053 | |
| Kolejna amputacja | -0,280 | 0,053 | -0,280 | 0,053 | |
| Utrata wzroku | -0,074 | 0,007 | -0,074 | 0,007 | Currie 2005 |
| ESRD | -0,263 | 0,019 | -0,263 | 0,019 | Bagust 2005 |
| Owrzodzenie | -0,170 | 0,019 | -0,170 | 0,019 | |
| PCI | -0,038 | 0,008 | -0,016 | 0,003 | Shao 2018 |
| CABG | -0,038 | 0,008 | -0,016 | 0,003 | |
| Rewaskularyzacja nie wieńcowa | -0,038 | 0,008 | -0,016 | 0,003 | |
| Hipoglikemia | | | | | |
| Ciężka hipoglikemia | -0,0470 (w SA 0**) | | | | Beaudet 2014/Currie 2006 |
| Objawowa hipoglikemia | -0,0142 (w SA 0**) | | | | Beaudet 2014/ Currie 2006 |

| Zdarzenie | Zmiana użyteczności | | | | Źródło |
|-----------------------------------|---------------------------|----|--------------|----|------------|
| | Rok wystąpienia zdarzenia | | Kolejne lata | | |
| | Średnia | SE | Średnia | SE | |
| Inne działania niepożądane | | | | | |
| Zakażenia narządów płciowych | -0,00283 (w SA 0**) | | | | Barry 1997 |
| Cukrzycowa kwasica ketonowa | | | | | |
| Wzrost masy ciała | | | | | |
| BMI – zwiększenie o 1 jednostkę | -0,047 | | | | Lane 2014 |
| BMI – zmniejszenie o 1 jednostkę | +0,017 | | | | |

* nie dotyczy równań w oparciu o DECLARE (ty ko o UKPDS – wykorzystane w związku z tym w przypadku deterministycznej analizy wrażliwości opartej na równaniach UKPDS).

** założenie.

DN – działania niepożądane

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie produktu leczniczego Forxiga w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce samego leczenia standardowego jest [redacted]. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł [redacted] PLN/QALY oraz [redacted] PLN/QALY z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (175 926 PLN/QALY).

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej dla wariantu podstawowego (CUA)

| Parametr | Perspektywa NFZ | | Perspektywa wspólna | |
|----------------------------|-----------------|------------|---------------------|------------|
| | Forxiga | Placebo | Forxiga | Placebo |
| Koszt całkowity [zł] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Koszt inkrementalny [zł] | [redacted] | | [redacted] | |
| Efekt [QALY] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Efekt inkrementalny [QALY] | [redacted] | | [redacted] | |
| ICUR [zł/QALY] | [redacted] | | [redacted] | |

Skróty: ICUR – współczynnik użyteczności kosztów; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; QALY – lata życia skorygowane o jakość

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki dla wariantu nerkowego, patrz AE wnioskodawcy, rozdz. 7.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu¹⁰, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, [redacted]

¹⁰ 175 926 zł/QALY

Komentarz analityków Agencji:

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił badanie DECLARE-TIMI58, w którym porównywano skuteczność kliniczną DAPA+SoC względem PLC+SoC. Biorąc pod uwagę, iż porównanie w badaniu DECLERE-TIMI przeprowadzono z komparatorem zbiorczym uwzględniającym różne terapie, trudno ocenić czy stosowane schematy oraz ich dawkowanie w ramieniu placebo stanowiły optymalną refundowaną terapię. Dlatego też w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**, w związku z powyższym przedstawiono oszacowania cen wynikających z art. 13 ustawy o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji urzędowa cena zbytu zrównująca koszt stosowanych schematów uwzględnionych w ramach terapii standardowej (placebo) z perspektywy NFZ wynosi [redacted] (przy uwzględnieniu [redacted]).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną oraz analizę probabilistyczną (szczegóły AE wnioskodawcy rozdz. 5.4).

Analiza deterministyczna

W ramach analizy deterministycznej przetestowano 14 scenariuszy, obejmujących łącznie 11 wariantów analizy (szczegóły AE wnioskodawcy, rozdz. 5.4, 6.3 oraz aneks do analiz) weryfikujące wpływ zmian wartości następujących parametrów:

- alternatywne stopy dyskontowe (0% dla kosztów i efektów zdrowotnych);
- alternatywny horyzont czasowy (20 lat);
- alternatywne równania ryzyka występowania zdarzeń klinicznych (w oparciu o badanie UKPDS 68 lub UKPDS 82);
- alternatywna wartość użyteczności podstawowej T2DM (bazowa wartość użyteczności dla Polski wg Golicki 2015 lub bazowa wartość użyteczności w oparciu o przegląd systematyczny);
- alternatywne wartości użyteczności i utraty użyteczności w modelu (wartość użyteczności na podst. danych ze zlecenia dla Ozempic¹¹);
- alternatywna wartość utraty użyteczności związanej z BMI (wartość użyteczności na podst. Bagust 2005);
- alternatywne koszty BMI (uwzględniono);
- alternatywne koszty powikłań i zdarzeń niepożądanych (wariant minimalny lub maksymalny);
- alternatywna wartość utraty użyteczności zdarzeń niepożądanych i hipoglikemii (brak utraty użyteczności);
- alternatywne prawdopodobieństwo przerwania leczenia (brak przerwania leczenia);
- alternatywny odsetek chorych leczonych iDDP-4 zamiast SU (wyższy odsetek).

Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wyniki analizy podstawowej – dodanie DAPA do standardowego postępowania terapeutycznego jest [redacted] od kontynuacji standardowego postępowania (z PLC). W perspektywie NFZ [redacted].

W obu perspektywach największy wpływ na wzrost wartości ICUR ma scenariusz [redacted], natomiast największy wpływ na spadek wartości ICUR ma scenariusz [redacted].

¹¹ Raport OT.4330.9.2019: Analiza weryfikacyjna Wniosek o objęcie refundacją leku Ozempic (semaglutidum) we wskazaniu: Cukrzyca typu 2, u pacjentów po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA) <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5966-56-2019-zlc> (BIP 56/2019)

Dodatkowo w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przestawił wyniki dla następujących scenariuszy:

- zakładającego traktowanie DAPA jako typowej terapii add-on (tzn. brak uwzględnienia kosztów zakupu leków w ramach terapii standardowej, takie same koszty podania i monitorowania leczenia): wykazano [REDACTED];
- zakładającego różne odsetki populacji Indian, Azjatów i osób hiszpańskojęzycznych względem odsetka uwzględnionego w analizie – brak tych populacji (0%) lub dwukrotnie większy odsetek: przy braku uwzględnienia tej populacji wykazano [REDACTED];
- przyjęcie 2-letniego horyzontu czasowego: [REDACTED].
- zakładającego bezpłatny dostęp do DAPA w ramach wykazu 65+: wnioskodawca przyjął arbitralne założenie, że populacja ta będzie stanowiła 10% leczonych DAPA w pierwszym roku i 20% w drugim roku, co przekłada się na [REDACTED].

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną. Zgodnie z jej wynikami dla progu opłacalności 175 926 PLN/QALY w wariancie podstawowym prawdopodobieństwo efektywności kosztowej produktu leczniczego Forxiga względem standardowej terapii/placebo wyniosło [REDACTED] z perspektywy NFZ oraz [REDACTED] z perspektywy wspólnej (szczegóły AE wnioskodawcy rozdz. 6.1 i 6.2). Szczegółowe wyniki przedstawiają poniższe wykresy.



Rysunek 7. Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy NFZ, DAPA vs PLC (wykres typu scatter plot)



Rysunek 8. Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy NFZ, DAPA vs PLC (krzywa akceptowalności)



Rysunek 9. Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy wspólnej, DAPA vs PLC (wykres typu scatter plot)



Rysunek 10. Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy wspólnej, DAPA vs PLC (krzywa akceptowalności)

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|--|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)? | TAK | - |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem? | ? | Analizę przeprowadzono na podst. badania DECLARE-TIMI58, w którym analizowano szeroką populację pacjentów z HbA1c >7%. W ocenianym wniosku populacja jest zawężona do pacjentów z HbA1c ≥7% po 1 linii leczenia. Nie przedstawiono wyników dla zawężonej populacji, której dotyczy wniosek. |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | - |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem? | ? | Wnioskodawca dokonał porównania wnioskowanej technologii w skojarzeniu z leczeniem standardowym z placebo dodawanym do leczenia standardowego. Komentarz dot. wyboru komparatora znajduje się w rozdz. 3.6. niniejszej analizy. |
| Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? | TAK | - |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego? | TAK | Przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej. |
| Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny? | TAK | Wnioskodawca w ramach analizy klinicznej zidentyfikował badanie DECLARE-TIMI58, w ramach którego porównano dapagliflozynę stosowaną w skojarzeniu z leczeniem standardowym z placebo stosowanym w skojarzeniu z leczeniem standardowym. Większość parametrów modelu ekonomicznego została oparta na wynikach powyższego badania. |

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|---|----------------------------|--|
| Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy? | TAK | W analizie przyjęto dożywni (40-letni) horyzont czasowy. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz zakładający przyjęcie 20-letniego i 2-letniego horyzontu czasowego analizy. |
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy? | TAK | - |
| Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych? | TAK | Zgodnie z wytycznymi AOTMiT. |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo? | ? | Wykorzystano przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wykonany w ramach zlecenia 56/2019 (AWA Ozempic). W ramach analiz załączonych do aktualnego wniosku nie przeprowadzono aktualizacji wyszukiwania. |
| Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia? | ? | Nie przedstawiono uzasadnienia dla wykorzystania w wariancie podstawowym danych brytyjskich HSE 2003 zamiast danych polskich Golicki 2015 (dane wykorzystane w analizie wrażliwości). Ponadto należy wskazać, iż opublikowano bardziej aktualną publikację dot. użyteczności stanów zdrowia w Polsce Golicki 2019. |
| Czy przeprowadzono analizy wrażliwości? | TAK | Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną oraz analizę probabilistyczną. |

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE wnioskodawcy, rozdz. 8)

1. W celu oceny ekonomicznej stosowania dapagliflozyny w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w Polsce zastosowano Cardiff Long Term Model stworzony w oparciu o dowody kliniczne i wnioski z badania United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS).²⁴ Model Cardiff Long Term Model jest wykorzystywany w analizach ekonomicznych dla cukrzycy, w tym do oceny kosztowej efektywności dapagliflozyny (patrz rozdz. 5.3.1.2 Analizy ekonomicznej wnioskodawcy, w tym wniosek złożony do AOTM dotyczący stosowania dapagliflozyny w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii) i saksagliptyny oraz był wielokrotnie publikowany w recenzowanych czasopismach naukowych, co uwiarygadnia założenia modelu i daje podstawy do prawidłowego wnioskowania.
2. Ze względu na korzystne wyniki nerkowe z badania DECLARE oraz doniesienia o przerwaniu dedykowanego badania nerkowego DAPA-CKD z powodu zaobserwowania wcześniej niż to zakładano wysokich korzyści klinicznych, obecny model oparty na równaniach DECLARE rozszerzono o moduł nerkowy uwzględniający w sposób dedykowany korzyści nerkowe. Kompleksowy wariant nerkowy stanowi wariant dodatkowy do konserwatywnej analizy podstawowej.
3. Model adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych związanych z kosztami leczenia cukrzycy w Polsce i porównywanymi strategiami terapeutycznymi oraz charakterystyki i wyników skuteczności klinicznej z opublikowanych badań klinicznych dla analizowanych terapii w oparciu o przeprowadzoną Analizę kliniczną (tj. w oparciu o badanie DECLARE) oraz niektórych (brakujących) parametrów użyteczności. Pozostałe parametry kliniczne zostały przyjęte zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu Cardiff. Wartości przyjęte w modelu przedstawiono w postaci średniej i błędu standardowego – w przypadku braku wartości SE lub możliwości jego oszacowania, przyjmowano 20% wartości średniej (zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu; patrz probabilistyczna analiza wrażliwości, rozdz. 5.4.2 Analizy ekonomicznej wnioskodawcy).
4. W związku z tym, że analizowane wskazanie dotyczy dapagliflozyny jako terapii dodanej do obecnej terapii standardowej u chorego, nie powodującej wystarczającej kontroli glikemii, w tym zarówno do metforminy (MET), kilku doustnych leków przeciwcukrzycowych (ang. oral antidiabetic drugs) czy insuliny ± OADs, analogicznie do badania DECLARE, w modelu przyjęto jedną linię leczenia, wprost odpowiadającą wynikom badania DECLARE, w którym DAPA lub PLA dodawane były właśnie do standardowej terapii, na

którą składały się różne leki. W tym celu ustawiono w modelu ustalony czas trwania terapii, odpowiadający długości horyzontu czasowego.

5. Wszystkie założenia analizy są tożsame z założeniami prezentowanymi w raporcie HTA dla dapagliflozyny z 2020 r., który został pozytywnie zweryfikowany przez AOTMiT w ramach zlecenia 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 prognozy HbA1c z 8% do 7,5% oraz umożliwienie dołączenia DAPA do terapii insuliną.

Dodatkowe zidentyfikowane ograniczenia

- Załączony do wniosku refundacyjnego model nie zawiera obliczeń dotyczących cen progowych.
- W założeniach analizy wnioskodawca wskazuje, że (...) w rzeczywistej praktyce klinicznej w przypadku ramienia interwencji DAPA będzie dodawana do wcześniejszego leczenia (z ewentualną redukcją dawek lub pominięciem leków), podczas gdy w przypadku ramienia komparatora terapia standardowa będzie intensyfikowana poprzez dodanie innych leków. Struktura terapii jest dodatkowo zróżnicowana w zależności od tego, po nieskuteczności jakich leków będzie dodawana DAPA/PLA, tj. po nieskuteczności 1 doustnego leku przeciwcukrzycowego (ang. oral antidiabetic drug, OAD), kilku doustnych leków przeciwcukrzycowych (OADs) czy insuliny (INS).

Należy zwrócić uwagę, że szacując koszty wnioskodawca uwzględnił koszty dodania kolejnych leków przeciwcukrzycowych. Przy czym skuteczność komparatora jest modelowana na podstawie skuteczności ramienia placebo w badaniu DECLARE, a koszty komparatora uwzględniają koszty m.in. pochodnych sulfonylomocznika, DDP-4 i insuliny. Skutkuje to zaniżeniem szacowanego ICUR.

Niemniej w odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych, w ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeliczył wyniki przy uwzględnieniu w analizie ekonomicznej braku kosztów zakupu leków w ramach terapii standardowej. Uproszczenie ma na celu wskazanie wpływu DAPA wyłącznie jako typowej terapii add-on – bez wpływu na leczenie bazowe (koszty podania i monitorowania przyjęto identyczne dla ramienia PLA jak dla DAPA).

Zgodnie z wynikami przedstawionymi przez wnioskodawcę, przyjęcie powyższych założeń przekłada się na analizę kosztów-użyteczności względem analizy podstawowej wnioskodawcy. Wartość ICUR w powyższym wariantcie wyniosła [] odpowiednio w perspektywie NFZ i wspólnej.

Szczegóły oszacowania przedstawiono w *Uzupełnieniu do raportu HTA dla leku Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2*, stanowiącym odpowiedź na uwagi zawarte w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych.

- Przyjęto, że po 2 latach w przypadku DAPA i po roku w przypadku PLC uzyskany efekt terapeutyczny jest długofalowy – pozostaje na niezmiennym poziomie w kolejnych latach.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE wnioskodawcy, rozdz. 8)

1. Parametry skuteczności i bezpieczeństwa zdefiniowano na podstawie badania klinicznego DECLARE dotyczącego analizowanego porównania (patrz rozdz. 5.2.3 Analizy ekonomicznej wnioskodawcy). Wartości oceny skuteczności i bezpieczeństwa wprowadzane do modelu powinny dotyczyć rocznego okresu obserwacji (w modelu wartości te przeliczane są na cykle 6-miesięczne). Jednakże badanie DECLARE obejmowało ocenę skuteczności/bezpieczeństwa w innym okresie, w związku z czym parametry pozostawiono bez zmian, ponieważ nie jest możliwe przyjęcie proporcjonalnych zmian, a w związku z tym wiarygodne oszacowanie tych parametrów, co potwierdzają wyniki w różnych okresach. W przypadku braku danych opublikowanych przyjęto dane wewnętrzne Wnioskodawcy.
2. Kluczowe efekty terapii oceniane w modelu to zmiana w HbA1c (hemoglobina glikowana), zmiana masy ciała (jej wpływ na wartości użyteczności) i pojawienie się hipoglikemii a w kompleksowym wariantcie dodatkowym również zmiana eGFR.
3. W badaniach ROSE i Look AHEAD wykazano, że wzrost masy ciała u chorych z cukrzycą typu 2 powoduje wzrost ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu z jakiegokolwiek powodu. W badaniu Glonger 2013 obejmującym 83 021 chorych z Narodowego Szwedzkiego Rejestru Cukrzycy wykazano silny związek otyłości ze zwiększoną

częstością hospitalizacji z powodu niewydolności serca u chorych z cukrzycą typu 2 z BMI >30 kg/m². Zgodnie z wnioskami autorów badania Glonger 2013 zapobieganie wzrostowi masy ciała i promowanie utraty masy ciała może być kluczowe w redukcji częstości występowania hospitalizacji z powodu niewydolności serca u tych chorych. Oprócz korzyści zdrowotnych bezpośrednio przekłada się to na aspekt finansowy w postaci oszczędności związanych z mniejszą liczbą hospitalizacji. Z kolei wyniki badań włączonych do Analizy klinicznej oraz uwzględnionych w niniejszym modelu jednoznacznie wskazują na utratę masy ciała podczas stosowania dapagliflozyny, co może mieć wpływ nie tylko na poprawę jakości życia chorych, ale również na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i przeżycie chorych, zwłaszcza że dapagliflozyna oprócz redukcji masy ciała powoduje również obniżenie ciśnienia krwi. Zapobieganie wzrostowi masy ciała, które obserwowane jest szczególnie często podczas leczenia insuliną może przyczynić się do prewencji przedwczesnej śmierci z powodu cukrzycy typu 2.

4. *Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2 zależy od wieku i przyjęto ją w oparciu o równanie na podstawie Health Survey for England (HSE) z 2003 roku, zgodnie z założeniami pierwotnych autorów modelu. W deterministycznej analizie wrażliwości badano wpływ alternatywnych wartości na wyniki analizy.*
5. *W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (patrz rozdz. 5.3.2 Analizy ekonomicznej wnioskodawcy) w żadnej z odnalezionych publikacji nie uwzględniono wartości użyteczności dla wszystkich stanów/działań niepożądanych rozpatrywanych w analizie. W części z publikacji dostępne są wartości jedynie dla kilku analizowanych stanów. W odnalezionych badaniach pierwotnych stosowano różne kwestionariusze oceny jakości życia. Większość z odnalezionych publikacji stanowią opracowania wtórne. W niniejszej analizie wartości użyteczności przypisano w oparciu o dane domyślne z aktualnej wersji modelu (w większości oparte o dane UKPDS 62), jako najbardziej wiarygodne dane oraz dane, które umożliwiają odniesienie się do innych wyników oszacowanych w modelu. Wartości te są zbieżne z oszacowaniami zidentyfikowanymi w ramach wykonanego przeglądu systematycznego, mieszczą się w zakresie zidentyfikowanych wartości użyteczności dla odpowiednich stanów. W ramach analizy wrażliwości przyjęto zestaw użyteczności z modelu CORE, zgodnie z wartościami użytymi w ostatnim zleceniu dla cukrzycy typu 2, tj. Zleceniu nr 56/2019.*
6. *Wartości obniżenia użyteczności dla hipoglikemii i innych działań niepożądanych przyjęto w oparciu o dane opublikowane, zgodnie z założeniami pierwotnych autorów modelu (ze względu na brak danych odnośnie utraty użyteczności w przypadku zakażenia narządów płciowych i cukrzycowej kwasicy ketonowej przypisano tym zdarzeniom zmniejszenie wartości użyteczności o 0,0028 jak dla zakażeń dróg moczowych z publikacji Barry 1997). W analizie wrażliwości wyzerowano te wartości.*
7. *W analizie podstawowej wzrost wskaźnika masy ciała (BMI) o 1 jednostkę ma większy wpływ (negatywny) na jakość życia niż wpływ (pozytywny) zmniejszenia BMI o 1 jednostkę, zgodnie z wynikami badania Lane 2014, zgodnie z założeniami pierwotnych autorów modelu. Wpływ zmiany masy ciała na użyteczność zdrowia testowano w ramach analizy wrażliwości w oparciu o badanie Bagust 2005 (analogicznie jak we wcześniejszym zleceniu dla dapagliflozyny z 2014 r.), tj. najczęstszą, bok wartości przyjętych w analizie podstawowej, używaną wartością pojawiającą się w publikacjach – patrz przegląd użyteczności w rozdz. 5.3.2.2. Analizy ekonomicznej wnioskodawcy.*
8. *W niniejszej analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: zakupu terapii (dapagliflozyny oraz leków wchodzących w skład standardowej terapii), podania substancji czynnych i monitorowania poziomu glukozy (efektów leczenia), leczenia powikłań i zdarzeń niepożądanych. Oszacowane koszty podane są w PLN i są aktualne na lipiec 2023 r. i oszacowane są przy założeniu, że rok ma 365,25 dnia. W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich, co oznacza, że całkowite koszty leczenia chorych z cukrzycą mogą być niedoszacowane.*

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego dla dostępnej prezentacji doustnej leku (tj. Forxiga, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.) w ramach istniejącej grupy limitowej, w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym,

10. *Dawkę dapagliflozyny przyjęto na 10 mg/d, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Forxiga oraz zdefiniowaną dawką dobową według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).*

11. Koszty terapii standardowej oraz koszty podania leków i monitorowania poziomu glikemii zostały oszacowane w oparciu o założenia przyjęte w Analizie wpływu na budżet.
12. Koszty tych zdarzeń przyjęto w oparciu o poprzedni wniosek dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu (w przypadku kosztów opartych na konkretnych grupach JGP wartości zaktualizowano w oparciu o nowe Zarządzenia Prezesa NFZ (wg Zarządzenia 58/2023/DSOZ) oraz najnowsze Statystyki JGP (tj. za 2020 rok) a w przypadku kosztów oszacowanych jako średnia z innych Zleceń zastosowano współczynniki inflacji wg GUS) — Zlecenie nr 68/2020.
13. W przypadku kosztów związanych z przyrostem masy ciała z powodu braku specyficznych danych polskich oraz zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu pominięto te koszty w analizie. Z kolei w ramach analizy wrażliwości, ze względu na brak danych w warunkach polskich, oszacowanie dodatkowych kosztów związanych z przyrostem masy ciała u chorych z cukrzycą typu 2 oparto na wynikach badania wpływu BMI na koszty recept w warunkach służby zdrowia w Wielkiej Brytanii - Counterweight Project Team 2008, przeprowadzonego na podstawie przeglądu dokumentacji medycznej 3 400 dorosłych pacjentów z 23 ośrodków podstawowej opieki w Wielkiej Brytanii (w latach 2000-2002).
14. Wyniki analizy przedstawiono w postaci kosztu uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY). W analizie nie przedstawiono wyników zdrowotnych w postaci zyskanych lat życia (LYG) oraz kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (ang. incremental cost-effectiveness ratio, ICER) ze względu na brak wpływu terapii na długość życia.

Dodatkowe zidentyfikowane ograniczenia

- Część danych wejściowych do modelu to dane pochodzące z badań prowadzonych w Wielkiej Brytanii, m.in., część danych dot. populacji (UKPDS 62, UKPDS 68), wartości użyteczności (w analizie podstawowej HSE 2003) – dane te mogą nie odzwierciedlać jakości życia chorych w Polsce.
- Część danych uwzględnionych w analizie klinicznej stanowiły dane odczytane z wykresów – stanowi to ograniczenie ze względu na wysokie ryzyko mało precyzyjnego odczytu danych, związane z jakością wykresów w publikacjach.
- W analizie podstawowej wykorzystano brytyjskie i kanadyjskie dane dot. użyteczności stanów zdrowia, mimo istnienia polskich danych Golicki 2015, a także nowszej publikacji Golicki 2019 (której wyniki zostały wykorzystane w analizie dot. DAPA w chorobach nerek).
- Założenia dot. leków stosowanych w ramach terapii standardowej nie pochodzą z badania klinicznego, ale zostały przyjęte na podst. innych źródeł (dane NFZ, IQVIA 2018) oraz założeń wnioskodawcy.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną i zewnętrzną oraz ocenę konwergencji. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 5.3 AE wnioskodawcy.

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez sprawdzenie zgodności danych wyjściowych z wynikami badania DECLARE-TIMI 58. Przeprowadzono walidację dla wszystkich równań ryzyka i umieralności oraz uwzględniono analizę w podgrupach.

Biorąc pod uwagę wszystkie przeprowadzone walidacje razem (ogólna populacja i wszystkie podgrupy), R2 wyniosło 0,981, co wskazuje na wysoki stopień liniowej korelacji między zaobserwowanymi a przewidywanymi punktami końcowymi.

Przeprowadzono również walidację wewnętrzną w odniesieniu do poprzednich wersji modelu.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził ocenę zgodności sposobu modelowania z danymi obserwowanymi z wynikami klinicznymi z badań, które nie zostały bezpośrednio wykorzystane w analizie (EMPA-REG, CANVAS, CREDENCE) poprzez uwzględnienie ich w modelu.

Odsetki zdarzeń zaobserwowane w każdym badaniu porównano z modelowanymi odsetkami zdarzeń, uzyskanymi przy użyciu przewidywanej liczby zdarzeń i średniego (lub mediany) czasu obserwacji podanego w badaniu (dla każdego ramienia, jeśli dotyczy).

W celu kwantyfikacji różnic pomiędzy wynikami przewidywanymi przez model a zaobserwowanymi w badaniach przeprowadzono wizualną kontrolę dopasowania, przeprowadzono dopasowanie linii regresji liniowej najmniejszych kwadratów oraz oszacowano wielkość niedopasowania między prognozowanymi i obserwowanymi danymi z zastosowaniem kilku miar błędu, w tym MAPE (ang. mean absolute percentage error), RMSPE (ang. root mean square percentage error), MSLAR (ang. mean squared log of the accuracy ratio) i MSLE (ang. mean squared logit error).

We wszystkich trzech badaniach R2 wyniosło 0,947, co wskazuje na wysoki stopień liniowej korelacji między zaobserwowanymi a przewidywanymi wynikami.

Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego wnioskodawca odnalazł 4 analizy ekonomiczne dotyczące oceny opłacalności stosowania dapagliflozyny w populacjach zbliżonych do wnioskowanej. Zestawienie wniosków z tych analiz przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Analizy ekonomiczne dotyczące stosowania DAPA zidentyfikowane przez wnioskodawcę

| Publikacja (kraj) | Populacja | Porównywane terapie | Źródło danych (badanie) | Typa modelu | Horyzont czasowy | Wyniki ICUR |
|--|-----------------------------|--|-------------------------|---|------------------|---|
| Escobar 2022 (Hiszpania) | T2DM z ryzykiem aCVD | DAPA + standardowa terapia vs standardowa terapia [^] | DECLARE-TIMI 58 | model symulacji zdarzeń dyskretnych (DES) Cardiff T2DM | 30 lat | terapia dominująca* |
| Huang 2022 (Chiny) | T2DM z wysokim ryzykiem CVD | | | model Markowa | | 17 742,07 EUR/QALY (poniżej progu wnoszącego 31 809 EUR/QALY) |
| McEwan 2021 (UK) | T2DM wysokiego ryzyka** | | | Cardiff T2DM z symulacją Monte-Carlo | dożywotni | terapia dominująca* |
| Deerochanawong 2021 (Tajlandia) | T2DM z wysokim ryzykiem CVD | | | 2-częściowy: drzewo decyzyjne + model Markowa (cukrzyca, HF, CKD) | dożywotni | 18 988 USD/QALY (powyżej progu równego 5 310 USD/QALY) |

Skróty: aCVD – miażdżycowa choroba układu krążenia (ang. atherosclerotic cardiovascular disease); DES – symulacji zdarzeń dyskretnych (ang. discrete event simulation)

* DAPA stanowiła terapię dominującą, związaną z większymi wynikami zdrowotnymi i mniejszymi kosztami w porównaniu z komparatorem

** wydzielono poza populacją całkowitą podgrupy z eCVD - ustalona choroba sercowo-naczyniowa (ang. *established cardiovascular disease*),

MRF - wiele czynników ryzyka (ang. *multiple risk factors*), prior HF - przebyta niewydolność serca, no prior HF - brak wcześniejszej HF

[^] tj. INS, MET, SU, iDPP-4, GLP-1

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted] Dodatkowo przedstawiono ceny pozostałych flozyn zgodne z Obwieszczeniem MZ.

W ramach obliczeń własnych przedstawiono [Redacted]

[Redacted]. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Obliczenia własne AOTMiT - roczne koszty stosowania wnioskowanej technologii i innych flozyn

| Forxiga 10 mg | CD [PLN] | WLF [PLN] | Koszt NFZ [PLN] | WDŚ [PLN] | Roczny koszt NFZ [PLN] | Roczny koszt NFZ i pacjenta [PLN] |
|---|------------|------------|-----------------|------------|------------------------|-----------------------------------|
| Forxiga (dapagliflozyna) 10 mg, 30 tabl. | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Jardiance (empagliflozyna) 10 mg, 28 tabl. | | | | | | |
| Aktualna cena z Obwieszczenia MZ | 180,97 | 178,14 | 124,70 | 56,27 | 1 626,67 | 2 360,69 |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Invokana (kanagliflozyna) 100 mg, 30 tabl. | | | | | | |
| Aktualna cena z Obwieszczenia MZ | 170,38 | 178,14 | 116,38 | 54,00 | 1 416,93 | 2 074,38 |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Skróty: CZN – cena zbytu netto, CD – cena detaliczna, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, WLF – wysokość limitu finansowania, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów dla porównania leku Forxiga (dapagliflozyna) w skojarzeniu z terapią standardową z placebo rozumianym jako kontynuacja terapii standardowej u pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ 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.

Analizę przeprowadzono w dożywotnim (40-letnim) horyzoncie czasowym.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie produktu leczniczego Forxiga w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce samego leczenia standardowego jest [REDACTED]. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł [REDACTED] PLN/QALY oraz [REDACTED] PLN/QALY z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się [REDACTED] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (175 926 PLN/QALY).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, [REDACTED].

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną.

Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wyniki analizy podstawowej – dodanie DAPA do standardowego postępowania terapeutycznego jest [REDACTED] od kontynuacji standardowego postępowania (z PLC). W perspektywie NFZ [REDACTED].

[REDACTED]. W perspektywie wspólnej [REDACTED].

Głównymi ograniczeniami analizy są konieczność ekstrapolacji wyników z badania DECLARE na dożywni horyzont czasowy (40-letni) oraz założenie utrzymywania się w czasie efektu terapeutycznego stosowanych terapii.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych dapagliflozyny (Forxiga, AstraZeneca) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 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 \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

Analizowane wskazanie stanowi rozszerzenie względem obecnie refundowanego wskazania dla dapagliflozyny w zakresie leczenia cukrzycy.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), z perspektywy pacjenta oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (2024 r. – 2025 r.).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym założono brak wprowadzenia finansowania dapagliflozyny ze środków publicznych w docelowej populacji chorych, w związku z czym przyjęto, że po nieskuteczności obecnego leczenia, chorzy będą mieli intensyfikowane leczenie bez uwzględnienia nowoczesnych terapii.

Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym założono wprowadzenie finansowania dapagliflozyny ze środków publicznych w docelowej populacji chorych, w związku z czym przyjęto, że po nieskuteczności obecnego leczenia zostanie dodana dapagliflozyna (dodana do dotychczasowego leczenia).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią pacjenci z cukrzycą typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 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.

[Redacted text block]

| Parametr | I rok | II rok | Źródło |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

| Parametr | I rok | II rok | Źródło |
|------------|------------|------------|------------|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

[redacted]

[redacted]

| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

[redacted]

[redacted]

Udziały w rynku i stopniowe wchodzenie pacjentów

[redacted]

[redacted]

[Redacted content]

| [Redacted] | [Redacted] | | [Redacted] | | [Redacted] | | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | | | | | | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | | | | | | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | | | | | | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | | | | | | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | | [Redacted] | | [Redacted] | | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | | [Redacted] | | [Redacted] | | [Redacted] |

[Redacted content]

Leki uwzględnione w terapii standardowej w ramach scenariuszy analizy

Wnioskodawca założył, że w scenariuszu nowym DAPA będzie dodana do wcześniejszego leczenia (z ewentualną redukcją dawek lub pominięciem leków), podczas gdy w przypadku scenariusza istniejącego terapia będzie intensyfikowana poprzez dodanie innych leków.

Dodatkowo wnioskodawca wskazuje, że refundacja leków z grupy inhibitorów DPP-4 (iDPP-4) jako alternatywnej terapii dla pochodnych sulfonilomocznika, nie będzie modyfikować ścieżki terapeutycznej chorych, a wpływ na budżet płatnika związany z refundacją iDPP-4 został odzwierciedlony przez przyjęcie uśrednionego kosztu związanego ze stosowaniem pochodnych sulfonilomocznika lub leków z grupy iDPP-4.

W poniższej tabeli zestawiono leki terapii standardowej uwzględnione w analizie w ramach scenariusza istniejącego oraz scenariusza nowego.

Tabela 32. Schematy leczenia uwzględnione w ramach scenariusza istniejącego i scenariusza nowego

| Parametr | Schemat leczenia | Scenariusz istniejący | Scenariusz nowy | Źródło |
|----------|-------------------------------------|---------------------------------------|-----------------|--------------------|
| | Metformina (MET) (85% pacjentów) | MET + sulfonilomocznik (SU), (iDPP-4) | MET+DAPA | Dane z raportu NFZ |

| Parametr | Schemat leczenia | Scenariusz istniejący | Scenariusz nowy | Źródło |
|--|---|-----------------------|---|----------------------------------|
| Nieskuteczność po najmniej 1 leku przeciwcukrzycowym (OAD) | SU (15% pacjentów) | SU | DAPA | dot. cukrzycy z 2019 r. |
| Nieskuteczność po 2 lekach przeciwcukrzycowych (OADs) | MET+SU(iDPP-4)-chorzy, którzy następnie dostaną INS: [redacted] | MET+SU(iDPP-4)+INS | MET+SU(iDPP-4)+DAPA | [redacted] |
| | MET+SU(iDPP-4)-chorzy wstrzymujący się od włączenia INS: [redacted] | MET+SU(iDPP-4) | MET+DAPA (0%**) | [redacted] |
| Nieskuteczność po insulinie | MET+INS: 75,8% | MET+INS | MET+INS zmniejszona dawka+DAPA | Dane z raportu NFZ dot. cukrzycy |
| | MET+SU(iDPP-4)+INS: 24,2% | MET+SU(iDPP-4)+INS | MET+SU(iDPP-4)+INS zmniejszona dawka+DAPA | |

* odsetek chorych, u których do OADs (dla HbA1c między 7 a 8%) dodawana jest INS ([redacted]);

** wnioskodawca założył, że odsetek chorych (z chorych, u których nie byłaby dodawana INS), u których po dodaniu DAPA będzie można zrezygnować z SU wyniesie 0% (założenie konserwatywne)

Skróty: DAPA – dapagliflozyna, iDPP-4 – inh bitor dipeptydylopeptydazy 4, INS – insulina, MET – metformina, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, OADs - doustne leki przeciwcukrzycowe/ hipogl kemizujące (ang. oral antidiabetic drugs), SGLT-2 – kotransporter glukozy-sodowy 2 (ang. sodium-glucose linked transporter 2), SU – sufonylomocznik

Koszty

W analizie kosztów uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty nabycia i podania substancji czynnych i monitorowania glikemii (paski diagnostyczne, igły i nakłuwacze) oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych. W analizie pominięto koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, z uwagi na porównywalny profil bezpieczeństwa.

- Koszty dapagliflozyny

Tabela 33. Koszt 1 opakowania leku Forxiga z perspektywy NFZ i perspektywy pacjenta

| Produkt leczniczy | CZN [PLN] | UCZ [PLN] | CHB [PLN] | CD [PLN] | WLF [PLN] | WDŚ [PLN] | Koszt dla NFZ |
|--|------------|------------|------------|------------|------------|------------|---------------|
| Forxiga 10 mg, 30 tabl. EAN 5909990975884 | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

Skróty: CD – cena detaliczna, CHB – cena hurtowa brutto, CZN – cena zbytu netto, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, UCZ – urzędowa cena zbytu, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, WLF – wysokość limitu finansowania

Ww. ceny 1 opakowanie leku Forxiga [redacted] z obwieszczenia MZ z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r.

Dawkowanie DAPA przyjęto na poziomie 10 mg/ dobę zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Forxiga oraz zdefiniowaną dawką dobową według Światowej Organizacji Zdrowia.

- Koszty standardowej terapii

Dawki leków przyjęto zgodnie ze zdefiniowanymi dawkami dobowymi według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Ponadto, na podstawie wyników randomizowanego badania Wilding 2014 wnioskodawca w scenariuszu nowym przyjął założenie, iż w grupie przyjmujących DAPA 10 mg + INS w porównaniu do chorych leczonych PLA+INS nastąpi zmniejszenie dawki INS średnio o 11,2 jednostek INS.

Koszty substancji zostały uwzględnione w oparciu o ceny rzeczywiste zgodnie z danymi sprzedażowymi sprawozdanymi przez NFZ za I kwartał 2023 r.

W poniższej tabeli zestawiono dawkowanie oraz koszty jednostkowe leków uwzględnionych w ramach terapii standardowej.

Tabela 34. Dawkowanie oraz koszty jednostkowe leków składających się na terapię standardową

| Lek | DDD [jednostka] | Koszty jednostkowe dla NFZ [PLN/jednostkę] | Koszty jednostkowe z perspektywy wspólnej [PLN/jednostkę] |
|--|-----------------|--|---|
| metformina | 2000 [mg] | 0,0002 [PLN/mg] | 0,0003 [PLN/mg] |
| Insulina | 40 (-11,2*) [U] | 0,07 [PLN/U] | 0,08 [PLN/U] |
| Pochodne SU [^] | | 0,27 [PLN/DDD] | 0,44 [PLN/DDD] |
| Gliklazyd | 60 [mg] | 0,006 [PLN/mg] | 0,010 [PLN/mg] |
| glimepiryd | 2 [mg] | 0,11 [PLN/mg] | 0,15 [PLN/mg] |
| Glipizyd | 10 [mg] | 0,04 [PLN/mg] | 0,08 [PLN/mg] |
| iDPP-4 | | 0,01 [PLN/mg] | 0,02 [PLN/mg] |
| sitagliptyna | 100 [mg] | | |
| sitagliptyna+metformina | 100 [mg] | | |
| wildagliptyna | 100 [mg] | 0,01 [PLN/mg] | 0,02 [PLN/mg] |
| wildagliptyna+metformina (preparaty złożone) | 100 [mg] | | |
| SU oraz iDPP-4 (do leczenia skojarzonego) - średnia ważona ^{^^} | - | 0,29 [PLN/DDD] | 0,49 [PLN/DDD] |

* zmniejszenie dawki w scenariuszu nowym w grupie chorych leczonych wcześniej INS, przyjęte zgodnie z badaniem Wilding 2014;

[^] koszt średni ważony preparatów SU przy uwzględnieniu ich udziału w rynku wg danych sprzedażowych NFZ (gl klazyd 47,9%, glimepiryd 52,0%, glipizyd 0,1%)

^{^^} koszt średni ważony preparatów SU i iDPP-4 przy uwzględnieniu ich udziału w rynku wg danych sprzedażowych NFZ (gl klazyd 46,4%, glimepiryd 50,4%, glipizyd 0,1%, iDPP-4 3,0%)

Skróty: DDD – zdefiniowana dawka dobową (ang. defined daily dose), iDPP-4 – inhibitor dipeptydylopeptydazy 4, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, SU – suflonylomocznik

Wnioskodawca dodatkowo przedstawił koszty roczne zastosowania leków w ramach terapii standardowej w AWB na str. 45.

- Pozostałe koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono również koszty podania leków oraz koszty monitorowania. Opis założeń kosztowych w analizie wpływu na budżet jest zgodny z analizą ekonomiczną, z tego względu szczegółowy opis ww. kategorii kosztów zawarto w rozdz. 5.1.2 niniejszej AWA.

- Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Wnioskodawca wskazuje, że w ramach badania DECLARE–TIMI 58 włączonego do AKL wykazano przewagę dapagliflozyny w kontekście zmniejszenia liczby zgonów sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz zmniejszenia liczby powikłań nerkowych cukrzycy (szczegółowe dane dotyczące badania DECLARE-TMI 58 opisano w AWB wnioskodawcy na str. 49-51.

W związku z powyższym wnioskodawca w ramach AWB uwzględnił koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych na 1000 pacjentolat w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ (wg Zarządzenia 58/2023/DSOZ) oraz Statystyki JGP (za 2020 rok). Przyjęte koszty są zgodne z przyjętymi w AE. Średni koszt z perspektywy NFZ przyjęto na poziomie 439,11 PLN dla DAPA oraz 500,65 PLN dla placebo, natomiast z perspektywy wspólnej przyjęto na poziomie 440,73 PLN dla DAPA oraz 502,42 PLN dla placebo.

Wnioskodawca ponadto oszacował roczne koszty poszczególnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w ramach AWB na str. 53.

Grupa limitowa i poziom odpłatności

Inne

W analizie założono, że nie będzie możliwości przerwania terapii DAPA.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

| Populacja | I rok (min. – maks.) | II rok (min. – maks.) |
|--|-------------------------|--------------------------|
| Pacjenci, u których analizowana technologia może być zastosowana | 1,684 mln – 2,019 mln | 1,742 mln - 2,028 mln |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | 98 645 | |
| Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym | | |

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują na

. Szczegółowe oszacowania zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

| Kategorie kosztów | Perspektywa NFZ [mln PLN] | | Perspektywa wspólna [mln PLN] | |
|------------------------------|---------------------------|--------|-------------------------------|--------|
| | I rok | II rok | I rok | II rok |
| Scenariusz istniejący | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku | | | | |
| Koszty zdarzeń | | | | |
| Koszty sumaryczne | | | | |
| Scenariusz nowy | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku | | | | |
| Koszty zdarzeń* | | | | |
| Koszty sumaryczne | | | | |
| Koszty inkrementalne | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku | | | | |
| Koszty zdarzeń* | | | | |
| Koszty sumaryczne | | | | |


*koszty zdarzeń obejmuje koszt pozostałych leków, koszt podania INS, koszt monitorowania i koszt zdarzeń sercowo-naczyniowych

Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|-------------------------------|--|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione? | ? | Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie |

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|---|
| | | Należy w tym miejscu zaznaczyć, iż z uwagi na złożoność wskazania refundacyjnego, oszacowanie populacji docelowej wymagało zastosowania szeregu założeń opartych o różne źródła, co stanowi ograniczenie analizy i skutkuje niepewnością związaną z wielkością oszacowanej populacji pacjentów. |
| Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego? | TAK | W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, zakładając rozpoczęcie refundacji od 2024 roku. |
| Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku? | TAK | - |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione? | ? |  Szczegółowy komentarz Agencji w tym zakresie przedstawiono w rozdziale 3.6 niniejszej AWA. |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej? | TAK/? | Wnioskodawca jako technologię opcjonalną dla produktu Forxiga w skojarzeniu z terapią standardową przyjął terapię standardową / placebo. Szczegóły argumentacji wnioskodawcy oraz komentarz Agencji w tym zakresie przedstawiono w rozdziale 3.6 niniejszej AWA. |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ? | ? | Produkt leczniczy Forxiga nie jest aktualnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu, na podstawie dostępnych danych oraz z uwagi na złożoność wnioskowanego wskazania nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii. |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku? | TAK/? | Zadeklarowana roczna wielkość dostaw przedstawiona we wniosku refundacyjnym pokrywa prognozowane zapotrzebowanie dla wariantu podstawowego, nie pokrywa jednak zapotrzebowania dla wariantu maksymalnego. |
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji? | TAK | Komentarz do przyjętego poziomu odpłatności znajduje się w rozdziale 3.1.2 AWA. |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione? | TAK | Komentarz do uzasadnienia dla włączenia leków do istniejących grup limitowych dla technologii wnioskowanych znajduje się w rozdziale 3.1.2.2 AWA. |
| Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań? | TAK | Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała m.in. analizę scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem alternatywnych wartości liczebności populacji, a także deterministyczną analizę wrażliwości. |

Skróty: AWA – Analiza Weryfikacyjna Agencji, DAPA – dapagliflozyna, HTA – ocena technologii medycznych, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, SGLT-2 – kotransporter glukozy-sodowy 2 (ang. sodium-glucose linked transporter 2),

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (BIA Wnioskodawcy, rozdz. 10)

- W analizie przyjęto konserwatywne założenie o braku możliwości przerywania terapii przez chorych w analizowanym horyzoncie czasowym oraz stopniowe rozpoczynanie (co miesiąc, zaczynając od stycznia 2024 r.).
- Zgodnie z wynikami Analizy klinicznej dapagliflozyna charakteryzowała się zbliżonym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do braku dodania leczenia dapagliflozyną, w związku z czym w analizie pominięto koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. W analizie nie uwzględniono również kosztów związanych

z BMI (głównie związane z leczeniem powikłań i chorób będących konsekwencją otyłości) - założenie konserwatywne uwzględniające brak specyficznych danych polskich.

- W analizie nie została uwzględniona redukcja kosztów pośrednich dzięki zastosowaniu dapagliflozyny, ze względu na brak wiarygodnych danych dotyczących kosztów utraconej produktywności związanych bezpośrednio z cukrzycą oraz jej odległymi powikłaniami. Dodatkowo, brak spójnej metodyki dotyczącej szacowania tej kategorii kosztów organiczna możliwość ich jednoznacznego oszacowania wnioskuje. W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich, co jest założeniem konserwatywnym i oznacza, że całkowite koszty leczenia chorych z cukrzycą typu 2 są niedoszacowane. Tym bardziej, że nowoczesne leki, w tym dapagliflozyna, pozwalają przedłużyć okres leczenia doustnego, zwiększając szanse pacjenta na normalne funkcjonowanie w pracy i życiu codziennym, co jest niezmiernie istotne w kontekście doniesień, zgodnie z którymi 45% kosztów cukrzycy stanowią koszty pośrednie

Komentarz analityków Agencji:

- W celu oszacowania populacji docelowej wnioskodawca posłużył się danymi, ze źródeł, które z uwagi na odległą datę odcięcia danych mogą nie odpowiadać rzeczywistej praktyce klinicznej (m.in. [redacted]). Powyższe może wpływać na niepewność związaną z oszacowaniem wielkości populacji docelowej. Niemniej należy wskazać, iż wielkość populacji docelowej oraz poszczególne odsetki wykorzystane do oszacowań populacji docelowej były testowane w ramach analizy wrażliwości.

W ramach oszacowań wpływu na budżet wnioskodawca na etapie oszacowań populacji docelowej [redacted]

- Wnioskodawca założył, iż wysycenie rynku inhibitorami SGLT2 w populacji pacjentów zgodnych z wnioskiem refundacyjnym w I i II roku refundacji wyniesie odpowiednio [redacted]. W trakcie procedowania wniosku dla leku Forxiga w analizowanym wskazaniu do Agencji wpłynęły wnioski dla dwóch innych flozyn:

Z uwagi na powyższe, zdaniem analityków Agencji założenia wnioskodawcy dotyczące [redacted]. Co więcej, biorąc pod uwagę, iż ww. flozyny podlegają obecnie ocenie w Agencji stanowią dla DAPA potencjalny komparator, w przypadku Jardiance [redacted]

Kolejnym ograniczeniem analizy jest niepewność związana z założeniem wnioskodawcy obejmującym [redacted]. Należy zaznaczyć, iż lek Forxiga jest lekiem szeroko stosowanym w praktyce klinicznej o znanym profilu skuteczności i bezpieczeństwa, z tego względu [redacted]

•

Szczegóły zawarto w rozdz. 0 niniejszej AWA.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała:

- alternatywne wartości wyjściowe liczebności populacji docelowej (przyjęte w scenariuszach min-max);
- alternatywne odsetki chorych z niewystarczająco kontrolowaną glikemią;
- alternatywne odsetki chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym;
- alternatywny odsetek chorych leczonych iDDP-4 zamiast SU;
- alternatywne koszty leczenia zdarzeń;
- zmianę podstawy limitu;

- scenariusz zakładający, włączenie leku na listę leków dostępnych bezpłatnie w populacji pacjentów 65 lat i starszych;
- scenariusz zakładający brak kosztów zakupu leków w ramach terapii standardowej (wpływ DAPA jako terapii add-on).

Wnioskodawca przeprowadził oszacowania zarówno z perspektywy wspólnej, jak i z perspektywy płatnika.

Wariant analizy zakładający niższą wyjściową liczbę populacji docelowej w porównaniu z wariantem podstawowym (wariant minimalny) skutkuje

Z kolei wariant analizy zakładający wyższą wyjściową liczbę populacji docelowej (wariant maksymalny) skutkuje

Szczegółowe wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38 Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej

| Kategoria kosztów [mln PLN] | | Wydatki inkrementalne | | | | | | | |
|--|-------|---------------------------|----------|--------|----------|-------------------------------|----------|--------|----------|
| | | Perspektywa NFZ [mln PLN] | | | | Perspektywa wspólna [mln PLN] | | | |
| | | I rok | % zmiany | II rok | % zmiany | I rok | % zmiany | II rok | % zmiany |
| Analiza podstawowa | | | | | | | | | |
| Scenariusz minimalny | | | | | | | | | |
| Scenariusz maksymalny | | | | | | | | | |
| odsetek chorych z niewystarczająco kontrolowaną glikemią | 7,7% | | | | | | | | |
| | 10,3% | | | | | | | | |
| | 41,0% | | | | | | | | |

| Kategoria kosztów [mln PLN] | | Wydatki inkrementalne | | | | | | | |
|--|-------------|---------------------------|----------|--------|----------|-------------------------------|----------|--------|----------|
| | | Perspektywa NFZ [mln PLN] | | | | Perspektywa wspólna [mln PLN] | | | |
| | | I rok | % zmiany | II rok | % zmiany | I rok | % zmiany | II rok | % zmiany |
| odsetek chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym | 63,5% | | | | | | | | |
| odsetek chorych leczonych iDDP-4 zamiast SU | 25% | | | | | | | | |
| koszty leczenia zdarzeń | minimalne | | | | | | | | |
| | maksymalne | | | | | | | | |
| Zmiana podstawy limitu na empagliflozynę | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| włączenie leku na listę leków dostępnych bezpłatnie w populacji pacjentów 65 lat i starszych | 10% udziału | | | | | | | | |
| | 20% udziału | | | | | | | | |
| Braku kosztów zakupu leków w ramach terapii standardowej (wpływ DAPA jako terapii add-on) | | | | | | | | | |

Skróty: DAPA – dapagliflozyna, INS – insulina, iDDP-4 – inh bitor dipeptydylopeptydazy 4, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, OADs - doustne leki przeciwcukrzycowe/ hipoglikemizujące (ang. oral antidiabetic drugs), SU – sulfonylomocznik

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych wykazała, że istnieje niepewność związana z oszacowaną przez wnioskodawcę wielkością populacji (m.in. z uwagi na niepewności przyjętych założeń takich jak [redacted] – szczegółowy opis zawarto w 0 niniejszej AWA). Niemniej z uwagi na brak wiarygodnych danych w tym opinii ekspertów, jak również danych NFZ w zakresie wielkości populacji dla tak złożonego wskazania, analitycy Agencji odstąpili od oszacowań własnych w tym zakresie.

Tabela 39. Koszty 1 opakowania leku Forxiga [redacted]

| Produkt leczniczy Forxiga | CZN [PLN] | UCZ [PLN] | CHB [PLN] | CD [PLN] | WLF [PLN] | WDŚ [PLN] | Koszt dla NFZ |
|---------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|---------------|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

| Produkt leczniczy Forxiga | CZN [PLN] | UCZ [PLN] | CHB [PLN] | CD [PLN] | WLF [PLN] | WDŚ [PLN] | Koszt dla NFZ |
|---------------------------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|---------------|
| | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet

| Kategorie kosztów | Perspektywa NFZ | | Perspektywa wspólna | |
|-------------------------------------|-----------------|--------|---------------------|--------|
| | I rok | II rok | I rok | II rok |
| | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku [mln PLN] | | | | |
| Koszty zdarzeń* [mln PLN] | | | | |
| Koszty sumaryczne [mln PLN] | | | | |
| | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku [mln PLN] | | | | |
| Koszty zdarzeń* [mln PLN] | | | | |
| Koszty sumaryczne [mln PLN] | | | | |

*koszty zdarzeń obejmuje koszt pozostałych leków, koszt podania INS, koszt monitorowania i koszt zdarzeń sercowo-naczyniowych

Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia,

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych dapagliflozyny (Forxiga, AstraZeneca) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 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 \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

Analizowane wskazanie jest rozszerzeniem względem wskazania obecnie refundowanego dla dapagliflozyny w zakresie leczenia cukrzycy. Należy w tym miejscu zaznaczyć, iż lek Forxiga był już oceniany w analizowanym

wskazaniu w 2020 r.¹⁷, a założenia niniejszej analizy są tożsame z założeniami prezentowanymi w raporcie HTA dla dapagliflozyny z 2020 r.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy populacja docelowa wyniesie [redacted]. Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Forxiga będzie wiązało się z [redacted]

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest niepewność związana z wielkością oszacowanej populacji docelowej. Z uwagi na złożoność wskazania refundacyjnego, w celu oszacowania wielkości populacji docelowej niezbędnym było zastosowanie szeregu założeń, które zostały oparte o różne źródła, co wpływa na wiarygodność przeprowadzonych oszacowań. Ponadto zastosowane źródła (m.in. [redacted]), z uwagi na odległą datę publikacji, mogą nie odpowiadać rzeczywistej praktyce klinicznej.

Kolejnym ograniczeniem analizy jest niepewność związana z założeniem wnioskodawcy obejmującym [redacted]. Należy zaznaczyć, iż lek Forxiga jest lekiem szeroko stosowanym w praktyce klinicznej o znanym profilu skuteczności i bezpieczeństwa, z tego względu [redacted]

¹⁷ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6659-68-2020-zlc> (data dostępu 18.10.2023 r.)

7. Analiza racjonalizacyjna

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, zakładające *możliwość obniżenia limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji czynnych:*

[Redacted text block containing multiple lines of yellowed-out content]

(AR wnioskodawcy, rozdz. 3).

W analizie założono, że odpowiednik będzie miał cenę niższą o 25% od leków referencyjnych. Zastosowanie takiego rozwiązania pozwoli na wygenerowanie oszczędności na poziomie [Redacted text]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu Forxiga w analizowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16.10.2023 r. W ramach wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe: *Forxiga, dapagliflozin*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 22 rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania produktu leczniczego Forxiga w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów: 16 pozytywnych (w tym rekomendacja CADTH 2015 była rekomendacją warunkową) i 4 negatywne. AWMSG odstąpiła od oceny z uwagi na ocenę NICE.

Rekomendacje pozytywne dotyczyły stosowania dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2:

- w monoterapii, gdy metformina jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana, oraz kiedy sama dieta i ćwiczenia nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii (NICE 2016a: zamiast DPP4 lub w przypadku, gdy nie można zastosować SU lub pioglitazonu oraz NCPE 2015 i G-BA 2019);
- w terapii podwójnej w połączeniu z metforminą (PBAC 2013 w trzeciej linii leczenia; CADTH 2015, ZIN 2013, ZIN 2022, NICE 2016c i SMC 2012: gdy SU jest przeciwwskazany lub występuje znaczne ryzyko hipoglikemii; HAS 2014, HAS 2015; HAS 2020 i CADTH 2015: w drugiej linii leczenia);
- w terapii podwójnej z sulfonilomocznikiem (ZIN 2014: zamiast insuliny; PBAC 2013: w trzeciej linii leczenia; HAS 2014; HAS 2020: w drugiej linii leczenia);
- w terapii potrójnej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (CADTH 2015: w drugiej linii leczenia, HAS 2015, HAS 2020; NICE 2016, SMC 2014, PBAC 2015, ZIN 2014: zamiast insuliny; ZIN 2022);
- w terapii potrójnej z metforminą i insuliną (HAS 2014, HAS 2020, CADTH 2015);
- w terapii potrójnej z inhibitorem DPP4 i metforminą (PBAC 2017);
- w skojarzeniu z insuliną, gdy insulina z dietą i ćwiczeniami nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii (SMC 2014, PBAC 2014, CADTH 2015: przy nietolerancji metforminy);
- w skojarzeniu z insuliną z innymi lekami przeciwcukrzycowymi lub bez nich (NICE 2016c);
- w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną, gdy wraz z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii (NCPE 2015, G-BA 2019);
- u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (PHARMAC 2019).

Rekomendacja CADTH 2014 jest rekomendacją warunkową: koszt leczenia dapagliflozyną nie powinien przekraczać najtańszego kosztu leczenia inhibitorami SGLT-2 i inhibitorami DPP-4.

Rekomendacje negatywne dotyczyły stosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2:

- w monoterapii (HAS 2014, HAS 2020);
- w terapii podwójnej w skojarzeniu z insuliną (HAS 2014, HAS 2020);
- w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i gliptyną (HAS 2015);
- w terapii potrójnej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (CADTH 2016).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 41. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Forxiga

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|--------------------------------|--|---|
| NICE 2016 (Wielka Brytania) | Cukrzyca typu 2 | TA418 (NICE 2016) Rekomendacja pozytywna Dapagliflozyna w terapii potrójnej jest zalecana jako opcja leczenia cukrzycy typu 2 u dorosłych, tylko w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomoczn ka. |
| | Cukrzyca typu 2 u dorosłych, u których metformina jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana, oraz kiedy sama dieta i ćwiczenia nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii | TA390 (NICE 2016a) Rekomendacja pozytywna Kanagliflozyna, dapagliflozyna i empagliflozyna w monoterapii są zalecane jako opcje leczenia cukrzycy typu 2 u dorosłych, u których metformina jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana, oraz kiedy sama dieta i ćwiczenia nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii, tylko jeśli: <ul style="list-style-type: none"> w innym przypadku zalecono by inhibitor dipeptydylopeptydazy-4 (DPP - 4) oraz sulfonilomocznik lub pioglitazon nie są odpowiednie. |
| | Cukrzyca typu 2 u dorosłych, u których nie można zastosować sulfonilomoczn ka, z ryzykiem hipoglikemii | TA288 (NICE 2016c) Rekomendacja pozytywna Dapagliflozyna w terapii podwójnej w połączeniu z metforminą jest zalecana jako opcja leczenia cukrzycy typu 2, tylko jeśli: <ul style="list-style-type: none"> sulfonilomocznik jest przeciwwskazany lub nie jest tolerowany lub dana osoba jest narażona na znaczne ryzyko hipoglikemii lub jej konsekwencji. Dapagliflozyna w skojarzeniu z insuliną z innymi lekami przeciwcukrzycowymi lub bez nich jest zalecana jako opcja w leczeniu cukrzycy typu 2. |
| NCPE 2015 (Irlandia) | Cukrzyca typu 2 u dorosłych, u których metformina jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana, oraz kiedy sama dieta i ćwiczenia nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii / u pacjentów leczonych innymi lekami przeciwcukrzycowymi, w tym insuliną, gdy wraz z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii. | NCPE 2015 Rekomendacja pozytywna HSE zatwierdziło refundację po poufnych negocjacjach cenowych. Dapagliflozyna (Forxiga) jest wskazana u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii: <ul style="list-style-type: none"> w monoterapii, gdy sama dieta i ćwiczenia nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest uważane za nieodpowiednie z powodu nietolerancji. jako terapia dodana w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną, gdy wraz z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii. |
| SMC 2012/2014 (Szkocja) | Cukrzyca typu 2 u dorosłych, u których inne produkty lecznicze (w tym insulina) wraz z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii. | Rekomendacja pozytywna (SMC grudzień 2012) Dapagliflozyna (5 mg i 10 mg, tabletki powlekane, Forxiga) jest zalecana do ograniczonego zastosowania u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii jako terapia dodana w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną, które wraz z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii. Ograniczenie SMC: dapagliflozyna jest ograniczona do stosowania jako podwójna terapia w połączeniu z metforminą , gdy sama metformina z dietą i ćwiczeniami nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, a pochodna sulfonilomocznika jest nieodpowiednia. Zgłoszenia podmiotów odpowiedzialnych dotyczyły wyłącznie stosowania dapagliflozyny w terapii podwójnej w skojarzeniu z metforminą lub insuliną, stąd nie można zalecić stosowania dapagliflozyny w monoterapii. Rekomendacja pozytywna (SMC luty 2014) Dapagliflozyna (5 mg i 10 mg, tabletki powlekane, Forxiga) jest zalecana do stosowania u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną, gdy wraz z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii. Ograniczenie SMC: w skojarzeniu z insuliną, gdy insulina z dietą i ćwiczeniami nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii. |

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|--------------------------------------|--|---|
| | | <p>Rekomendacja pozytywna (SMC czerwiec 2014)</p> <p>Dapagliflozyna (5 mg i 10 mg, tabletki powlekane, Forxiga) jest zalecana: u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii jako terapia dodana do leczenia skojarzonego z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną, gdy wraz z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.</p> <p>Ograniczenie SMC: w potrójnej terapii w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika, jako alternatywa dla inhbitora dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4).</p> |
| PHARMAC 2019 (Nowa Zelandia) | Cukrzyca typu 2 u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym | <p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>PTAC rekomenduje stosowanie dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (w oparciu o wyniki badania DECLARE-TIMI 58).</p> |
| PBAC 2013/2015 (Australia) | Cukrzyca typu 2 | <p>Lipiec 2013 Rekomendacja pozytywna</p> <p>W leczeniu cukrzycy typu 2 dapagliflozyna w skojarzeniu z metforminą lub sulfonylomocznikiem w trzeciej linii leczenia, na podstawie analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z sitagliptyną. PBAC uznał, że dapagliflozyna nie jest gorsza pod względem skuteczności i bezpieczeństwa od kanagliflozyny, ale zaobserwowano różnice odnośnie do zdarzeń niepożądanych.</p> |
| | | <p>Listopad 2014 Rekomendacja pozytywna</p> <p>W leczeniu cukrzycy typu 2 dapagliflozyna w skojarzeniu z insuliną, na podstawie wyników analizy minimalizacji kosztów.</p> |
| | | <p>Marzec 2015 Rekomendacja pozytywna</p> <p>W leczeniu cukrzycy typu 2 dapagliflozyna w skojarzeniu z metforminą i sulfonylomocznikiem.</p> <p>Dapagliflozyna stosowana w skojarzeniu z metforminą i sulfonylomocznikiem nie jest gorsza od insuliny w połączeniu z metforminą i sulfonylomocznikiem.</p> |
| | | <p>Listopad 2017 Rekomendacja pozytywna</p> <p>Leczenie cukrzycy typu 2 dapagliflozyna w potrójnej terapii z inhibitorem DPP4 + metforminą w oparciu o analizę minimalizacji kosztów empagliflozyny z linagliptyną.</p> |
| ZIN 2013/2014/2022 (Holandia) | Cukrzyca typu 2 | <p>Sierpień 2013 Rekomendacja pozytywna</p> <p>ZN rekomenduje stosowanie preparatu Forxiga w leczeniu cukrzycy typu 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • w terapii podwójnej w skojarzeniu z metforminą u chorych, którzy nie mogą być leczeni sulfonylomocznikiem z metforminą z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji sulfonylomocznika |
| | | <p>Czerwiec 2014 Rekomendacja pozytywna</p> <p>ZN rekomenduje stosowanie preparatu Forxiga w leczeniu cukrzycy typu 2 (w ramach aneksu 2, tj. przy braku dodatkowego wpływu na budżet):</p> <ul style="list-style-type: none"> • w terapii podwójnej w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika, • w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika. <p>Ocena wartości terapeutycznej</p> <p>Jeżeli nie można podać insuliny, dapagliflozyna w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, dodana do pochodnej sulfonylomocznika w podwójnym skojarzeniu lub dodana do metforminy i pochodnej sulfonylomocznika w potrójnym skojarzeniu, ma taką samą wartość terapeutyczną jak sitagliptyna (DPP4 inh bitor) lub pioglitazon</p> |
| | | <p>Marzec 2022</p> <p>Rekomendacja pozytywna u pacjentów z cukrzycą typu 2, których nie można leczyć skojarzeniem metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, nieprzyjmujących insuliny.</p> <p>Lek ten stosuje się w leczeniu podwójnym lub potrójnym w skojarzeniu z metforminą i/lub pochodną sulfonylomocznika.</p> |

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|--|--|--|
| <p style="text-align: center;">HAS 2014/2015/2020 (Francja)</p> | <p style="text-align: center;">Cukrzyca typu 2</p> | <p>Kwiecień 2014 Rekomendacja pozytywna HAS rekomenduje stosowanie preparatu Forxiga 10 mg w leczeniu cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w terapii podwójnej w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika, • w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i insuliną. |
| | | <p>Kwiecień 2014 Rekomendacja negatywna HAS nie rekomenduje preparatu Forxiga 10 mg w leczeniu cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, • w terapii podwójnej w skojarzeniu z insuliną. <p>HAS uważa, że rzeczywista korzyść ze stosowania leku Forxiga jest:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) niewystarczająca w monoterapii b) niewystarczająca w monoterapii jako terapia dodana do insuliny c) umiarkowana w terapii podwójnej w skojarzeniu z metforminą lub sulfonilomocznikiem / insuliną i metforminą |
| | | <p>Październik 2015 Rekomendacja pozytywna HAS rekomenduje finansowanie preparatu Forxiga w leczeniu cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w terapii podwójnej w skojarzeniu z metforminą, • w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika. |
| | | <p>Październik 2015 Rekomendacja negatywna HAS nie rekomenduje finansowania preparatu Forxiga w leczeniu cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i gliptyną. <p>Korzyść kliniczna ze stosowania leku jest umiarkowana (w terapii podwójnej w skojarzeniu z metforminą i potrójnej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) i niewystarczająca w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i gliptyną.</p> |
| | | <p>Listopad 2020 HAS rekomenduje finansowanie preparatu Forxiga u osób dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2, niedostatecznie kontrolowanej przez metforminę lub pochodną sulfonilomocznika w monoterapii, jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w terapii podwójnej w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika, • w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika lub w skojarzeniu z metforminą i insuliną. <p>HAS nie rekomenduje finansowania preparatu Forxiga w leczeniu cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, • w terapii podwójnej w skojarzeniu z insuliną. |
| <p style="text-align: center;">G-BA 2019 (Niemcy)</p> | <p style="text-align: center;">Cukrzyca typu 2</p> | <p>19 grudnia 2019 Rekomendacja pozytywna Dapagliflozyna u dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 w dodaniu do diety i ćwiczeń fizycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w monoterapii, jeżeli stosowanie MET jest niewłaściwe z powodu nietolerancji MET; - w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2. <p>Wykazanie korzyści lub nie w poszczególnych grupach wg G-BA:</p> <p>a) u dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 w dodaniu do diety i ćwiczeń fizycznych i u których stosowanie metforminy nie jest odpowiednie z powodu nietolerancji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) u pacjentów bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego => dapagliflozyna w monoterapii vs sulfonilomocznik: dodatkowa korzyść nie została udowodniona; 2) u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy otrzymują leki z tego powodu => dapagliflozyna w monoterapii vs sulfonilomocznik: dodatkowa korzyść nie została udowodniona; <p>b) u dorosłych z cukrzycą typu 2, u których dieta, ćwiczenia fizyczne i leczenie innym lekiem obniżającym stężenie glukozy we krwi (oprócz insuliny) nie powoduje wystarczającej kontroli poziomu glukozy we krwi:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) u pacjentów bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego => dapagliflozyna + inne leki przeciwcukrzycowe vs metformina + sulfonilomocznik lub metformina + empagliflozyna: dodatkowa korzyść nie została udowodniona; |

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|--|---|---|
| | | <p>2) u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy otrzymują leki z tego powodu => dapagliflozyna + inne leki przeciwcukrzycowe vs metformina + sulfonilomoczn k lub metformina + empagliflozyna, lub metformina + liraglutyd: wskazuje na niewielką dodatkową korzyść;</p> <p>c) u dorosłych z cukrzycą typu 2, u których dieta i ćwiczenia fizyczne oraz leczenie co najmniej dwoma produktami leczniczymi obniżającymi poziom glukozy we krwi (innymi niż insulina) nie powodują wystarczającej kontroli poziomu glukozy we krwi:</p> <p>1) u pacjentów bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego => dapagliflozyna + inne leki przeciwcukrzycowe vs insulina ludzka + metformina lub insulina ludzka (tylko wtedy, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe lub przeciwwskazane, lub nie jest wystarczająco skuteczne z powodu zaawansowanej cukrzycy typu 2): dodatkowa korzyść nie została udowodniona;</p> <p>2) u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy otrzymują leki z tego powodu => dapagliflozyna + inne leki przeciwcukrzycowe vs insulina ludzka + meformina lub insulina ludzka + empagliflozyna, lub insulina ludzka + liraglutyd, lub insulina ludzka tylko wtedy, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe lub przeciwwskazane, lub nie jest wystarczająco skuteczne z powodu zaawansowanej cukrzycy typu 2): wskazuje na niewielką dodatkową korzyść;</p> <p>d) u dorosłych z cukrzycą typu 2, u których dieta i ćwiczenia fizyczne oraz insulinoterapia (± inny lek obniżający poziom glukozy we krwi) nie powodują wystarczającej kontroli poziomu glukozy we krwi:</p> <p>1) u pacjentów bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego => dapagliflozyna + inne leki przeciwcukrzycowe vs optymalizacja insuliny ludzkiej (ewentualnie + metformina): dodatkowa korzyść nie została udowodniona;</p> <p>2) u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy otrzymują leki z tego powodu => dapagliflozyna+ inne leki przeciwcukrzycowe vs optymalizacja insuliny ludzkiej (ewentualnie + metformina lub empagliflozyna, lub liraglutyd): wskazuje na niewielką dodatkową korzyść.</p> |
| <p>AWMSG 2012/2015 (Walia)</p> | <p>Cukrzyca typu 2 u dorosłych, u których inne produkty lecznicze (w tym insulina) wraz z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii / przy nietolerancji metforminy</p> | <p>Brak rekomendacji (AWMSG 2012)</p> <p>Dapagliflozyna (5 mg i 10 mg, tabletki powlekane, Forxiga) u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii jako terapia dodana do leczenia skojarzonego z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną, gdy wraz z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.</p> <p>Odstąpiono od oceny ze względu na rekomendację NICE (TA288).</p> <p>Brak rekomendacji (AWMSG 2015)</p> <p>Dapagliflozyna w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii, gdy sama dieta i ćwiczenia fizyczne nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii u pacjentów, u których stosowanie metforminy uważa się za niewłaściwe ze względu na nietolerancję.</p> <p>Ocena zastąpiona rekomendacją NICE (TA390).</p> |
| <p>CADTH 2015/2016 (Kanada)</p> | <p>Cukrzyca typu 2 u dorosłych, u których inne produkty lecznicze (w tym insulina) nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii / przy nietolerancji metforminy/sulfonilomocznika</p> | <p>CADTH listopad 2015 Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>CADTH rekomenduje stosowanie dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii, jeśli kryteria kliniczne i warunki są spełnione dla jednego z następujących czterech scenariuszy:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) dodanie dapagliflozy do metforminy u pacjentów,; <ul style="list-style-type: none"> • którzy mają niewystarczającą kontrolę glikemii za pomocą metforminy; • którzy mają przeciwwskazania lub nietolerancję sulfonilomocznika; • dla których insulina nie jest opcją leczenia; 2) dodanie dapagliflozyny do sulfonilomocznika u pacjentów,; <ul style="list-style-type: none"> • którzy mają niewystarczającą kontrolę glikemii za pomocą sulfonilomocznika; • którzy mają przeciwwskazania lub nietolerancję metforminy; • dla których insulina nie jest opcją leczenia; 3) dodanie dapagliflozyny do insuliny w połączeniu z metforminą u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii na insulinie z metforminą. 4) dodanie dapagliflozyny do insuliny bez metforminy u pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> • którzy mają niewystarczającą kontrolę glikemii za pomocą insuliny; • którzy mają przeciwwskazania lub nietolerancję metforminy. <p>Warunek: koszt leczenia dapagliflozyną nie powinien przekraczać najtańszego kosztu leczenia inhibitorami SGLT-2 i inhibitorami DPP-4.</p> |

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|------------------|-----------|--|
| | | <p>CADTH kwiecień 2016 Rekomendacja negatywna</p> <p>CADTH nie zaleca refundacji dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika</p> <p>CDEC uznała, że pojedyncze badanie RCT przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2, u których nie zapewniono wystarczającej kontroli glikemii za pomocą metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (N = 218), ma istotne ograniczenia. Należą do nich mała wielkość próby, biorąc pod uwagę wysoką częstość występowania cukrzycy typu 2, znaczące różnice w zakresie wyjściowych charakterystyk oraz brak dawki 5 mg raz na dobę w grupie leczonej dapagliflozyną (tj. dawki początkowej zalecanej przez Health Canada).</p> <p>Ze względu na te ograniczenia CDEC uznała, że szacowana korzyść kliniczna leczenia dapagliflozyną w tej populacji pacjentów jest niepewna.</p> |

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 23.08.2023 r., znak PLR.4500.1503.2023.3.EBI (data wpływu do AOTMiT 23.08.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Forxiga (dapagliflozinum), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05909990975884

w kategorii: w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym: cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ 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 odniesieniu do leczenia cukrzycy typu 2, wnioskowane wskazanie stanowi rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego dla obecnie finansowanej prezentacji leku Forxig (tj. tabl. powl., 10 mg, 30 tabl.) z zachowaniem limitu finansowania,

Populacja wnioskowana to chorzy na cukrzycę typu 2, leczeni co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ 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.

Natomiast obecne wskazanie refundacyjne obejmuje chorych na cukrzycę typu 2, leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$ 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.

Problem zdrowotny

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

Dane NFZ wskazują, że 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. 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 promila populacji dzieci i młodzieży.

Najistotniejszy wpływ na rokowanie w cukrzycy typu II mają powikłania sercowo-naczyniowe, zwłaszcza ryzyko wystąpienia udaru mózgu, amputacji.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator dla dapagliflozyny dodawanej do terapii standardowej w analizach wnioskodawcy wybrano kontynuację aktualnego leczenia (jego optymalizacja). Zgodnie z wytycznymi PTD z 2023 r. w przypadku bardzo wysokiego ryzyka CV oraz nieskuteczności terapii w modelu jedno lub dwulekowym z metforminą i/lub innym lekiem/lekami, zaleca się dołączenie w pierwszej kolejności agonisty receptora GLP-1, inhibitora SGLT2, a następnie dodanie jednego i następnie drugiego leku z klasy, która nie była dotychczas stosowana: metforminy, pochodnych sulfonilomocznika, inhibitora DPP-4, lub agonisty PPAR- γ , agonisty receptora GLP-1 lub inhibitora SGLT2. Możliwe jest także dołączenie insuliny bazowej.

Biorąc pod uwagę fakt, iż inhibitory SGLT2 oraz agoniści receptora GLP-1 są obecnie refundowane we wskazaniu częściowo pokrywającym się z wnioskowanym (u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$, agoniści receptora GLP-1 wyłącznie u chorych z otyłością), pozostałe finansowane obecnie iSGLT2 (kanagliflozyna, empagliflozyna) oraz agoniści receptora GLP-1 (dulaglutyd,

sema glutyd) nie stanowią refundowanego komparatora dla dapagliflozyny w rozszerzonym wskazaniu tj. u pacjentów z HbA_{1c} ≥ 7,0% leczonych co najmniej jednym lekiem). Co więcej w trakcie procedowania wniosku dla leku Forxiga w analizowanym wskazaniu do Agencji wpłynęły wnioski dla dwóch innych flozyn:

Biorąc pod uwagę powyższe, w przypadku zmiany wskazań refundacyjnych również dla pozostałych flozyn lub agonistów receptora GLP-1 (ujednoczenie w zakresie poziomu HbA_{1c} i/lub stosowanej linii leczenia) będą one stanowiły komparatory względem siebie.

W związku z powyższym, w opinii analityków komparatorem dla ocenianej interwencji, tj. inhibitora SGLT-2 stosowanego w ramach terapii dwulekowej, powinien być inny możliwy do zastosowania refundowany w analizowanej populacji schemat dwulekowy i odpowiednio w ramach terapii trójlekowej – inny schemat trójlekowy. Dodanie dapagliflozyny do nieskutecznej monoterapii u pacjentów, u których HbA_{1c} wynosi ≥ 7% powinno zostać porównane z dodaniem jednego z aktualnie refundowanych leków przeciwcukrzycowych, np. w schemacie dapagliflozyna + metformina vs. metformina + pochodne sulfonylomocznika (PSM), a następnie schemat metformina + pochodna sulfonylomocznika + insulina. Należy przy tym zaznaczyć, że refundowany komparator oznacza obecnie dostępną, finansowaną ze środków publicznych terapię, nawet jeśli nie jest ona preferowaną terapią wg najnowszych wytycznych klinicznych.

Ponadto, ze względu na kontekst kliniczny inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna) zostały wykluczone z puli komparatorów. Jako główny argument podano, iż *autorzy aktualnych wytycznych PTD podkreślają wyraźną preferencję leczenia inhibitorami SGLT-2 i agonistami receptora GLP-1 m.in. w populacji chorych z chorobami sercowo-naczyniowymi lub licznymi czynnikami ryzyka, a więc we wnioskowanej w ramach niniejszego raportu populacji chorych*. Wskazano również na niższą siłę działania hipoglikemizującego inhibitorów DPP-4. Przy czym, biorąc pod uwagę zindywidualizowane podejście do pacjenta, wytyczne nie wykluczają zastosowania tej grupy leków w schematach dwu- i wielolekowych we wnioskowanej populacji (np. pacjentów z dużym ryzykiem hipoglikemii).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

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

W ramach oceny I-rzędowych punktów końcowych, w badaniu DECLARE-TIMI 58 obserwowano brak IS różnic między grupą DAPA vs PLC w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego MACE (zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub udaru): 8,8% vs 9,4%, DAPA i PLC (HR = 0,93 [0,84; 1,03], p=0,17). Istotnie statystycznie różnice na korzyść DAPA w porównaniu z PLC raportowano w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HR=0,83 [95%CI: 0,73; 0,95], p=0,005).

Ponadto, wykazano IS wyższą skuteczność DAPA vs PLC dla następujących punktów końcowych: złożony „nerkowy” punkt końcowy (HR=0,76 (95% CI: 0,67; 0,87), hospitalizacje z powodu niewydolności serca (HR=0,73 (95% CI: 0,61; 0,88)). W ramieniu DAPA odnotowano IS również większą redukcję poziomu HbA_{1c} (MD=-0,24 [-0,25; -0,23]), masy ciała (MD=-1,93 [-1,93; -1,93]), skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi (odpowiednio: MD=-2,38 [-2,39; -2,37] oraz MD=-0,44 [-0,45; -0,43]) w porównaniu do PLC.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą DAPA a grupą PLC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu niezależnie od przyczyny oraz następujących, odrębnie analizowanych zdarzeń sercowo-naczyniowych: zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwinnego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych zgonów z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe.

Dodatkowo, w wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli publikacje Cahn 2022 oraz Cahn 2020 stanowiące analizy post-hoc do badania DECLERE-TIMI, w których oceniano m.in. zależność skuteczności DAPA vs PLC w odniesieniu do wyjściowego poziomu HbA_{1c} oraz stosowanych leków hipoglikemizujących.

Zgodnie wynikami Cahn 2022, dla subpopulacji pacjentów z wyjściowym HbA_{1c} na poziomie 7-8% raportowano IS wyniki na korzyść DAPA w porównaniu z placebo w zakresie następujących punktów końcowych tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych/hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HHF), hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz zdarzeń sercowo-nerkowych. Brak IS różnic obserwowano w zakresie ryzyka wystąpienia MACE (kombinacja CVD, zawału mięśnia sercowego lub udaru niedokrwinnego mózgu). Wynik te pozostają zgodne z wynikami raportowanymi dla populacji ogólnej.

W ramach analizy post-hoc przedstawionej w Cahn 2020 oceniono m.in. skuteczność DAPA w zależności od wyjściowej liczby przyjmowanych leków hipoglikemizujących.

W grupie pacjentów stosujących 3 lub większą liczbę leków hipoglikemizujących DAPA IS obniżała ryzyko wystąpienia HHF (HR:0,58 [0,37; 0,89], p=0,012), nerkowo-specyficznego punktu końcowego (HR:0,61 [0,38; 0,99], p=0,0438) oraz potwierdzonej nowo powstałej albuminurii (HR:0,73 [0,59; 0,89], p=0,0021).

W grupie pacjentów stosujących 2 leki hipoglikemizujące DAPA IS obniżała ryzyko wystąpienia CVD/HHF (HR:0,75 [0,62; 0,90], p=0,0024), HHF (HR:0,69 [0,53; 0,90], p=0,0052), zawału mięśnia sercowego (MI, HR:0,79 [0,65; 0,96], p=0,0161), zgonu (HR:0,79 [0,67; 0,93], p=0,0054), nerkowo-specyficznego punktu końcowego (HR:0,41 [0,30; 0,56], p<0,0001) oraz potwierdzonej nowo powstałej albuminurii (HR:0,74 [0,65; 0,84], p<0,0001).

W grupie pacjentów nie stosujących wcześniej leków hipoglikemizujących DAPA IS obniżała ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego (MI, HR:0,79 [0,65; 0,96], p=0,0161).

W odniesieniu do ograniczeń analizy należy wskazać, iż wnioskowane wskazanie refundacyjne nie odpowiada w pełni populacji uwzględnionej w badaniu DECLARE-TIMI 58. Do badania DECLARE-TIMI 58 mogli być kwalifikowani pacjenci powyżej 40 r.ż. z poziomem HbA1c \geq 6,5% ale <12% i klirens kreatyniny \geq 60 ml/mi i czynnikami ryzyka ASCVD. Średni poziom hemoglobiny glikowanej (\pm SD) wynosił $8,3 \pm 1,2\%$. Wskazanie refundacyjne nie ogranicza natomiast pacjentów ze względu na wiek (pacjenci dorośli), a poziom HbA1c ustala na 7%. Ponadto, wnioskowane wskazanie obejmuje pacjentów z nieskutecznością co najmniej jednego leku przeciwcukrzycowego. Przy czym, w badaniu klinicznym DECLARE-TIMI 58 wskazano odsetki pacjentów stosujących poszczególne leki przeciwcukrzycowe w ramach terapii podstawowej. Nie wskazano jednak szczegółowych danych na temat stosowanych schematów leczenia oraz informacji czy leki te stosowane były w monoterapii, czy też w skojarzeniu wraz z podaniem ich dawkowania. Należy przy tym zauważyć, że wyniki przedstawione przez wnioskodawcę dotyczą populacji ogólnej włączonej do badania DECLARE-TIMI.

Ograniczeniem przedmiotowej analizy klinicznej jest też brak badań porównujących dapagliflozynę w terapii skojarzonej z odpowiednim dwu lub trzy lekowym komparatorem. Należy zaznaczyć, że porównanie w badaniu DECLERE-TIMI 58 przeprowadzono z komparatorem zbiorczym uwzględniającym różne terapie, trudno więc ocenić czy stosowane schematy oraz ich dawkowanie w ramieniu placebo stanowiły optymalną refundowaną terapię.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu DECLARE-TIMI 58 wykazano, że leczenie DAPA IS zmniejsza ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (OR=0,91 [95%CI: 0,86; 0,97], p=0,005), ciężkiej hipoglikemii (OR=0,70 [0,50; 0,98], p=0,04), ostrego uszkodzenia nerek (OR=0,71 [0,56; 0,89], p=0,004) oraz wystąpienia raka pęcherza moczowego (OR=0,58 [0,36; 0,93], p=0,03).

W ramieniu DAPA odnotowano IS większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia (OR=1,18 [1,06; 1,33], p=0,004), cukrzycową kwasicę ketonową (OR=2,25 [1,14; 4,45], p=0,02), infekcję narządów płciowych (OR=8,51 [4,26; 16,99], p<0,00001).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów dla porównania leku Forxiga (dapagliflozyna) w skojarzeniu z terapią standardową z placebo rozumianym jako kontynuacja terapii standardowej we wnioskowanym wskazaniu.

Analizę przeprowadzono w dożywotnym (40-letnim) horyzoncie czasowym.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie produktu leczniczego Forxiga w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce samego leczenia standardowego jest [redacted]. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł [redacted] PLN/QALY oraz [redacted] PLN/QALY z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (175 926 PLN/QALY).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, [redacted].

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną.

Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wyniki analizy podstawowej – dodanie DAPA do standardowego postępowania terapeutycznego jest [redacted] od kontynuacji standardowego postępowania (z PLC). W perspektywie NFZ [redacted]

[redacted]. W perspektywie wspólnej [redacted].

Głównymi ograniczeniami analizy są konieczność ekstrapolacji wyników z badania DECLARE na dożywotni horyzont czasowy (40-letni) oraz założenie utrzymywania się w czasie efektu terapeutycznego stosowanych terapii.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych dapagliflozyny (Forxiga, AstraZeneca) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 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 \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy populacja docelowa wyniesie [redacted]. Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Forxiga będzie wiązało się z [redacted]

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest niepewność związana z wielkością oszacowanej populacji docelowej. Z uwagi na złożoność wskazania refundacyjnego, w celu oszacowania wielkości populacji docelowej niezbędnym było zastosowanie szeregu założeń, które zostały oparte o różne źródła, co wpływa na wiarygodność przeprowadzonych oszacowań. Ponadto zastosowane źródła (m.in. [redacted]), z uwagi na odległą datę publikacji, mogą nie odpowiadać rzeczywistej praktyce klinicznej.

Kolejnym ograniczeniem analizy jest niepewność związana z założeniem wnioskodawcy obejmującym [redacted]. Należy zaznaczyć, iż lek Forxiga jest lekiem szeroko stosowanym w praktyce klinicznej o znanym profilu skuteczności i bezpieczeństwa, z tego względu [redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 22 rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania produktu leczniczego Forxiga w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów: 16 pozytywnych (w tym rekomendacja CADTH 2015 była rekomendacją warunkową) i 4 negatywne.

Rekomendacje pozytywne dotyczyły stosowania dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2:

- w monoterapii, gdy metformina jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana, oraz kiedy sama dieta i ćwiczenia nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii (NICE 2016a: zamiast DPP4 lub w przypadku, gdy nie można zastosować SU lub pioglitazon oraz NCPE 2015 i G-BA 2019);
- w terapii podwójnej w połączeniu z metforminą (PBAC 2013 w trzeciej linii leczenia; CADTH 2015, ZIN 2013, ZIN 2022, NICE 2016c i SMC 2012: gdy SU jest przeciwwskazany lub występuje znaczne ryzyko hipoglikemii; HAS 2014, HAS 2015; HAS 2020 i CADTH 2015: w drugiej linii leczenia);
- w terapii podwójnej z sulfonilomocznikiem (ZIN 2014: zamiast insuliny; PBAC 2013: w trzeciej linii leczenia; HAS 2014; HAS 2020: w drugiej linii leczenia);
- w terapii potrójnej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (CADTH 2015: w drugiej linii leczenia, HAS 2015, HAS 2020; NICE 2016, SMC 2014, PBAC 2015, ZIN 2014: zamiast insuliny; ZIN 2022);
- w terapii potrójnej z metforminą i insuliną (HAS 2014, HAS 2020, CADTH 2015);
- w terapii potrójnej z inhibitorem DPP4 i metforminą (PBAC 2017);
- w skojarzeniu z insuliną, gdy insulina z dietą i ćwiczeniami nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii (SMC 2014, PBAC 2014, CADTH 2015: przy nietolerancji metforminy);
- w skojarzeniu z insuliną z innymi lekami przeciwcukrzycowymi lub bez nich (NICE 2016c);
- w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną, gdy wraz z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii (NCPE 2015, G-BA 2019);
- u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (PHARMAC 2019).

Rekomendacja CADTH 2014 jest rekomendacją warunkową: koszt leczenia dapagliflozyną nie powinien przekraczać najtańszego kosztu leczenia inhibitorami SGLT-2 i inhibitorami DPP-4.

Rekomendacje negatywne dotyczyły stosowania dapagliflozyna w leczeniu cukrzycy typu 2:

- w monoterapii (HAS 2014, HAS 2020);
- w terapii podwójnej w skojarzeniu z insuliną (HAS 2014, HAS 2020);
- w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i gliptyną (HAS 2015);
- w terapii potrójnej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (CADTH 2016).

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|---|-----------------------------|--|
| <p>I. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:</p> <p>1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia):</p> <p>[REDAKTED]</p> <p>(...)</p> <p>c) W analizie klinicznej nie uwzględniono metaanalizy Ghosal 2023 (opublikowanej przed datą złożenia wniosku). Ponadto w ramach opisu wytycznych klinicznych nie opisano oznaczeń siły zaleceń oraz poziomu dowodów dla poszczególnych dokumentów.</p> | NIE/TAK | <p>[REDAKTED]</p> <p>Nie uzupełniono opisu wytycznych klinicznych o oznaczenia siły zaleceń oraz poziomy dowodów.</p> <p>Wyniki metaanalizy Ghosal 2023 zostały przedstawione w przesłanym uzupełnieniu.</p> |
| <p>II. W ramach analizy klinicznej</p> <p>2. AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Jako komparator dla dapagliflozyny dodawanej do terapii standardowej wybrano kontynuację aktualnego leczenia (jego optymalizacja). Zgodnie z wytycznymi PTD z 2023 r. w przypadku nieskuteczności terapii w modelu jedno lub dwulekowym z metforminą i/lub innym lekiem/lekami, zaleca się dołączenie w pierwszej kolejności agonisty receptora GLP-1, inhibitora SGLT2, a następnie dodanie jednego i następnie drugiego leku z klasy która nie była dotychczas stosowana: metforminy, pochodnych sulfonilomocznika, inhibitora DPP-4, lub agonisty PPAR-γ, agonisty receptora GLP-1 lub inhibitora SGLT2. Możliwe jest także dołączenie insuliny bazowej.</p> <p>Wydaje się zatem, że dodanie dapagliflozyny do nieskutecznej monoterapii u pacjentów, u których HbA_{1c} wynosi $\geq 7\%$ powinno zostać porównane z dodaniem jednego z aktualnie refundowanych leków przeciwcukrzycowych, np. w schemacie dapagliflozyna + metformina vs. sulfonilomocznik + metformina, a następnie schemat metformina + pochodna sulfonilomocznika + insulina. Ponadto, ze względu na kontekst kliniczny (preferencję leczenia inhibitorami SGLT-2 i agonistami receptora GLP-1 w populacji chorych z chorobami sercowo-naczyniowymi lub licznymi czynnikami ryzyka – terapie refundowane), inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, witalagliptyna) zostały wykluczone z puli komparatorów. Przy czym, biorąc pod uwagę zindywidualizowane podejście do pacjenta, wytyczne nie wykluczają zastosowania tej grupy leków w schematach dwu- i wielolekowych we wnioskowanej populacji (np. pacjentów z dużym ryzykiem hipoglikemii).</p> <p>Dodatkowo należy podkreślić, że w ramach analizy wpływu na budżet oraz szacując koszty w ramach analizy ekonomicznej, wnioskodawca porównuje dodanie dapagliflozyny do wcześniejszego leczenia z dodaniem sulfonilomocznika lub leków z grupy iDPP-4 lub insuliny (m.in. MET+SU(iDPP-4)+INS, MET+SU(iDPP-4), MET+SU(iDPP-4)+INS, MET+INS), uwzględniając dane z raportu NFZ 2019. Tym samym podejście do komparatora nie jest spójne w zakresie przedłożonych analiz.</p> <p>Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych tak, aby zachowywały spójność w zakresie wybranych komparatorów.</p> | NIE/? | <p>Nie uwzględniono komparatorów wskazanych przez analityków.</p> <p>Przedstawiono dodatkowe wyniki analizy wrażliwości w zakresie analizy kosztów-żyteczności i wpływu na budżet przy uwzględnieniu braku kosztów zakupu leków w ramach terapii standardowej.</p> |
| <p>III. W ramach analizy ekonomicznej (AE):</p> <p>7. W analizie nie odniesiono się do zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia).</p> | NIE | <p>Wnioskodawca nie przedstawił komentarza odnoszącego się do kwestii zasadności oszacowań zgodnych z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.</p> |

| | | |
|--|-----|---|
| Wyjaśnienie: W ramach analizy ekonomicznej nie odniesiono się do kwestii zasadności oszacowań zgodnych z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. | | |
| Ponadto należy zauważyć, iż ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytoczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. również podkreślają, że na etapie doboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce. Biorąc pod uwagę aktualnie prowadzoną przez AOTMiT ocenę produktu Invokana (kanagliflozyna) w zbliżonym do wnioskowanego wskazania, zasadnym jest przedstawienie dodatkowych porównań również względem tego komparatora. | NIE | Wnioskodawca wskazuje, iż z uwagi na brak refundacji pozostałych flozyn w analizowanym wskazaniu nie uwzględnił ich w analizie. Niemniej z uwagi na możliwość ujednoczenia wskazań dla flozyn, analitycy Agencji pozostają na stanowisku, iż zasadnym jest uwzględnienie ich w ramach analiz HTA. |

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

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.].

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.].

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.

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.

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.

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.

Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *The Lancet Diabetes and Endocrinology* 2019 7:8 (606-617).

Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2019 139:22 (2528-2536).

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).

Bajaj H. S., Raz I., Mosenzon O., Cardiovascular and renal benefits of dapagliflozin in patients with short and long-standing type 2 diabetes: analyses from the DECLARE-TIMI 58 trial, *Diabetes Obes Metab*, 2020;22(7): 1122-1131..

Zelniker T. A. Bonaca M. P., Furtado R., et al., Effect of Dapagliflozin on Atrial Fibrillation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Insights from the DECLARE-TIMI 58 Trial, *Circulation* 141(15): 1227-1234.

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

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Mosenzon, O., et al. (2021). "The Effect of DAPagliflozin on Albuminuria in DECLARE-TIMI 58." *Diabetes care* 44(8): 1805-1815.

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." *Eur J Heart Fail* 23(6): 1026-1036.

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." *JAMA cardiology* 6(7): 801-810.

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." *JAMA cardiology* 8(5): 503-509

DECLARE-TIMI 58

Ghosal S, Sinha B. Exploring the comparative cardiovascular death benefits of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a frequentist and Bayesian network meta-analysis-based scoring. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jul 3;14:1168755. doi: 10.3389/fendo.2023.1168755. PMID: 37469980; PMCID: PMC10353048.

Tian L, Ai S, Zheng H, Yang H, Zhou M, Tang J, Liu W, Zhao W, Wang Y. Cardiovascular and renal outcomes with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: A system review and network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022 Nov 24;13:986186. doi: 10.3389/fphar.2022.986186. PMID: 36506550; PMCID: PMC9731650.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

| | |
|-----------------------|--|
| AACE/ACE 2020 | Garber A. et al.: Consensus Statement By The American Association of Clinical Endocrinologists And American College of Endocrinology On The Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2020 Executive Summary; <i>Endocrine Practice</i> 2020;26(1). |
| AACE/ACE 2020 | Garber A. et al.: Consensus Statement By The American Association of Clinical Endocrinologists And American College of Endocrinology On The Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2020 Executive Summary; <i>Endocrine Practice</i> 2020;26(1). |
| ACP 2018 | Qaseem A, Wilt TJ, Kansagara D, Horwitch C, Barry MJ, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Hemoglobin A1c Targets for Glycemic Control With Pharmacologic Therapy for Nonpregnant Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: A Guidance Statement Update From the American College of Physicians. <i>Ann Intern Med</i> . 2018 Apr 17;168(8):569-576. doi: 10.7326/M17-0939. Epub 2018 Mar 6. |
| ADA 2020 | American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. <i>Diabetes Care</i> 2020 Jan; 43(Supplement 1): S98-S110. https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1 |
| ADA 2023 | American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2023. <i>Diabetes Care</i> . 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S140-S157. doi: 10.2337/dc23-S009. |
| ADA/ EASD 2019 | Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). <i>Diabetologia</i> . 2019 Dec 19. doi: 10.1007/s00125-019-05039- |
| ADA/EASD 2022 | 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). <i>Diabetologia</i> . 2022 Sep 24. doi: 10.1007/s00125-022-05787-2. Epub ahead of print. PMID: 36151309. |
| ADA/EASD 2023 | Shaughnessy AF. ADA/EASD Updated Guidelines: Glycemic Control Is Only Part of the Management of Type 2 Diabetes. <i>Am Fam Physician</i> . 2023 May;107(5):Online. PMID: 37192089. |
| ADA-EASD 2023 | Davies JM et al. 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). <i>Diabetologia</i> (2022) 65:1925–1966. https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2 |
| AWMSG 2012 | All Wales Therapeutics and Toxicology Centre, nr 860, dapagliflozin (Forxiga®) 14/08/2012 |
| AWMSG 2015 | All Wales Therapeutics and Toxicology Centre, Awmsg Advice Superseded By Nice Guidance (Ta390), April 2015 |
| CADTH 2015 | CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation Dapagliflozin (Forxiga — AstraZeneca Canada Inc.) Indication: Type 2 Diabetes, Notice of Final Recommendation — November 20, 2015 |
| CADTH 2016 | CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation Dapagliflozin (Forxiga — AstraZeneca Canada Inc.) Indication: Type 2 Diabetes, Notice of Final Recommendation — April 27, 2016 |
| CDA 2018 | Canadian Diabetes Association. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. <i>Can J Diabetes</i> . 2018;42(Suppl 1):S1-S325. http://guidelines.diabetes.ca/docs/CPG-2018-full-EN.pdf |
| ESC/EASD 2019 | Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Melbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. <i>Eur Heart J</i> . 2019 Aug 31. pii: ehz486. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486. [Epub ahead of print]; https://www.escardio.org/ , https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehz486/5556890 |
| G-BA 2019 | Justification to the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients According to Section 35a SGB V Dapagliflozin (Reassessment Because of New Scientific Knowledge (Type 2 Diabetes Mellitus)) of 19 December 2019 |
| HAS 2014 | Transparency Committee Opinion 23 April 2014, FORXIGA 10 mg, film-coated tablets |
| HAS 2015 | Commission de la Transparence, Avis 7 octobre 2015, FORXIGA 10 mg, comprimés pelliculés |
| HAS 2020 | Transparency Committee Summary 18 November 2020, dapagliflozin FORXIGA 10 mg film-coated tablets |
| IDF 2017 | Aschner P. et al.: IDF Clinical Practice Recommendations for managing Type 2 Diabetes in Primary Care – 2017, https://www.idf.org/our-activities/care-prevention/type-2-diabetes.html |
| NCPE 2015 | Dapagliflozin (Forxiga®) National Centre for Pharmacoeconomics, December 2015 |

| | |
|---------------------|---|
| NICE 2016 | Dapagliflozin in triple therapy for treating type 2 diabetes, Technology appraisal guidance, Published: 23 November 2016, TA418 |
| NICE 2016a | Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin as monotherapies for treating type 2 diabetes, Technology appraisal guidance, Published: 25 May 2016, TA390 |
| NICE 2016c | Dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes, Technology appraisal guidance, Published: 26 June 2013, Last updated: 23 November 2016, TA288 |
| NICE 2019 | National Institute for Health and Care Excellence. Managing blood glucose in adults with type 2 diabetes. https://pathways.nice.org.uk/pathways/type-2-diabetes-in-adults |
| PBAC 2013 | Public Summary Document, Dapagliflozin, tablet, 10 mg, Forxiga®, Date of PBAC Consideration: July 2013 |
| PBAC 2014 | Public Summary Document – November 2014 PBAC Meeting, Dapagliflozin Tablet; 10 mg; Forxiga®; |
| PBAC 2015 | Public Summary Document – March 2015 PBAC Meeting Dapagliflozin 10 mg tablet, 28, Forxiga® |
| PBAC 2017 | November 2017 PBAC Meeting – Positive Recommendations |
| PHARMAC 2019 | Record of the Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee Meeting Held on 21 & 22 February 2019 |
| PTD 2019 | Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2019). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018. Diabetologia Praktyczna 2019;5(1):1-110. 2019 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. Clin Diabet 2019; 8, 1. DOI: 10.5603/DK.2019.0001. |
| PTD 2023 | Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych z cukrzycą 2023. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Current Topics in Diabetes, 2023, 3(1): 1-140. |
| SIGN 2017 | Petrie J. et al.: Scottish Intercollegiate Guidelines: Network Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes |
| SMC 2012 | The Scottish Medicines Consortium, dapagliflozin 5mg and 10mg film-coated tablets (Forxiga®) SMC No. (799/12) 07 September 2012 (Issued 07 December 2012) |
| SMC 2014 | The Scottish Medicines Consortium, Re-Submission dapagliflozin 5mg and 10mg film-coated tablets (Forxiga®) SMC No. (799/12) 07 February 2014 |
| SMC 2014a | The Scottish Medicines Consortium, Re-Submission dapagliflozin 5mg and 10mg film-coated tablet (Forxiga®) SMC No. (799/12) 06 June 2014 |
| ZN 2014 | Zorginstituut Nederland, GVS Rapport 14/15 dapagliflozine (Forxiga), 17 juni 2014 |
| ZN 2022 | Zorginstituut Nederland, Uitbreiding nadere voorwaarden dapagliflozine (Forxiga®), 28 maart 2022 |

Pozostałe publikacje

| | |
|----------------------------|--|
| AWA Maysiglu | https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7895-118-2022-zlc (data dostępu 10.10.2023 r.) |
| AWA Ozempic | https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/056/AW/56_%20aw_ot.%204330.9.2019_ozempic_awb_30.04.2019.pdf (data dostępu 10.11.2023 r.) |
| Bagust 2005 | Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. Health Econ. 2005 Mar;14(3):217-30. |
| Barry 1997 | Barry HC, Ebell MH, Hickner J. Evaluation of suspected urinary tract infection in ambulatory women: a cost-utility analysis of office-based strategies. J Fam Pract 1997;44(1):49-60. |
| Beaudet 2014 | Beaudet A, Clegg J, et al. Review of Utility Values for Economic Modeling in Type 2 Diabetes. Value in Health 2014;17(4):462-70. |
| ChPL Forxiga | Charakterystyka Produktu Leczniczego Forxiga (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 1.03.2023 r.) |
| Currie 2005 | Currie CJ, McEwan P, Peters JR, Patel TC, Dixon S. The routine collation of health outcomes data from hospital treated subjects in the Health Outcomes Data Repository (HODaR): descriptive analysis from the first 20,000 subjects. Value in Health 2005;8:581-90. |
| Currie 2006 | Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, Sharplin P, Lammert M, McEwan P. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. Current Medical Research and Opinion 2006;22(8):1523-34. |
| Deerochanawong 2021 | Deerochanawong, C., et al. (2021). "Cost-Utility Analysis of Dapagliflozin as an Add-On to Standard Treatment for Patients with Type 2 Diabetes and High Risk of Cardiovascular Disease in Thailand." Diabetes therapy 12(7): 1947-1963. |
| Escobar 2022 | Escobar, C., et al. (2022). "Cost-effectiveness analysis of dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes mellitus in Spain: results of the DECLARE-TIMI 58 study." BMC Health Serv Res 22(1): 217. |
| Golicki 2015 | Golicki D, Dudzińska M, Zwolak A, Tarach JS. Quality of life in patients with type 2 diabetes in Poland - comparison with the general population using the EQ-5D questionnaire. Adv Clin Exp Med. 2015 Jan-Feb;24(1):139-46. doi: 10.17219/acem/38137. |
| HSE 2003 | United Kingdom Department of Health. Health Survey for England. https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/health-survey-for-england . |
| Huang 2022 | Huang, K., et al. (2022). "Cost-Effectiveness Analysis of Dapagliflozin Plus Standard Treatment for Patients With Type 2 Diabetes and High Risk of Cardiovascular Disease in China." Front Public Health 10: 936703. |

| | |
|--------------------------------|--|
| Jude 2019 | Jude EB, O'Leary C, Myland M, Nixon M, Gooch N, Shaun k A, Lew E. Evaluating glycaemic control in patients poorly controlled on oral antidiabetic drugs in real-world setting: Results from assessing the Appropriate Timing of Type 2 diabetes INTensification (ATTAIN). <i>Endocrinol Diabetes Metab.</i> 2019 Sep 29;3(1):e00094. doi: 10.1002/edm2.94. eCollection 2020 Jan. |
| Lane 2014 | Lane S, Levy AR, Mukherjee J, ET AL. The impact on utilities of differences in body weight among Canadian patients with type 2 diabetes. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2014 Jul;30(7):1267-73. doi: 10.1185/03007995.2014.899207. Epub 2014 Mar 24. PMID: 24588550. |
| McEwan 2021 | McEwan, P., et al. (2021). "The cost-effectiveness of dapagliflozin in treating high-risk patients with type 2 diabetes mellitus: an economic evaluation using data from the DECLARE-TIMI 58 trial." <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> 23(4): 1020-1029. |
| Raport HTA Forxiga NS | https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8021-22-2023-zlc (data dostępu 10.10.2023 r.) |
| Raport HTA Forxiga PChN | https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7619-181-2021-zlc (data dostępu 10.10.2023 r.) |
| Raport NFZ | https://ezdrowie.gov.pl/pobierz/nfz_o_zdrowiu_cukrzyca (data dostępu 10.10.2023 r.) |
| Shao 2018 | Shao H, Yang S, Fonseca V, Stoecker C, Shi L. Complications Related Health Utility Decrements for Type 2 Diabetes Population in the United States. <i>Value in Health.</i> 2018;21:S77. |
| Sullivan 2011 | Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. <i>Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making.</i> 2011;31(6):800-4. |
| UKPDS 33 | UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). <i>The Lancet.</i> 1998;352(9131):837-53. |
| UKPDS 62 | Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). <i>Med Decis Making</i> 2002;22:340-9. |
| UKPDS 68 | Clarke PM, Gray AM, Briggs A et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with Type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). <i>Diabetologia</i> 2004;47:1747-59. |
| UKPDS 82 | Hayes AJ, Leal J, Gray AM, Holman RR, Clarke PM. UKPDS Outcomes Model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. <i>Diabetologia</i> 2013;56(9):1925-33. |
| Wilding 2014 | Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Par kh S; Dapagliflozin 006 Study Group. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2014 Feb;16(2):124-36. doi: 10.1111/dom.12187. Epub 2013 Aug 29. |
| Witek 2012 | Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małecki M. The Polish Diabetes Registry for Adults - a pilot study. <i>Diabet. Klin.</i> 2012;1,1:3–11. |

14. Załączniki

- Zał. 1. [REDACTED], Analiza problemu decyzyjnego. Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2, HealthQuest sp. z o.o., Sierpień 2023
- Zał. 2. [REDACTED], Analiza klinicznej Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2, HealthQuest sp. z o.o., Sierpień 2023
- Zał. 3. [REDACTED], Analiza ekonomiczna Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2, HealthQuest sp. z o.o., Sierpień 2023
- Zał. 4. [REDACTED], Analiza wpływu na budżet. Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2, HealthQuest sp. z o.o., Sierpień 2023
- Zał. 5. [REDACTED], Analiza racjonalizacyjna. Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2, HealthQuest sp. z o.o., Sierpień 2023
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2, zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych, [REDACTED], Warszawa, 2023