



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

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.15.2024

Data ukończenia: 10 stycznia 2025 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 przedsiębiorców (Boehringer Ingelheim Sp. z o.o. oraz Janssen-Cilag International NV)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Boehringer Ingelheim Sp. z o.o. oraz Janssen-Cilag International NV 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: Boehringer Ingelheim Sp. z o.o. oraz Janssen-Cilag S.p.A.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) 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) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930)²⁾.

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

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

1) podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930)

2) podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930)

Wykaz wybranych skrótów

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ACE/ACEi	inhibitory konwertazy angiotensyny (angiotensin-converting enzyme inhibitor)
ADA	American Diabetes Association
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
ADS	Australian Diabetes Society
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
aGLP-1	agonista receptora glukagonopodobnego peptydu-1
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AKL	analiza kliniczna
APA	American College of Physicians
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCVD	miażdżycowa choroba układu krążenia
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BPRS	krótka skala oceny stanu psychicznego
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CV	sercowo-naczyniowe (cardiovascular)
CVD	choroba układu sercowo-naczyniowego (cardiovascular disease)
CVOT	badania oceniające wyniki sercowo-naczyniowe (cardiovascular outcomes trial)
CZN	cena zbytu netto
DAPA	dapagliflozyna
DBP	rozkurczone ciśnienie tętnicze (diastolic blood pressure)
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FGA	leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss

GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego (glomerular filtration rate)
GIN	Guidelines International Network
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	hemoglobina glikowana (glycated hemoglobin)
HF	niewydolność serca (heart failure)
HHF	hospitalizacja z powodu niewydolności serca
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
iDPP-4	inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (dipeptidyl peptidase inhibitors)
INS	insulina
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISGLT-2	inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
LY	lata życia (life years)
MACE	poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (major adverse cardiovascular event)
MD	różnica średnich (mean difference)
MET	metformina
MI	zawał serca
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCHTA	National Coordinating Centre for Health Technology Assessment
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OADs	doustne leki przeciwcukrzycowe / hipoglikemizujące (oral antidiabetic drugs)
PBAC Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLA	placebo
PO	poziom odpłatności
PPARY-y	receptor aktywowany przez proliferatory peroksisomów (peroxisome proliferator-activated receptor γ)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (periodic safety update report)
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne

QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RACGP	Royal Australian College of General Practitioners
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
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 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SBP	skurczowe ciśnienie krwi (systolic blood pressure);
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SU	sulfonylmochnik
T2D	cukrzyca typu 2
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
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. 2024 poz. 960)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (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	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	16
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	17
3.2. Problem zdrowotny	18
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	22
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	32
3.5. Refundowane technologie medyczne	40
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	40
4. Ocena analizy klinicznej	43
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	43
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	43
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	45
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	45
4.1.3.1. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu wnioskodawcy	46
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	49
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	50
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	51
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	51
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	51
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	54
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	56
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	56
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	57

4.3.	Komentarz Agencji	60
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	63
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	63
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	63
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	66
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	72
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	72
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	73
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	75
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	79
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	79
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	81
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	82
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	83
5.4.	Komentarz Agencji	84
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	86
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	86
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	86
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	87
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	90
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	92
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	93
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	96
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	98
6.4.	Komentarz Agencji	98
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	100
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	101
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	111
10.	Kluczowe informacje i wnioski	113
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	119
12.	Źródła.....	120
13.	Załączniki.....	122

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pism z Ministerstwa Zdrowia 09.10.2024 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3530.2024.6.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, dapagliflozinum, tabl. powł. 10 mg, 30 szt., GTIN: 05909990975884
- Wnioskowane wskazanie:

leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2, 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.

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

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

Deklarowany poziom odpłatności:

- XXXXXXXXXX

Proponowana cena zbytu netto:

– XXXXXXXXXX – tabl. powł., 10 mg, 30 szt.

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wnioskodawca

AstraZeneca AB
S151 85 Södertälje
Szwecja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 09.10.2024 r., o znaku: PLR.4500.3530.2024.6.EBI (data wpływu do AOTMiT 09.10.2024 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. 2024 poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu:

- Forxiga, dapagliflozinum, tabl. powł. 10 mg, 30 szt., GTIN: 05909990975884,

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

- potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
- uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
- obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: 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 06.11.2024 r., znak OT.423.0.15.2024.3.AM. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 25.11.2024 r. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE], Forxiga® (dapagliflozyna) w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, Analiza problemu decyzyjnego, HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, 2024;
- [REDAKTOWANE], Forxiga® (dapagliflozyna) w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, Analiza kliniczna, HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, 2024;
- [REDAKTOWANE], Forxiga® (dapagliflozyna) w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, Analiza ekonomiczna, HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, 2024;
- [REDAKTOWANE], Forxiga® (dapagliflozyna) w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, Analiza wpływu na budżet, HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, 2024;
- [REDAKTOWANE], Forxiga® (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2, Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań, HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, 2024.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 30 szt..., kod GTIN: 05909990975884
Kod ATC	A10BK01 Leki stosowane w cukrzycy, inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2)
Substancja czynna	Dapagliflozyna
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	<p><i>Dapagliflozyna jest bardzo silnym (K_i: 0,55 nM), 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 dostarczenie sodu do kanalikule dystalnego, co zwiększa cewkowo-kłębuszkowe sprzężenie 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.</i></p> <p><i>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 hipoglikemii. 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).</i></p> <p><i>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.</i></p>
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.
Dawkowanie	<p><i>Cukrzyca typu 2</i></p> <p>Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę.</p> <p>W przypadku stosowania dapagliflozyny z insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny, takimi jak pochodna sulfonilomocznika, należy rozważyć zmniejszenie dawki tych leków, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.</p> <p>Specjalne grupy pacjentów</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p>

	<p>Nie ma konieczności zmiany dawki w związku z zaburzeniami czynności nerek. Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR < 25 ml/min.</p> <p>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 znikome 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.</p> <p><i>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</i></p> <p>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.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)</i></p> <p>Nie zaleca się dostosowywania dawki leku na podstawie wieku pacjenta.</p> <p>Dzieci</p> <p>Nie ma konieczności dostosowywania dawki w leczeniu cukrzycy typu 2 u dzieci w wieku 10 lat i starszych. Brak dostępnych danych dla dzieci poniżej 10 lat. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dapagliflozyny u dzieci poniżej 18 lat w leczeniu niewydolności serca lub przewlekłej choroby nerek. Brak dostępnych danych.</p>
--	--

GFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. glomerular filtration rate); iSGLT2 – inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2

Źródło: ChPL Forxiga (https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pl.pdf)

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.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków: 08.01.2014 r. Europejska Agencja Leków: 12.11.2012 r. (przedłużenie pozwolenia: 28.08.2017 r.)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Cukrzyca typu 2</u></p> <p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> - w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji. - w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2. <p><u>Niewydolność serca</u></p> <p>Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca.</p> <p><u>Przewlekła choroba nerek</u></p> <p>Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.</p>
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

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Forxiga w zakresie wskazań dotyczących leczenia cukrzycy typu 2, był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT pięciokrotnie.

W 2023 r.¹ produkt Forxiga podlegał ocenie w ramach wniosku o objęcie refundacją w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym*. Stanowisko Rady nr 125/2023 z dnia 30 października 2023 r. było **pozytywne pod warunkiem** zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka uwzględniającego obniżenie urzędowej ceny zbytu leku ze względu na wzrost populacji docelowej. Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 126/2023 z dnia 6 listopada 2023 r. również była **pozytywna pod warunkiem** obniżenia kosztów terapii poprzez zaproponowanie

W 2020 r.² wniosek dotyczył objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga we wskazaniu analogicznym do obecnie ocenianego, tj.: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym*. Rada Przejrzystości wydała **pozytywne** stanowisko nr 67/2020 z dnia 14 września 2020 r., **pod warunkiem** zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka³, tak, aby koszt leku dla płatnika publicznego był wyraźnie niższy od zaproponowanego przez wnioskodawcę. Prezes Agencji wydał **pozytywną** rekomendację (nr 67/2020 z 18 września 2020 r.) **pod warunkiem**

Natomiast w 2019 r. produkt Forxiga oceniano 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 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** pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

W przypadku oceny przeprowadzonej w 2015 r.⁴ i 2013 r.⁵ Rada Przejrzystości i Prezes Agencji wydali rekomendację **negatywną** co do zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
2023 r.	
Rekomendacja Prezesa nr 126/2023 z dnia 6 listopada 2023 r.	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego 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 (...)</p> <p>w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go z odpłatnością w refundacji aptecznej, pod warunkiem</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>(...) Ocena dotyczy rozszerzenia wcześniejszych wskazań refundacyjnych dapagliflozyny o możliwość leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego przy poziomie HbA1c $\geq 7\%$. DECLARE-TIMI 58: (...) Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie głównego punktu końcowego - zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego MACE (...), stosowanie dapagliflozyny (DAPA) jest bardziej skuteczne w zakresie</p>

¹ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8204-105-2023-zlc>

² <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6659-68-2020-zlc?highlight=WyJmb3J4aWdhliwiMDU5MDk5OTA5NzU4ODQsZm9yeGlnYSJd>

³

⁴ <https://bip.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=3538>

⁵ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-2013/zlc-144-2013/144-2013-zlc?highlight=WyJmb3J4aWdhliwiMDU5MDk5OTA5NzU4ODQsZm9yeGlnYSJd>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p><i>m.in. zmniejszenia ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca, redukcji poziomu HbA1c czy zmniejszenia ryzyka wystąpienia złożonego „nerkowego” punktu końcowego. (...) wnioskowanie o efekcie jest ograniczone przyjętą metodyką. Na niepewność wnioskowania wpływa także fakt, iż w DECLARE-TIMI 58 włączona populacja była szersza (pacjenci z $6,5\% \leq \text{HbA1c} < 12\%$) niż we wnioskowanym wskazaniu (pacjenci z $\text{HbA1c} \geq 7\%$).</i></p> <p><i>Według oszacowań analizy ekonomicznej dodanie dapagliflozyny do leczenia standardowego jest [redacted] niż leczenie standardowe. (...) refundacja leku Forxiga spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego o [redacted] w I roku oraz o [redacted] w II roku refundacji z perspektywy NFZ. (...).</i></p> <p><i>Uwagę zwraca niezachowanie struktury komparatora „terapia standardowa” pomiędzy poszczególnymi analizami. (...)</i></p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 125/2023 z dnia 30 października 2023 r.</p>	<p><i>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05909990975884, we wskazaniu: cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z $\text{HbA1c} \geq 7\%$ oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (...) w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%, pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka uwzględniającego obniżenie urzędowej ceny zbytu leku ze względu na wzrost populacji docelowej.</i></p> <p><i>Wskazanie wnioskowane jest rozszerzeniem aktualnego wskazania refundacyjnego, ponieważ obecnie lek Forxiga jest refundowany w Polsce u chorych na cukrzycę typu II leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z $\text{HbA1c} \geq 7,5\%$, a wnioskodawca wnioskuje o refundację leku u leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z $\text{HbA1c} \geq 7\%$.</i></p> <p><i>Skuteczność i bezpieczeństwo leku Forxiga w cukrzycy typu II (...) wykazano w wielośrodkowym badaniu z randomizacją i grupą kontrolną stosującą placebo (...) dapagliflozyna (...) dodana do standardowego leczenia zmniejszyła (...) ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego obejmującego hospitalizację z powodu niewydolności serca i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (...). Tylko dla hospitalizacji z powodu niewydolności nerek jako zastępczego punktu końcowego, stwierdzono znamiennej redukcję u leczonych dapagliflozyną (...) dapagliflozyna nie miała wpływu na ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych obejmujących zawał serca lub udar niezakończony zgonem oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (...) a także na ryzyko zgonu z wszystkich oraz sercowo-naczyniowych przyczyn, udaru mózgu, zawału serca analizowanych oddzielnie. Stwierdzono znaczną redukcję ryzyka złożonego „nerkowego” punktu końcowego (...). Dostępne metaanalizy sieciowe badań z randomizacją nad skutecznością inhibitorów SGLT2 jednoznacznie wskazują na redukcję ryzyka zgonu u chorych leczonych tą klasą leków o około 12%, niezależnie od występowania cukrzycy lub nie. Dotąd nie opublikowano badań bezpośrednio porównujących lek Forxiga z innymi flozynami u chorych na cukrzycę typu II (...).</i></p> <p><i>Analiza ekonomiczna wskazuje, że stosowanie dapagliflozyny we wnioskowanej populacji chorych na cukrzycę typu II jest droższe i skuteczniejsze w porównaniu z kontynuacją standardowego leczenia. (...)</i></p> <p><i>Stosowanie dapagliflozyny u chorych na cukrzycę typu II, u których występują czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego lub już zdiagnozowano chorobę sercowo-naczyniową, przynosi korzyści kliniczne, co potwierdzają aktualne wytyczne towarzystw naukowych. (...) Analiza wpływu na budżet wskazuje na dodatkowe, znaczne obciążenia budżetu płatnika publicznego w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej.</i></p>
2020 r.	
<p>Rekomendacja Prezesa nr 67/2020 z dnia 18 września 2020 r.</p>	<p><i>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym pod warunkiem [redacted]</i></p> <p><i>Wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści zdrowotne dla pacjentów z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>Analiza wpływu na budżet wskazuje na dodatkowe obciążenia budżetu płatnika 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).</i></p> <p><i>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 [redacted]</i></p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>[redacted], co ma na celu zabezpieczenie budżetu płatnika publicznego związanych z refundacją leku Forxiga.</p>
<p>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 tabl. (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 (...). 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>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 dekompensacji cukrzycy (HbA1c \geq 8 %), proponując, aby nie brać pod uwagę poziomu hemoglobiny glikowanej, czyli kierować się wyłącznie wskazaniami klinicznymi, a nie glikemicznymi.</p> <p>Wyniki (...) 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 (...) podobnie złożony „nerkowy” punkt końcowy (...). W badaniu obserwacyjnym Norhammar 2019 (...) Stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do innych leków przeciwcukrzycowych okazało się związane ze znamienne mniejszą częstością zgonów (...)</p> <p>(...) niezbędne jest zastosowanie daleko idących mechanizmów RSS, tak aby spowodowały one znaczący spadek kosztów terapii. Poszerzenie wskazań zwiększy leczoną populację, co dodatkowo uzasadnia redukcję ceny jednostkowej. 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>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>
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 cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonylomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c \geq8%, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</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 \geq8% stosujących dapagliflozynę.</p> <p>Wyniki porównania pośredniego terapii trójlekowej (...) 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> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie dapagliflozyny (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonylomocznika) w miejsce insuliny bawowej (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonylomocznika) 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 sulfonylomocznika, z wyłączeniem insuliny, od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c \geq8%, 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>(...) Flozyny (...) mają korzystny wpływ na zdarzenia sercowo-naczyniowe u chorych na cukrzycę. Dla potrzeb tej analizy wykorzystano porównanie pośrednie z insuliną, przeprowadzone na podstawie badań Matthaei 2015 i LEAD-5.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Analizę ekonomiczną 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 wariantach z uwzględnieniem RSS: nie będzie się wiązać ani z dodatkowymi wydatkami, ani oszczędnościami dla płatnika publicznego.</p> <p>Nowoczesna terapia cukrzycy, która nie stanowi obciążenia finansowego dla płatnika publicznego. Badanie DECLARE-TIMI-58 (...) wykazało, że dapagliflozyna u chorych na cukrzycę typu 2 zredukowała ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego, obejmującego hospitalizację z powodu niewydolności serca i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.</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: W terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 30 kg/m²; W skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 30 kg/m².</p> <p>Prezes Agencji (...) uważa, że brak skuteczności dapagliflozyny w omawianym wskazaniu w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych (...) i ograniczona skuteczność terapii w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych (...) nie uzasadniają prognozowanego wpływu na budżet płatnika publicznego (...).</p> <p>Za powyższym przemawia fakt, że jedynie badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo (...) nie zostało opublikowane w recenzowanych czasopiśmie naukowych w postaci pełnotekstowej, przez co wnioskowanie o efektywności klinicznej terapii na jego podstawie ma ograniczoną wiarygodność. Przeprowadzone dodatkowo porównanie pośrednie, które samo w sobie obarczone jest dużą niepewnością wnioskowania, nie wykazało istotnych statystycznie różnic odnośnie: redukcji poziomu hemoglobiny glikowanej, redukcji poziomu glukozy na czczo (...) Ocena analizy ekonomicznej wskazuje, że efektywność kosztowa dapagliflozyny jest zależna przede wszystkim od wpływu dapagliflozyny na masę ciała (...). Zmiana tego parametru (wpływ dapagliflozyny na masę ciała) w analizie wrażliwości sugeruje, że w przypadku przyjęcia wartości alternatywnych (...) 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; 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>(...) 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 (...).</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>(...) 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 (...).</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>(...) odnaleziono tylko jedno badanie kliniczne, w którym komparatorem była pochodna sulfonilomocznika – glipizyd. Mimo iż jest to wiarygodne badanie kliniczne (...) które wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść terapii dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą (...) 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 (...).</p>

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

Ponadto w 2024 r. w Agencji ocenie podlegały dwa leki w zbliżonym wskazaniu do wnioskowanego – **Jardiance (empagliflozyna)**⁶ oraz **Trulicity (dulaglutyd)**⁷.

Stanowisko Rady nr 147/2024 z dnia 16 grudnia 2024 r. w sprawie oceny leku **Jardiance** we wskazaniu dotyczącym cukrzycy typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (...) było **pozytywne pod warunkiem** wprowadzenia dodatkowego mechanizmu RSS umożliwiającego ograniczenie całkowitych wydatków płatnika (mechanizm typu CAP). Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 154/2024 z dnia 23 grudnia 2024 r. również była **pozytywna pod warunkiem** zastosowania dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego całkowity wpływ na budżet płatnika (CAP) na poziomie wydatków z analizy wpływu na budżet w scenariuszu minimalnym. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 18 grudnia 2024 r.⁸, empagliflozyna od 1 stycznia 2025 r. refundowana jest we wskazaniu cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (...).

Refundacja leku **Trulicity** we wskazaniu dotyczącym cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,0\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (...) została uznana za **niezasadną** zgodnie ze Stanowiskiem Rady Przejrzystości nr 117/2024 z dnia 4 listopada 2024 roku ze względu na **brak danych dot. skuteczności i efektywności kosztowej we wnioskowanej populacji w porównaniu z właściwymi komparatorami**. Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 122/2024 z dnia 8 listopada 2024 r. była także **negatywna**. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 18 grudnia 2024 r., dulaglutyd od 1 stycznia 2025 r. refundowany jest w wskazaniu: cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (...).

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.
Poziom odpłatności	
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

⁶ <https://bjp.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8695-170-2024-zlc?highlight=WyJqYXJkaWFuY2UiXQ==>

⁷ <https://bjp.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8681-163-2024-zlc?highlight=WyJ0cnVsaWNpdHkiXQ==>

⁸ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r>

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zarejestrowane

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.

Wskazanie wnioskowane:

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

- potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
- 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,

stanowi rozszerzenie wskazania, w którym Forxiga jest refundowana od 1.09.2022 r.⁹, tj. leczenie cukrzycy typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z $HbA_{1c} \geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (...).

Obecnie produkt leczniczy Forxiga (dapagliflozyna) refundowany¹⁰ jest w ramach grupy limitowej 250.1, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny:

- w katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym z poziomem odpłatności: 30% oraz
- w ramach katalogu D2. leki bezpłatne w populacji 65+.

Refundowane wskazania dla dapagliflozyny poza leczeniem cukrzycy typu 2 obejmują także:

- przewlekłą niewydolność serca u dorosłych pacjentów z $LVEF \leq 50\%$ 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 (z frakcją wyrzutową z $LVEF \leq 40\%$), lub
 - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z $LVEF 41-50\%$);
- przewlekłą chorobę nerek u dorosłych pacjentów z $eGFR < 60$ ml/min/1,73m², albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Należy zauważyć, że wnioskowane wskazanie refundacyjne nie określa granicznej wartości HbA_{1c} - wniosek dotyczy pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą. Wnioskodawca przyjął, iż zgodnie ze stanowiskiem PTD, niewystarczająco kontrolowana cukrzyca oznacza *utrzymywanie się poziomu HbA_{1c} pomimo zastosowanej terapii powyżej różnych wartości w zależności od różnych czynników w związku z indywidualizacją celów. Cele indywidualne w zakresie glikemii obejmują zakres HbA_{1c} od 6% do 8%. Na potrzeby opracowania analitycznego przyjęto, że poziom ten wynosi średnio 7%, co odpowiada celowi ogólnemu cukrzycy. (...) Przyjęcie celu sztywno na poziomie 7% wykluczyłoby specyficzne grupy pacjentów.*

⁹ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-sierpnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2022-r>, Forxiga była refundowana do 31.10.2023 r. (brak w wykazie refundacyjnym – Obwieszczenie MZ nr 72 z dnia 20.10.2023), po dwumiesięcznej przerwie powróciła na listy refundacyjne (od 01.01.2024 r., obwieszczenie MZ nr 73 z dnia 11.12.2023 r.)

¹⁰ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r>

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Forxiga będzie dostępny dla pacjentów z odpłatnością [REDAKTOWANO] w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Zgodnie z wnioskiem, technologia lekowa Forxiga (dapagliflozyna) ma być refundowana w ramach istniejącej już grupy limitowej 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18.12.2024 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. oprócz produktu leczniczego Forxiga, w grupie limitowej 251:0: Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny, znajdują się również produkty lecznicze: Invokana (canagliflozinum) oraz Jardiance (empagliflozinum), refundowane w ramach refundacji aptecznej – odpłatność 30%; refundowane we wskazaniu tożsamym z aktualnym wskazaniem refundacyjnym dapagliflozyny dla cukrzycy typu 2.

Instrument dzielenia ryzyka

W ramach proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wnioskodawca [REDAKTOWANO]

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

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: AWA Jardiance (OT.423.0.11.2024)

Epidemiologia

Według WHO liczba dorosłych pacjentów chorych na cukrzycę przekroczyła 800 milionów na całym świecie, co oznacza ponad czterokrotny wzrost od 1990 r. (WHO 2024) i liczba chorych cały czas wzrasta (OECD 2018).

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). W 2018 r. liczba ta wzrosła do 2,86 mln, a w 2023 r. liczba osób dorosłych chorych na cukrzycę wynosiła 3,23 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: AWA Jardiance (OT.423.0.11.2024)

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: AWA Forxiga (OT.423.0.19.2023)

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w ADP wnioskodawcy.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

W tabelach poniżej przedstawiono dane za lata 2019–2023 dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg kodów ICD-10: E11 (baza SWIAD) oraz dane dotyczące refundacji leków z grupy flozyn (baza LEK).

Z danych z bazy SWIAD NFZ wynika, że cukrzycę typu 2 w 2023 r. rozpoznano u 2 547 062 osób dorosłych. Zgodnie z danymi NFZ, lek Forxiga we wszystkich obecnie refundowanych wskazaniach w 2023 r. zrefundowano u ok. 170 tys. pacjentów, na łączną kwotę ok. 152 mln PLN u wszystkich pacjentów i ok 110 mln PLN w populacji pacjentów ≥ 65 r.ż.

Szczegółowe dane zawarto w tabelach poniżej.

Tabela 5 Liczba pacjentów z rozpoznaniem cukrzyca insulinoniezależna (ICD-10: E11) oraz liczba pacjentów, u których zrefundowano receptę na leki z grupy flozyn w okresie 2019 r. – 2023 r. (źródło: baza SWIAD, LEK)

Pacjenci (unikalne numery id)		2019	2020	2021	2022	2023	
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: E11 wraz z podkodami	< 18 lat	2 980	2 670	2 917	3 174	3 280	
	≥ 18 lat	2 134 708	2 073 683	2 160 152	2 242 034	2 547 062	
	Ogółem	2 137 640	2 076 295	2 163 006	2 245 146	2 550 260	
U których zrefundowano receptę na produkt leczniczy	Forxiga (dapagliflozyna) (kod GTiN: 05909990975884)	< 18 lat	1	7	2	4	14
		≥ 18 lat	4 842	11 894	24 663	98 004	170 088
		Ogółem	4 843	11 900	24 664	98 007	170 100
	Jardiance (empagliflozyna) (kod GTiN: 05909991138509)	< 18 lat	1	17	6	6	6
		≥ 18 lat	11 025	36 629	54 327	121 199	232 515
		Ogółem	11 026	36 640	54 332	121 205	232 521
	Invokana (kanagliflozyna) (kod GTiN: 05909991096106)	< 18 lat	0	4	0	0	0
		≥ 18 lat	2 429	6 217	9 504	9 668	10 725
		Ogółem	2 429	6 221	9 505	9 668	10 725

Pacjenci (unikalne numery id)		2019	2020	2021	2022	2023
Co najmniej jeden z ww.	< 18 lat	2	28	9	10	20
	≥ 18 lat	18 270	54 203	87 510	224 615	397 775
	Ogółem	18 272	54 224	87 517	224 624	397 793

Tabela 6 Dane na temat refundacji produktów leczniczych z grupy flozyn (źródło: Baza LEK)

Produkt leczniczy	Parametr	Grupa wiekowa	2019	2020	2021	2022	2023
Forxiga (dapagliflozyna) (kod GTiN: 05909990975884)	Liczba pacjentów*	Ogółem	4 843	11 900	24 664	98 007	170 100
		≥ 65 lat	2 198	5 891	14 195	64 971	118 895
	Kwota refundacji [PLN]	Ogółem	1 170 976,79	9 155 045,16	17 855 933,54	58 442 519,06	152 362 896,72
		≥ 65 lat	553 284,25	4 407 163,96	9 787 148,86	37 595 208,76	110 659 986,19
Jardiance (empagliflozyna) (kod GTiN: 05909991138509)	Liczba pacjentów*	Ogółem	11 026	36 640	54 332	121 205	232 521
		≥ 65 lat	5 322	19 032	30 834	78 980	162 857
	Kwota refundacji [PLN]	Ogółem	2 364 131,58	26 894 596,48	43 867 828,86	84 464 470,10	214 749 659,48
		≥ 65 lat	1 135 275,16	13 719 565,82	24 081 383,54	52 979 889,84	157 502 331,74
Invokana (kanagliflozyna) (kod GTiN: 05909991096106)	Liczba pacjentów*	Ogółem	2 429	6 221	9 505	9 668	10 725
		≥ 65 lat	1 044	3 245	5 383	5 812	6 836
	Kwota refundacji [PLN]	Ogółem	591 353,29	4 621 917,72	8 252 155,98	9 548 795,69	9 813 484,15
		≥ 65 lat	266 385,09	2 330 430,52	4 663 664,08	5 689 455,39	6 545 221,85

*Liczba pacjentów (unikalne numery id), u których zrefundowano receptę na produkt leczniczy

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące refundacji flozyn w ramach listy D2¹¹. Zgodnie z danymi NFZ w ramach listy D2 lek Forxiga wydano bezpłatnie 73 563 pacjentom ≥65 r.ż. Kwota refundacji dapagliflozyny dla tych pacjentów wyniosła ok. 40,11 mln PLN.

Tabela 7 Uprawnienia dodatkowe – leki bezpłatne w populacji 65+ (wejście w życie od 1 września 2023 r.)

Produkt leczniczy	Parametr	2023
Forxiga (dapagliflozyna) (kod GTiN: 05909990975884)	Liczba pacjentów (unikalne numery id), u których zrefundowano receptę na produkt leczniczy oraz sprawozdano adekwatny kod uprawnienia dodatkowego S w populacji 65+*	73 563
	Kwota refundacji [PLN]	40 110 536,82
Jardiance (empagliflozyna) (kod GTiN: 05909991138509)	Liczba pacjentów (unikalne numery id), u których zrefundowano receptę na produkt leczniczy oraz sprawozdano adekwatny kod uprawnienia dodatkowego S w populacji 65+*	124 119
	Kwota refundacji [PLN]	77 917 036,09
Invokana (kanagliflozyna) (kod GTiN: 05909991096106)	Liczba pacjentów (unikalne numery id), u których zrefundowano receptę na produkt leczniczy oraz sprawozdano adekwatny kod uprawnienia dodatkowego S w populacji 65+*	4 027
	Kwota refundacji [PLN]	2 082 964,70

Opinie ekspertów

W ramach prac otrzymano 2 opinie eksperckie od prof. dr hab. n. med. Grzegorza Dzidy, Członka Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego oraz od dr hab. n.med. Mariusza Dąbrowskiego.

¹¹ D 2. Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561 z późn. zm.)

Według prof. Grzegorza Dzidy populacja pacjentów kwalifikujących się do leczenia lekiem Forxiga we wnioskowanym wskazaniu wynosi około 300 tysięcy chorych. Spośród nich dapagliflozyna byłaby stosowana u 40-50% pacjentów. Odsetek ten wynika ze stosunkowo powolnego tempa wdrażania tej grupy leków (zjawisko inercji terapeutycznej oraz specyfika leku wymagająca odpowiedniej edukacji pacjenta). Z kolei dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski oszacował liczbę osób kwalifikujących się do leczenia dapagliflozyną na 1,2 miliona, jednak nie wskazał on odsetka pacjentów, u których terapia zostałaby wdrożona.

Tabela 8. Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej na podstawie opinii ekspertów

Populacja	prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida Członek Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego	dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski Zakład Patofizjologii Człowieka Uniwersytet Rzeszowski
Dorośli pacjenci z rozpoznaną cukrzycą typu 2		
Obecna liczba chorych w Polsce	3 260 tys. ¹	3,2 mln
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	ok. 400 tys. ²	100 tys.
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Nie dotyczy w tym wskazaniu	40%
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	¹ dane NFZ 2023 ² zapadalność rejestrowana wg NFZ Raport systemowy CRM (październik 2024)	Szacunki własne na podstawie danych POW NFZ w Rzeszowie
Chorzy z cukrzycą typu 2, leczeni co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c ≥ 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym¹² - wskazanie obecnie refundowane		
Obecna liczba chorych w Polsce	Max. 400-500 tys.*	700 tys.
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	-	-
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	40-50%**	-
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	-	Szacunki własne na podstawie danych użytych w badaniach klinicznych. Dane NFZ i GUS.
Chorzy z cukrzycą typu 2, stosujący co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym⁶ – wskazanie wnioskowane		
Obecna liczba chorych w Polsce	300 tys. ^	1,2 mln.
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	-	-
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	ok. 40-50%^^	-
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	-	Szacunki własne na podstawie danych użytych w badaniach klinicznych. Dane NFZ i GUS.

* w porównaniu do obecnego wskazania refundowanego, objęcie w tym wskazaniu to populacja maksymalnie 400-500 tys. pacjentów, gdyż pacjenci na jednym leku doustnym to pacjenci młodszy i mniej obciążeni kardiologicznie

** u ok. 40-50% z 400-500 tys. ze względu na obserwowaną inercję w stosowaniu tej grupy leków a przy rozszerzeniu refundacji na etapie drugiego leku liczbę tę należy pomniejszyć o osoby z przeciwwskazaniami, osoby źle tolerujące, „antyflocynowców” oraz pacjentów stosujących już ten lek ze wskazań pozaglikemicznych (nefro- i kardio).

^ 50% chorych przyjmuje jeden lek, 30% chorych na 2 lekach ma HbA1c 7,5% i ok. 50% tych chorych ma wysokie ryzyko S-N, ok. 25% tych chorych przyjmuje iSGLT2 ze wskazań innych niż glikemiczne

¹² 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.

^{^^} z 300 tys. ze względu na stosunkowo wolno postępującą adopcję tej grupy leków (inercja terapeutyczna, trudny lek wymagający edukacji pacjenta). Obecnie tylko ok. 25% pacjentów otrzymuje leki z tej grupy mimo silnych wskazań do ich stosowania.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- National Guideline Clearinghouse, Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>); • Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (<http://www.health.govt.nz/>);
- Tuning Research into Practice – TRIP, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie: Polskie Towarzystwo Diabetologiczne - www.ptdiab.pl; American Diabetes Association – www.diabetes.org; European Association for the Study of Diabetes – www.easd.org; Diabetes Canada (<http://guidelines.diabetes.ca>); American Association of Clinical Endocrinologists (<https://www.aace.com>); Australian Diabetes Society (<https://diabetessociety.com.au>);

Wyszukiwanie przeprowadzono 04.11.2024 r. Ze względu na fakt, iż produkt leczniczy Forxiga był przedmiotem oceny Agencji w leczeniu cukrzycy typu 2 w 2023 r. (AWA nr OT.423.0.19.2023, zlecenie w BIP AOTMiT 105/2023¹³), w niniejszej AWA przeprowadzono aktualizację wyszukiwania wytycznych i zaleceń klinicznych uwzględniając opracowania opublikowane w latach 2023-2024. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 8 opracowań wytycznych: PTD 2024 (Polskie Towarzystwo Diabetologiczne), ADA 2023 i ADA 2024 (Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne), ACP 2024 (Amerykańskie Kolegium Lekarzy), ADS 2024 (Australijskie Towarzystwo Diabetologiczne), RACGP 2024 (Australijskie Towarzystwo Lekarzy Ogólnych), ESC 2023 (Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne), AACE 2023 (Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologów Klinicznych).

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w przypadku leczenia cukrzycy typu 2 leczenie farmakologiczne opiera się w pierwszej kolejności na metforminie, a następnie na dodaniu pochodnych sulfonylomocznika, inhibitorów DPP-4, inhibitorów SGLT-2, czy agonistów receptora GLP-1 (w tym dulaglutynu). Kolejnym etapem leczenia jest najczęściej insulinoterapia. Zalecane schematy terapeutyczne obejmują różne podejścia w zależności od specyficznych potrzeb pacjentów, ze szczególnym uwzględnieniem ryzyka sercowo-naczyniowego, niewydolności serca i przewlekłej choroby nerek.

Odnalezione wytyczne rekomendują zastosowanie inhibitorów SGLT2 (w tym empagliflozyny) i/lub agonisty receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) niezależnie od poziomu HbA1c u osób chorych na cukrzycę typu 2, u których stwierdzono chorobę sercowo-naczyniową o podłożu miażdżycowym (ASCVD), niewydolność serca, lub u których istnieją wskaźniki wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

W wytycznych PTD 2024 i ADS 2024 u osób z cukrzycą za ogólny cel wyrównania glikemii wyrażony wartością HbA1c przyjęto odsetek nie większy niż 7,0% (53 mmol/mol). W wytycznych PTD 2024 wskazano, iż wyniki badań klinicznych z randomizacją 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 SGLT2. U osób z chorobami sercowo-naczyniowymi, licznymi czynnikami ryzyka lub przewlekłą chorobą nerek preferowane są flozyny, a w przypadku pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub licznymi czynnikami ryzyka należy rozważyć zastosowanie obu grup leków.

¹³ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8204-105-2023-zlc>

Zgodnie z wytycznymi ADA 2023 i ich aktualizacją ADA 2024 u osób dorosłych z cukrzycą typu 2 i ustalonym lub wysokim ryzykiem miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, niewydolności serca i/lub przewlekłej choroby nerek, plan leczenia powinien obejmować leki zmniejszające ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i nerek (np. inhibitory SGLT2 i/lub agonistów receptora GLP-1 RA) w celu kontrolowania glikemii i kompleksowej redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnie od poziomu HbA1c i z uwzględnieniem czynników specyficznych dla danego pacjenta.

Zgodnie z wytycznymi ACP 2024 należy dążyć do osiągnięcia poziomu HbA1c w przedziale od 7% do 8% u większości dorosłych z cukrzycą typu 2 oraz zmniejszenia intensywności leczenia farmakologicznego u dorosłych z poziomem HbA1c poniżej 6,5%. Ponadto w wytycznych AACE 2023 wskazano, że w sytuacji, gdy początkowy poziom HbA1c wynosi >7,5%, może być konieczne wczesne leczenie skojarzone 2 lekami, a u osób z początkowym poziomem HbA1c >9% lub 1,5% powyżej celu należy rozpocząć jednoczesne podawanie 2 lub 3 leków przeciwcukrzycowych. Zgodnie z ACP 2024 u osób dorosłych z cukrzycą typu 2 i ustalonym lub wysokim ryzykiem miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, niewydolności serca i/lub przewlekłej choroby nerek, plan leczenia powinien obejmować leki zmniejszające ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i nerek (np. SGLT2 i/lub GLP-1). Zaleca się w pierwszej kolejności dodawanie inhibitorów SGLT-2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z niewydolnością serca lub przewlekłą chorobą nerek. Agoniści GLP-1 powinni być w pierwszej kolejności dodawani do terapii u pacjentów z cukrzycą typu 2 i zwiększonym ryzykiem udaru, lub dla których utrata masy ciała jest ważnym celem leczenia.

Australijskie wytyczne RACGP 2024 rekomendują dodanie SGLT2i do innych leków obniżających poziom glukozy u dorosłych z cukrzycą typu 2, którzy mają CVD, wiele czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub choroby nerek.

W wytycznych AACE 2023 wskazano, że u osób z cukrzycą typu 2 SGLT-2i znamienne zmniejszyły ryzyko hospitalizacji z powodu HF, poprawiały wyniki leczenia nerek, a w niektórych przypadkach zmniejszyły ryzyko śmierci związanej z CV i/lub MACE.

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC 2023) wskazują, że inhibitory SGLT2 o udowodnionej korzyści dla układu CV (empagliflozyna, dapagliflozyna, kanagliflozyna, sotagliflozyna) są zalecane u pacjentów z cukrzycą typu 2 i miażdżycową chorobą układu krążenia w celu zmniejszenia liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych, niezależnie od początkowej lub docelowej wartości HbA1c i niezależnie od jednocześnie stosowanych leków hipoglikemizujących.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) 2024</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą – Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego</u></p> <p>Cel leczenia: osiągnięcie i utrzymanie wartości docelowych HbA1c \leq 7% (\leq 53 mmol/mol), z wyjątkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> HbA1c \leq 6,5% (\leq 48 mmol/mol): w przypadku krótkotrwałej cukrzycy typu 2 (< 5 lat); u dzieci i młodzieży, niezależnie od typu choroby, gdy dążenie do celu nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii i pogorszeniem jakości życia; HbA1c 8,0-8,5% (64–69 mmol/l): w przypadku chorych w zaawansowanym wieku z wieloletnią cukrzycą i istotnymi powikłaniami o charakterze makroangiopatii (przebyty zawał serca i/lub udar mózgu) i/lub licznymi chorobami towarzyszącymi, gdy przewidywany czas przeżycia jest krótszy niż 10 lat; HbA1c < 6,5% (< 48 mmol/mol) u kobiet z cukrzycą przedciążową planujących ciążę; HbA1c < 6,0% (< 48 mmol/mol) u kobiet będących w II i III trymestrze ciąży, jeśli nie wiąże się z większą częstością hipoglikemii. <p><u>Najważniejsze rekomendacje</u></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 rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2 należy rozważyć w pierwszej kolejności inhibitory SGLT2 (flozyny) lub agonistów receptora GLP-1, lub metforminę. 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 (HbA1c \geq 8,5%). [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 przeciwhiperlikemiczny. Decyzji tej nie należy odwlekać 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 rozważyć 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 celu 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><u>Etap 1. – rozpoczęcie terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • modyfikacja stylu życia polegająca na zmniejszeniu kaloryczności posiłków oraz zwiększeniu aktywności fizycznej do minimum 30–45 minut na dobę w celu redukcji masy ciała, • leczenie farmakologiczne może być inicjowane poprzez monoterapię lub terapię skojarzoną; jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2 należy rozważać w pierwszej kolejności inhibitory SGLT-2, agonistów receptora GLP-1 oraz metforminę, • agoniści 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; 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 lub licznymi czynnikami ryzyka należy rozważać zastosowanie obu grup leków; agonistów PPAR-γ oraz saksagliptyny nie należy stosować u osób z niewydolnością serca, • skuteczność terapeutyczną wdrożonego leczenia doustnego można ocenić dopiero po kilku tygodniach stosowania, • decyzja o inicjacji terapii skojarzonej w nowo rozpoznanej cukrzycy powinna być w szczególności rozważana u pacjentów z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, a także przy nasilonej hiperlikemii (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><u>Etap 2. – intensyfikacja terapii lekami doustnymi lub agonistami receptora GLP-1, lub podwójnym agonista receptorów GIP/GLP-1:</u></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 lek inkretynowy (inhibitor DPP-4 lub agonista receptora GLP-1, lub podwójny agonista receptorów GIP/ GLP-1), lub pochodna sulfonylomocznika, lub agonista PPAR-g. Wybór leku na każdym etapie powinien uwzględniać schorzenia towarzyszące, w pierwszym rzędzie zdiagnozowaną chorobę układu sercowo-naczyniowego i 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. Efekt ten wykazano w przypadku niektórych inhibitorów SGLT2 i niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1. Wczesna terapia skojarzona flozynami i/lub niektórymi agonistami receptora GLP-1, i/lub metforminą powinna być w wymienionych powyżej przypadkach rozważana u każdego pacjenta niezależnie od osiągnięcia celu terapeutycznego. Również w przypadku współistnienia otyłości wskazane jest preferowanie agonisty receptora GLP-1 lub podwójnego agonisty receptorów GIP/GLP-1, lub inhibitorów SGLT-2. Przy dużym ryzyku hipoglikemii należy rozważyć te same grupy leków oraz inhibitor DPP-4 lub agonistę PPAR-y. • modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa lub czterolekowa z zastosowaniem leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: metformina, inhibitory SGLT2, agoniści receptora GLP-1, podwójny agonista receptora GIP/GLP-1, pochodne sulfonylomocznika, inhibitory DPP-4, agonista PPAR-y. Wybór leków na tym etapie opiera się na tych samych przesłankach co na wcześniejszym etapie oraz na ogólnych zasadach kojarzenia leków przeciwhiperlikemicznych. <p><u>Etap 3. – intensyfikacja leczenia poprzez zastosowanie insuliny:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta, przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający, analog ultradługodziałający), z kontynuacją podawania metforminy oraz innych leków doustnych lub agonisty receptora GLP-1 w iniekcjach, lub podwójnego agonisty receptora GIP/GLP-1, zwłaszcza przy współistniejącej otyłości. U pacjentów będących na pierwszej terapii iniekcyjnej, np. insulinie bazowej lub agoniście receptora GLP-1, możliwa jest intensyfikacja przez zastosowanie preparatów złożonych

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>o stałej proporcji insuliny bazowej i agonisty receptora GLP-1. Preparaty te mogą być także pierwszą terapią iniekcyjną.</p> <ul style="list-style-type: none"> modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z rekomendowaną kontynuacją podawania metforminy oraz innych leków doustnych (metforminy, leku inkretynowego, agonisty receptora PPAR-γ, inhibitora SGLT-2) lub agonisty receptora GLP-1 w iniekcjach, lub podwójnego agonisty GIP/GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadmiernej masie ciała. Na każdym etapie leczenia należy dążyć do osiągnięcia indywidualnie zdefiniowanego celu glikemicznego, masy ciała oraz innych celów terapii wieloczynnikowej. <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. 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.</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> <pre> graph TD Start[Miażdżycowa choroba CV, niewydolność serca, przewlekła choroba nerek, bardzo wysokie ryzyko CV związane z licznymi czynnikami ryzyka CV] -- "+" --> Add1[Dodaj inhibitor SGLT-2 lub agonistę receptora* GLP-1, o ile nie był wcześniej stosowany] Start -- "-" --> Continue[Kontynuacja terapii] Add1 --> HbA1c1[Jeżeli HbA1c powyżej celu] Continue --> HbA1c2[Jeżeli HbA1c powyżej celu] HbA1c1 --> Add2[Dodanie jednego, a następnie drugiego leku z klasy, która nie była dotąd stosowana: • metformina • PSM • agonista receptora GLP-1 • TZD • inhibitor SGLT-2 • insulina bazowa • inhibitor DPP-4] HbA1c2 --> Add3[Rozważ dodanie jednego, a następnie drugiego leku z klasy, która nie była dotąd stosowana: • metformina • PSM • agonista receptora GLP-1 • TZD • inhibitor SGLT-2 • insulina bazowa • inhibitor DPP-4] Add2 --> HbA1c3[Jeżeli HbA1c powyżej celu] Add3 --> HbA1c3 HbA1c3 --> Add4[Insulina bazowa (o ile nie została wcześniej wdrożona) lub insulinoterapia złożona w terapii skojarzonej z lekami doustnymi lub agonistą receptora GLP-1 w postaci iniekcji] </pre> <p>Rysunek 1. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio leczonych metforminą i/lub innym lekiem lub innymi lekami</p> <p>CV – układ sercowo-naczyniowy, PSM – pochodne sulfonilomocznika, TZD – tiazolidynediony (agonista PPAR-γ) *Fiozynę lub agonistę receptora GLP-1 należy dodać niezależnie od stopnia złożoności modelu (np. terapia trójlekowa i czterolekowa, złożony model insulinoterapii u każdego pacjenta bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, który nie otrzymywał leków z tych grup</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: dowody z właściwie przeprowadzonej wieloośrodkowej próby klinicznej; dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych</p> <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; dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wieloośrodkowej próby klinicznej; dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych.</p> <p>B: Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru; dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych; Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case-control).</p> <p>C: Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań: dowody z randomizowanych prób klinicznych z ≥ 1 poważnym lub ≥ 3 mniejszymi zastrzeżeniami metodologicznymi, które mogłyby unieważnić uzyskane wyniki; dowody z badań obserwacyjnych z dużym potencjałem błędów (takich jak seria przypadków, porównana z historyczną grupą kontrolną); dowody z serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków</p> <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 data-bbox="150 981 341 1055">American Diabetes Association (ADA) 2024</p> <p data-bbox="150 1066 341 1140"><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p data-bbox="150 1151 341 1247"><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała konflikt interesów</p>	<p data-bbox="373 264 1445 315"><u>Wytyczne kliniczne dotyczące farmakologicznego podejścia do leczenia glikemii, w tym standardów opieki nad cukrzyca</u></p> <p data-bbox="373 322 823 347">Leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych:</p> <ul data-bbox="421 353 1445 1957" style="list-style-type: none"> • W leczeniu należy uwzględnić zdrowy styl życia, edukację i wsparcie w zakresie samodzielnej kontroli cukrzycy, unikanie inercji terapeutycznej oraz społeczne uwarunkowania zdrowia [A] • Wybór produktów leczniczych dla dorosłych z cukrzyca typu 2 powinien być prowadzony w oparciu o podejście zorientowane na pacjenta i wspólne podejmowanie decyzji. Należy uwzględnić wpływ leczenia na choroby sercowo-naczyniowe i choroby nerek, jego skuteczność, ryzyko hipoglikemii, wpływ na masę ciała, koszty i dostępność, ryzyko działań niepożądanych oraz tolerancję, a także indywidualne preferencje [E] • Plan leczenia obniżającego poziom glukozy powinien uwzględniać podejścia wspierające cele związane z kontrolą masy ciała [A] • Należy stosować strategie farmakologiczne, które zapewniają wystarczającą skuteczność do osiągnięcia i utrzymania zamierzonych celów leczenia [A] • Nie należy opóźniać modyfikacji leczenia (intensyfikacji lub deintensyfikacji) u dorosłych, którzy nie osiągają indywidualnych celów leczenia [A] • Plan leczenia i zachowanie związane z przyjmowaniem leków powinny być regularnie oceniane (np. co 3-6 miesięcy) i dostosowywane w razie potrzeby, uwzględniając specyficzne czynniki wpływające na wybór leczenia [E] • Wczesną terapię skojarzoną można rozważyć na początku leczenia, aby skrócić czas do osiągnięcia indywidualnych celów leczenia [A] • U chorych bez chorób sercowo-naczyniowych i/lub nerek zastosowane środki farmakologiczne powinny adresować zarówno indywidualne cele dotyczące glikemii, jak i masy ciała [A] • U chorych, którzy nie osiągnęli swoich indywidualnych celów glikemicznych, wybór kolejnych środków obniżających poziom glukozy powinien uwzględniać indywidualne cele glikemiczne i dotyczące masy ciała, a także obecność innych zaburzeń metabolicznych i ryzyko hipoglikemii [A] • U dorosłych z cukrzyca typu 2, którzy nie osiągnęli swoich indywidualnych celów dotyczących masy ciała, zaleca się dodatkowe interwencje zarządzania masą ciała (np. intensyfikację modyfikacji stylu życia, strukturalne programy zarządzania masą ciała, środki farmakologiczne lub operację metaboliczną, w zależności od potrzeby) [A] • U chorych z ustalonym lub wysokim ryzykiem miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, niewydolnością serca i/lub przewlekłą chorobą nerek plan leczenia powinien obejmować lek lub leki zmniejszające ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i nerek (np. inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2 [SGLT2] i/lub agonista receptora glukagonopodobnego peptydu 1 [GLP-1 RA]) w celu kontroli glikemii i kompleksowej redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnie od poziomu HbA1c i z uwzględnieniem czynników specyficznych dla danej osoby [A]. • U chorych, którzy mają niewydolność serca (zarówno z obniżoną, jak i zachowaną frakcją wyrzutową), zaleca się stosowanie inhibitora SGLT2 w celu kontroli glikemii i zapobiegania hospitalizacjom z powodu niewydolności serca [A] • U dorosłych z cukrzyca typu 2, którzy mają niewydolność serca (zarówno z obniżoną, jak i zachowaną frakcją wyrzutową), zaleca się stosowanie inhibitora SGLT2 w celu kontroli glikemii i zapobiegania hospitalizacjom z powodu niewydolności serca. • U chorych, którzy mają przewlekłą chorobę nerek (z potwierdzonym szacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej [eGFR] wynoszącym 20–60 mL/min na 1,73 m² i/lub albuminurią), powinno się stosować inhibitor SGLT2 w celu minimalizacji progresji CKD (przewlekłej choroby nerek), redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zmniejszenia hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Jednakże korzyści glikemiczne ze stosowania inhibitorów SGLT2 są mniejsze przy eGFR <45 mL/min na 1,73 m² [A] • U chorych z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek (eGFR <30 mL/min na 1,73 m²), preferowane jest stosowanie agonisty receptora GLP-1 (GLP-1 RA) do kontroli glikemii ze względu na niższe ryzyko wystąpienia hipoglikemii oraz redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych [B] • U dorosłych z cukrzyca typu 2 należy rozważyć rozpoczęcie insulinoaterapii niezależnie od wcześniejszej terapii obniżającej poziom glukozy lub stadium choroby, jeśli występują dowody na trwający katabolizm (np. niespodziewana utrata masy ciała), jeśli występują objawy hiperglikemii, lub gdy poziom HbA1c lub glukozy we krwi są bardzo wysokie (tj. HbA1c >10% [>86 mmol/mol] lub glukoza we krwi ≥300 mg/dL [≥16,7 mmol/L]) [E] • Zastosowanie agonisty receptora GLP-1 (GLP-1 RA), w tym podwójnego agonisty polipeptydu insulintropowego zależnego od glukozy (GIP) i GLP-1 RA, jest preferowane w stosunku do insuliny [A] • Jeśli stosuje się insulinę, zaleca się terapię skojarzoną z agonistą receptora GLP-1 (GLP-1 RA), w tym podwójnym agonistą GIP i GLP-1 RA, dla większej redukcji glikemii oraz korzystnego wpływu na masę ciała i ryzyko hipoglikemii. Dawkowanie insuliny powinno być ponownie oceniane po dodaniu lub eskalacji dawki agonisty GLP-1 RA lub podwójnego agonisty GIP i GLP-1 RA [A]

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie leków obniżających poziom glukozy może być kontynuowane po rozpoczęciu insulinoterapii (chyba że są przeciwwskazane lub nietolerowane) dla ciągłych korzyści glikemicznych i metabolicznych (tj. korzyści w zakresie masy ciała, kardiometaboliczne lub nerkowe) [A] • Aby zminimalizować ryzyko hipoglikemii i obciążenie leczeniem przy rozpoczynaniu insulinoterapii u dorosłych z cukrzycą typu 2, należy ponownie ocenić potrzebę i/lub dawkę leków obniżających poziom glukozy, wiążących się z wyższym ryzykiem hipoglikemii (tj. pochodne sulfonylomocznika i meglitynidy) [A] • Podczas insulinoterapii monitoruj oznaki nadmiernego stosowania insuliny bazalnej, takie jak dawka bazalna przekraczająca 0,5 jednostki/kg/dzień, znaczna różnica w poziomie glukozy między porą snu a porankiem lub między posiłkami, występowanie hipoglikemii (świadomej lub nieświadomej) oraz duża zmienność glikemii. W przypadku podejrzenia nadmiernego stosowania insuliny bazalnej, należy niezwłocznie przeprowadzić dokładną rewaluację w celu dalszego dostosowania terapii do indywidualnych potrzeb pacjenta [E] • Rutynowo oceniaj wszystkich pacjentów z cukrzycą pod kątem przeszkód finansowych, które mogą utrudniać kontrolę cukrzycy. Klinicyści, członkowie zespołu opieki diabetologicznej i profesjonalści ds. usług socjalnych powinni współpracować, gdy jest to odpowiednie i wykonalne, aby wspierać tych pacjentów poprzez wdrażanie strategii zmniejszających koszty, a tym samym poprawiających ich dostęp do opieki opartej na dowodach [E] • U chorych, którzy napotykają na bariery finansowe, należy rozważyć stosowanie tańszych leków do kontroli glikemii (tj. metformina, pochodne sulfonylomocznika, tiazolidynodiony i insulina ludzka) w kontekście ich wpływu na ryzyko hipoglikemii, przyrost masy ciała, zdarzenia sercowo-naczyniowych i nerkowych oraz innych działań niepożądanych [E] • 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>Rekomendacje dotyczące farmakoterapii u chorych na cukrzycę typu 2 z chorobą sercowo-naczyniową:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U dorosłych z cukrzycą typu 2 i ustalonym lub wysokim ryzykiem miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, niewydolności serca i/lub przewlekłej choroby nerek, zaleca się stosowanie inhibitora SGLT2 lub GLP-1 z udowodnionymi korzyściami w zakresie chorób sercowo-naczyniowych jako część kompleksowych planów redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub leczenia obniżającego poziom glukozy [A] • U chorych na cukrzycę typu 2 z ustaloną ASCVD lub wieloma czynnikami ryzyka ASCVD można rozważyć terapię skojarzoną inhibitorem SGLT2 z udowodnionymi korzyściami sercowo-naczyniowymi i agonistą receptora GLP-1 z udowodnionymi korzyściami sercowo-naczyniowymi w celu dodatkowego zmniejszenia ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i nerkowych [A] • U chorych na cukrzycę typu 2 i z ustaloną niewydolnością serca z zachowaną lub zmniejszoną frakcją wyrzutową zaleca się stosowanie inhibitora SGLT2 (w tym inhibitora SGLT1/2) z udowodnionymi korzyściami w tej populacji pacjentów w celu zmniejszenia ryzyka pogorszenia niewydolności serca i zgonu sercowo-naczyniowego [A] • U chorych na cukrzycę typu 2 i z ustaloną niewydolnością serca z zachowaną lub zmniejszoną frakcją wyrzutową zaleca się stosowanie inhibitora SGLT2 z udowodnionymi korzyściami w tej populacji pacjentów w celu poprawy objawów, ograniczeń fizycznych i jakości życia [A] • U chorych na cukrzycę typu 2 i z bezobjawową niewydolnością serca w stadium B lub z wysokim ryzykiem lub ustaloną chorobą sercowo-naczyniową zaleca się leczenie inhibitorem SGLT (w tym inhibitorami SGLT2 lub SGLT1/2) w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca [A] • U chorych na cukrzycę typu 2 zaleca się stosowanie terapii zalecanej przez wytyczne dotyczące leczenia zawału mięśnia sercowego i objawowej niewydolności serca w stadium C, obejmującej inhibitory ACE/ARB, MRA, inhibitory receptora angiotensyny/neprylizyny, beta-blokery i inhibitory SGLT2, podobnie jak w przypadku terapii zgodnej z wytycznymi dla osób bez cukrzycy [A] <p><i>Poziom dowódów:</i></p> <p><i>A: Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonej wieloośrodkowej próby klinicznej; dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych.</i></p> <p><i>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wieloośrodkowej próby klinicznej; dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wieloośrodkowej próby klinicznej; dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych.</i></p> <p><i>B: Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru, dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych; Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case-control).</i></p> <p><i>C: Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań: dowody z randomizowanych prób klinicznych z ≥ 1 poważnym lub ≥ 3 mniejszymi zastrzeżeniami metodologicznymi, które mogłyby unieważnić uzyskane wyniki; dowody z badań obserwacyjnych z dużym potencjałem błędów (takich jak seria przypadków,</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>porównana z historyczną grupą kontrolną); dowody z serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków . Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem. E: Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne</p>
<p>American College of Physicians (ACP) 2024</p> <p>Źródło finansowania: ACP</p> <p>Konflikt interesów: część autorów zadeklarowała konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące nowych metod leczenia farmakologicznego u dorosłych chorych na cukrzycę typu 2</p> <p>Rekomendacja zawiera dowody na skuteczność i potencjalne szkody nowych terapii farmakologicznych w celu zmniejszenia ryzyka zgonu z wszystkich przyczyn, chorób sercowo-naczyniowych oraz postępu przewlekłej choroby nerek u dorosłych z cukrzycą typu 2.</p> <p>ACP zaleca dodanie inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2) lub agonisty receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1, w tym dulaglutyd, eksenatyd, liraglutyd, liksysenatyd i semaglutyd) do metforminy i modyfikację stylu życia u dorosłych z cukrzycą typu 2 i niewystarczającą kontrolą glikemii (silne zalecenie; dowody wysokiej jakości).</p> <ul style="list-style-type: none"> Stosowanie inhibitoru SGLT-2 w celu zmniejszenia ryzyka zgonu z wszystkich przyczyn, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, postępu przewlekłej choroby nerek oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Stosowanie agonistów GLP-1 w celu zmniejszenia ryzyka zgonu z wszystkich przyczyn, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz udaru mózgu. <p>Wytyczne ACP odradzają dodawanie inhibitora dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) do metforminy i modyfikacji stylu życia u dorosłych z cukrzycą typu 2 i niewystarczającą kontrolą glikemii w celu zmniejszenia zachorowalności i zgonu z wszystkich przyczyn (silne zalecenie; dowody wysokiej jakości).</p> <p>Metformina (o ile nie jest przeciwwskazana) i modyfikacje stylu życia są pierwszymi krokami w leczeniu cukrzycy typu 2. Przy wyborze dodatkowej terapii klinicyści powinni uwzględnić dowody dotyczące korzyści i potencjalnych szkód, obciążenie pacjenta, koszt leków oraz indywidualne preferencje pacjenta, docelową kontrolę glikemii, współistniejące choroby i ryzyko hipoglikemii.</p> <p>Zaleca się priorytetowo dodawanie inhibitorów SGLT-2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz niewydolnością serca lub przewlekłą chorobą nerek. Agoniści GLP-1 powinni być priorytetowo włączani u pacjentów z cukrzycą typu 2 i zwiększonym ryzykiem udaru lub dla których utrata masy ciała jest ważnym celem leczenia.</p> <p>Specjaliści kliniczni dążą do osiągnięcia poziomu HbA1c w przedziale od 7% do 8% u większości dorosłych z cukrzycą typu 2 oraz zmniejszenia intensywności leczenia farmakologicznego u dorosłych z poziomem HbA1c poniżej 6,5%. Indywidualny cel glikemii powinien opierać się na ryzyku hipoglikemii, oczekiwanej długości życia, czasie trwania cukrzycy, istniejących powikłaniach naczyniowych, głównych chorobach współistniejących, preferencjach pacjenta oraz dostępności zasobów, zdolności do odpowiedniego monitorowania hipoglikemii i innych potencjalnych zagrożeniach.</p> <p>Samodzielne monitorowanie stężenia glukozy we krwi może nie być konieczne u pacjentów przyjmujących metforminę w skojarzeniu z inhibitorem SGLT-2 lub agonistą GLP-1.</p> <p>W przypadku, gdy dodanie inhibitora SGLT-2 lub agonisty GLP-1 powoduje odpowiednią kontrolę glikemii, lekarze powinni zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie pochodnymi sulfonilomocznika lub insulinami długo działającymi ze względu na zwiększone ryzyko ciężkiej hipoglikemii.</p> <p>Pochodne sulfonilomocznika oraz insuliny długo działające są mniej skuteczne niż inhibitory SGLT-2 i agoniści GLP-1 w zmniejszaniu śmiertelności i zachorowalności z jakiegokolwiek przyczyny, mogą jednak mieć ograniczoną wartość w kontrolowaniu glikemii.</p> <p>Korzyści i szkody wynikające z dodatkowego leczenia farmakologicznego poza początkowym leczeniem dodatkowym są nieznanne (na przykład pacjent, który otrzymuje metforminę i inhibitor SGLT-2, ale w przyszłości otrzymuje dodatkowo agonistę GLP-1). Ponadto brakuje dowodów klinicznych dotyczących śmiertelności pacjentów, zachorowalności i hospitalizacji oraz dowodów ekonomicznych na stosowanie inhibitorów SGLT-2 i agonistów GLP-1 jako początkowego leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2.</p> <p>Plany opieki opartej na współpracy powinny uwzględniać zintegrowane działania mające na celu poprawę diety i kontrolę masy ciała, zdrowy sen, aktywność fizyczną, zarządzanie stresem oraz leczenie chorób współistniejących i jednocześnie przyjmowanych leków.</p> <p>Leczenie cukrzycy typu 2 powinno opierać się na współpracy i wyznaczaniu celów przez wszystkich członków zespołu, w tym farmaceutów klinicznych, aby ograniczyć ryzyko polipragmatyzacji i związanych z nią szkód.</p> <p>Obecnie nie ma generycznych inhibitorów SGLT-2 ani agonistów GLP-1, ale takie formułacje mogą stać się dostępne. Lekarze powinni przepisywać leki generyczne, gdy są dostępne, zamiast droższych leków oryginalnych.</p> <p>Lekarze i pacjenci powinni omówić koszt dodatkowego inhibitora SGLT-2 lub agonisty GLP-1 przy wyborze leku z którejś z tych klas.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> Wysoki – pewność, że prawdziwy efekt jest bliski szacunkowi efektu (interwencja „powoduje” efekt); Umiarkowany – pewna estymacja efektu, prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie bliski szacunkowi efektu, ale istnieje znaczna możliwość, że jest on zasadniczo różny (interwencja „prawdopodobnie powoduje” efekt); Niski – pewność co do oszacowania efektu jest ograniczona, prawdziwy efekt może być zasadniczo różny od oszacowania efektu (interwencja „może skutkować” efektem). ACP rekomenduje (silne) – pewność, że korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia lub odwrotnie, dotyczy większości pacjentów i większości okoliczności; ACP sugeruje (warunkowe) – korzyści prawdopodobnie przewyższają ryzyko i obciążenia lub odwrotnie, lecz istnieje znaczna niepewność, dotyczy wielu pacjentów, ale może różnić się w zależności od okoliczności, wartości i preferencji pacjenta. Konflikt interesów: CGC opracowało wytyczne kliniczne zgodnie z metodami opracowywania wytycznych ACP i swoją polityką dotyczącą ujawniania interesów i zarządzania konfliktami interesów. Wszystkie ujawnienia interesów finansowych i intelektualnych zostały</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Royal Australian College of General Practitioners RACGP 2024</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała konflikt interesów</p>	<p><i>ogłoszone, a potencjalne konflikty zostały omówione i zarządzane zgodnie z polityką CGC. Ujawnianie interesów i zarządzanie wszelkimi konfliktami można znaleźć na stronie internetowej ACP.</i></p> <p><u>Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ogólny cel wyrównania glikemii wyrażony wartością HbA1c wynosi $\leq 7\%$ (53 mmol/mol) z obowiązującą zasadą indywidualizacji leczenia danego pacjenta. Australijskie Towarzystwo rekomenduje dodanie inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2i) do innych leków obniżających poziom glukozy u dorosłych z cukrzycą typu 2, u których występuje ryzyko CVD, wiele czynników ryzyka sercowo-naczyniowego* i/lub choroby nerek. (Siła rekomendacji: Silna) Australijskie Towarzystwo rekomenduje dodanie agonisty receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-RA) do innych leków obniżających poziom glukozy u dorosłych z cukrzycą typu 2, u których występuje ryzyko CVD, liczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego* i/lub choroby nerek i nie mogą zostać podane leki SGLT2i z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań. (Siła rekomendacji: Silna) Leczenie nadciśnienia powinno obejmować klasy leków, które wykazały zmniejszenie zdarzeń sercowo-naczyniowych u osób z cukrzycą. Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi) lub (ARB) blokery receptora angiotensyny (ARB) są zalecaną terapią pierwszego rzutu w przypadku nadciśnienia u osób z cukrzycą i chorobą tętnic wieńcowych. U pacjentów z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym i albuminurią zaleca się rozpoczęcie leczenia inhibitorami ACE lub ARB, a następnie dostosowanie dawki do najwyższej zatwierdzonej i tolerowanej dawki. Zaleca się dodanie inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2i) do innych leków obniżających poziom glukozy u osób dorosłych z cukrzycą typu 2, u których występuje również choroba nerek. Zaleca się stosowanie agonistów GLP-1, jeśli pacjentowi nie można przepisać SGLT2i z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań. <p>*czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego definiuje się jako mężczyzn w wieku 55 lat i starsi lub kobiety w wieku 60 lat i starsze z cukrzycą typu 2, którzy mają jeden lub więcej tradycyjnych czynników ryzyka, w tym nadciśnienie tętnicze, dyslipidemię lub palenie tytoniu.</p> <p><u>Siła i poziom rekomendacji:</u> nie podano</p>
<p>American Diabetes Association (ADA) 2023</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała konflikt interesów</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 osiągnięciu i utrzymywaniu celów leczenia, takie jak metformina lub inne środki, w tym terapia skojarzona (wg schematu poniżej) - A Metformina powinna być kontynuowana po rozpoczęciu insulinoterapii (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 HbA1C ($>10\%$ [86 mmol/mol]) lub stężenie glukozy we krwi ($\geq 300\text{mg/dL}$ [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 Wśród osób z cukrzycą typu 2, z miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego lub wskaźniki wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, przewlekłą chorobą nerek lub niewydolnością 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 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 osiągają 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

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<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 właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wielośrodkowej 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 wyniki dowody z badań obserwacyjnych z dużym potencjałem błędów (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>
<p>American Association Of Clinical Endocrinologists (AACE) 2023</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie dotyczy</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała konflikt interesów</p>	<p><u>Wytyczne Amerykańskiego Stowarzyszenia Endokrynologii Klinicznej: Kompleksowy algorytm leczenia cukrzycy typu 2</u></p> <p>Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych</p> <ul style="list-style-type: none"> U osób chorych na cukrzycę typu 2 występuje znaczna zachorowalność spowodowana ASCVD, która jest główną przyczyną śmiertelności w tej grupie pomimo zastosowania współczesnej terapii lekami modyfikującymi stężenie lipidów, przeciwplatekcyjnymi i lekami przeciwnadciśnieniowymi. Terapeutyczne zmiany stylu życia pozostają podstawowym elementem kontroli glikemii i powinny obejmować zdrowy plan posiłków, regularną aktywność fizyczną i zachowanie zdrowego stylu życia i kontroli masy ciała. Co ważne, dla niektórych substancji należących do 2 z nowszych klas leków przeciwhiperglukemicznych, GLP-1 RA i SGLT-2i w dużych, międzynarodowych, wielośrodkowych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że zmniejszają ryzyko ASCVD u osób z cukrzycą typu 2 i rozpoznaniem ASCVD, a także u osób z wysokim ryzykiem ASCVD. Wykazano, że trzy z RA GLP-1 RA mają znamienne wpływy na zmniejszenie ryzyka poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), podczas gdy SGLT-2i znamienne zmniejszały ryzyko hospitalizacji z powodu HF, poprawiały wyniki leczenia nerek, a w niektórych przypadkach zmniejszały ryzyko śmierci CV i/lub MACE. Z tego względu, jeśli u osób z cukrzycą typu 2 rozpoznano ASCVD lub są one w grupie wysokiego ryzyka, należy rozpocząć leczenie pierwszego rzutu GLP-1 RA z udowodnioną korzyścią ze strony układu sercowo-naczyniowego (np. liraglutyd, semaglutyd lub dulaglutyd) niezależnie od docelowej wartości HbA1C lub zastosowania innych leków przeciwhiperglukemicznych, w tym metforminy. Jako alternatywę dla GLP-1 RA, biorąc pod uwagę choroby współistniejące, potencjalne skutki uboczne i/lub preferencje pacjenta, klinicyści mogą zalecić rozpoczęcie SGLT-2i z udowodnioną korzyścią ze strony układu sercowo-naczyniowego, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia MACE lub śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób z cukrzycą typu 2 i rozpoznaniem ASCVD. W przypadku osób z cukrzycą typu 2 i rozpoznaniem ASCVD lub osób z wysokim ryzykiem ASCVD stosowanie SGLT-2i zmniejsza ryzyko hospitalizacji z powodu HF niezależnie od podstawowego leczenia przeciwhiperglukemicznego, terapii CV lub HbA1C, a u osób z HF i/lub przewlekłą chorobą nerek SGLT-2i powinno należy rozpocząć jako terapię pierwszego rzutu. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: brak informacji.</i></p>
<p>Australian Diabetes Society ADS 2023 (Australia)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne kliniczne dotyczące algorytmu zarządzania glikemią w cukrzycy typu 2</u></p> <p>Wszyscy pacjenci powinni otrzymać edukację dotyczącą środków stylu życia: zdrowej diety, aktywności fizycznej i kontroli masy ciała. Określony, indywidualny cel HbA1c zwykle wynosi ≤ 53 mmol/mol (7,0%), ale powinien być odpowiednio zindywidualizowany.</p> <p>Utrata masy ciała $\geq 10\%$ prawdopodobnie pozwoli na zmniejszenie lub zaprzestanie przyjmowania leków obniżających poziom glukozy. Należy rozważyć intensywne opcje zarządzania masą ciała, w tym: diety niskoenergetyczne lub bardzo niskoenergetyczne z zamiennikami posiłków, farmakoterapię lub chirurgię bariatryczną.</p> <p>Jeśli nie osiągnięto docelowego poziomu HbA1c lub jeśli występuje choroba sercowo-naczyniowa/przewlekła choroba nerek, należy: sprawdzić czy pacjent rozumie samoleczenie, w tym leczenie farmakologiczne; upewnić się, że obecne terapie są klinicznie odpowiednie, w tym choroby współistniejące/terapię wpływające na kontrolę glikemii; sprawdzić przestrzeganie zaleceń lekarskich; ocenić tolerancję, działania niepożądane i ryzyko interakcji.</p> <p><u>Monoterapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Metformina,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Sulfonylomocznik (alternatywnie), • Insulina (rzadziej stosowana), • Rzadziej stosowane: akarboza, inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT2, GLP-1RA lub tiazolidynodion. <p>Metformina jest zazwyczaj stosowana w monoterapii, chyba że jest przeciwwskazana lub źle tolerowana.</p> <p><u>Terapia podwójna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SGLT2i, • GLP-1 RA, • DPP-4i, • Sulfonylomocznik (alternatywnie), • Insulina (alternatywnie), • Rzadziej stosowane: akarboza lub tiazolidynodion. <p>Wybór leczenia polega na dodaniu doustnego środka lub terapii wstrzykiwanej. Wybór terapii podwójnej powinien być podyktowany względami klinicznymi (obecność lub wysokie ryzyko chorób układu krążenia, niewydolności serca, przewlekłej choroby nerek, ryzyka hipoglikemii, otyłości), profilem działań niepożądanych, przeciwwskazaniami i kosztami.</p> <p>Zaleca się dodanie SGLT2i (lub GLP-1RA, jeśli SGLT2i nie jest tolerowany lub przeciwwskazany) do innych leków obniżających poziom glukozy u dorosłych z cukrzycą typu 2, u których występują również choroby układu sercowo-naczyniowego, liczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub choroba nerek.</p> <p>Warunkowo zaleca się dodanie DPP-4i do innych leków obniżających poziom glukozy u dorosłych z cukrzycą typu 2, u których występuje choroba układu krążenia, wiele czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub choroba nerek, a którym nie można przepisać SGLT2i lub GLP-1RA z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań.</p> <p>Warunkowo zaleca się, aby sulfonylomocznik nie był lekiem pierwszego wyboru i aby w terapii dwulekowej zastosować metforminę, ponieważ może ona zwiększać ryzyko hipoglikemii.</p> <p>Wiele terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SGLT2i, • GLP-1 RA, • DPP-4i, • Sulfonylomocznik, • Insulina, • Rzadziej stosowane: akarboza lub tiazolidynodion. <p>Wybór leczenia polega na uwzględnieniu dodatkowego leku doustnego lub GLP-1 RA lub insuliny. Wybór leków powinien być podyktowany względami klinicznymi, jak powyżej. Należy rozważyć przegląd wszelkich poprzednich leków, które nie zmniejszyły HbA1c o $\geq 0,5\%$ po 3 miesiącach i wziąć pod uwagę korzyści glikemiczne i nieglikemiczne.</p> <p>Zaleca się dodanie SGLT2i (lub GLP-1RA, jeśli SGLT2i nie jest tolerowany lub przeciwwskazany) do innych leków obniżających poziom glukozy u dorosłych z cukrzycą typu 2, u których występują również choroby układu sercowo-naczyniowego, liczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub choroba nerek.</p> <p>Warunkowo zaleca się dodanie DPP-4i do innych leków obniżających poziom glukozy u dorosłych z cukrzycą typu 2, u których występuje choroba układu krążenia, wiele czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub choroba nerek, a którym nie można przepisać SGLT2i lub GLP-1RA z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań.</p> <p><u>Następnie, aby zintensyfikować leczenie w celu osiągnięcia docelowych wartości glikemii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku stosowania metforminy+sulfonylomocznika+DPP-4i należy rozważyć dodanie SGLT2i lub zamianę DPP-4i na GLP-1RA lub SGLT2i. • W przypadku dodania terapii inkretynowej należy zastosować albo DPP4i albo GLP-1RA (nie oba jednocześnie). • Jeśli stosowana jest insulina bazowa, należy rozważyć dodanie SGLT2i lub GLP-1RA lub insuliny bolusowej do posiłków lub zmienić na insulinę gotową/wspólną. • Jeśli stosowana jest metformina+DPP4i+SGLT2i, należy rozważyć dodanie sulfonylomocznika lub insuliny. <p>Należy w ciągu 3 miesięcy przeanalizować schemat leczenia i jeśli HbA1c nie jest zgodne z celem wzmocnić środki dotyczące stylu życia i przejrzeć strategię kontroli masy ciała.</p> <p>Wśród GLP-1 RA wymienia się dulaglutyd, liraglutyd oraz semaglutyd.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: brak informacji.</i></p>
<p>European Society of Cardiology ESC 2023 (Europa) <u>Źródło finansowania:</u> nie dotyczy</p>	<p>Wytyczne postępowania u pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej (CVD):</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z nadwagą lub otyłością należy rozważyć podanie leków obniżających poziom glukozy wpływających na utratę masy ciała (np. GLP-1 RA) w celu zmniejszenia masy ciała [Ia,B] • Aby zmniejszyć ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, zaleca się rzucenie palenia [I,A]. • Zaleca się priorytetowe traktowanie leków hipoglikemizujących o udowodnionych korzyściach ze strony układu sercowo-naczyniowego oraz o udowodnionym bezpieczeństwie ze strony układu sercowo-

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zdeklarowała konflikt interesów</p>	<p>naczyniowego w porównaniu z lekami bez udowodnionych korzyści ze stosowania układu sercowo-naczyniowego lub bez potwierdzonego bezpieczeństwa ze strony układu sercowo-naczyniowego [I,C].</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory SGLT2 o udowodnionym korzystnym wpływie na układ sercowo-naczyniowy (empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna, sotagliflozyna) są zalecane u pacjentów z T2DM i ASCVD w celu zmniejszenia liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych, niezależnie od początkowej lub docelowej wartości HbA1c i niezależnie od jednocześnie stosowanych leków hipoglikemizujących [I,A]. • GLP-1 RA o udowodnionym korzystnym wpływie na układ sercowo-naczyniowy (liraglutyd, semaglutyd s.c., dulaglutyd, efpeglenatyd) są zalecane u pacjentów z T2DM i ASCVD w celu zmniejszenia liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych, niezależnie od początkowej lub docelowej wartości HbA1c i niezależnie od jednocześnie stosowanych leków hipoglikemizujących [I, A] • Jeśli konieczna jest dodatkowa kontrola glikemii, u pacjentów z T2DM i ASCVD, należy rozważyć metforminę [IIa,C]. • Jeśli konieczna jest dodatkowa kontrola glikemii, u pacjentów z T2DM i ASCVD bez niewydolności serca, można rozważyć zastosowanie pioglitazonu [IIb,B]. • U pacjentów z T2DM bez ASCVD lub bez ciężkich uszkodzeń narządów, obarczonych wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem CVD, można rozważyć leczenie metforminą w celu zmniejszenia ryzyka CVD [IIb,C]. • U pacjentów z T2DM bez ASCVD lub bez ciężkich uszkodzeń narządów, ale z 10-letnim ryzykiem CVD $\geq 10\%$, można rozważyć leczenie inhibitorem SGLT2 lub GLP-1 RA w celu zmniejszenia ryzyka CVD [IIb,C]. <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>I – technologia rekomendowana</i></p> <p><i>IIa – technologia powinna być rozważona</i></p> <p><i>IIb – technologia może być rozważona</i></p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p><i>A – Metaanalizy, przeglądy systematyczne, wielokrotne badania RCT,</i></p> <p><i>B – Pojedyncze RCT lub duże nierandomizowane badania kliniczne,</i></p> <p><i>C – Konsensus opinii eksperckich, małe badania kliniczne lub badania retrospektywne.</i></p>

Skróty: ACE/ACEi – inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitor); ASCVD - miażdżycowa choroba układu krążenia; ARB – antagoniści receptora angiotensyny (ang. angiotensin receptor blocker); CGM – system ciągłego monitorowania stężenia glukozy (CGM, z ang. *continuous glucose monitoring*); CKD – przewlekła choroba nerek (ang. chronic kidney disease); CV – sercowo-naczyniowe (ang. cardiovascular); CVD – choroba sercowo-naczyniowa (ang. cardiovascular disease); CVOT – badania oceniające wyniki sercowo-naczyniowe (z ang. *cardiovascular outcomes trial*); DPP-4i – inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (z ang. *dipeptidyl peptidase inhibitors*); EF – frakcja wyrzutowa (ang. ejection fraction); eGFR – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate); GLP-1 – peptyd glukagonopodobny 1; GFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. glomerular filtration rate); HbA1c – hemoglobina glikowana; HF – niewydolność serca (ang. heart failure); HFpEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with preserved ejection fraction*); 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); MI – zawał mięśnia sercowego (z ang. *myocardial infarction*); SGLT-2 – inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2; T2D – cukrzyca typu 2; UACR - wskaźnik albumina/kreatynina w moczu (ang. urinary albumin-to-creatinine ratio).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 8 ekspertów klinicznych. W ramach prac wykorzystano 2 opinie eksperckie od prof. dr hab. n. med. Grzegorza Dzidy, Członka Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego oraz dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowskiego. Przedstawiono także stanowisko organizacji pacjenckiej przekazane przez Panią Monikę Kaczmarek, Prezes Zarządu Głównego Polskiego Stowarzyszenia Diabetologicznego.

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Szczegółowe informacje zawarto w poniższych tabelach.

Tabela 10. Opinie ekspertów klinicznych.

Pytanie	prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida Członek Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego	dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski Zakład Patofizjologii Człowieka Uniwersytet Rzeszowski
Istotny klinicznie punkt końcowy	<i>Zgon; inne powikłania cukrzycy, w tym MACE, hospitalizacja, zawał, udar; HbA1c; masa ciała; epizody hipoglikemii; działania niepożądane</i>	<i>Zawał serca; udar mózgu; niewydolność serca; migotanie przedsionków; przewlekła choroba nerek.</i>
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	<p><i>Zgon - Każda różnica w tym zakresie powinna być traktowana jako istotna zmiana</i></p> <p><i>inne powikłania cukrzycy, w tym MACE, hospitalizacja, zawał, udar - Każda różnica w tym zakresie powinna być traktowana jako istotna zmiana</i></p> <p><i>HbA1c - Każde zmniejszenie HbA1c może zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań</i></p> <p><i>masa ciała - Redukcja o ok.3-5% wyjściowej m.c.</i></p> <p><i>epizody hipoglikemii - Każda różnica w tym zakresie powinna być traktowana jako istotna zmiana</i></p> <p><i>działania niepożądane - Każda różnica w tym zakresie powinna być traktowana jako istotna zmiana</i></p>	<p><i>Redukcja ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca (cukrzyca, nawet bardzo dobrze wyrównana zwiększa to ryzyko o ok. 50%) w grupie prewencji wtórnej i pierwotnej).</i></p> <p>Redukcja ryzyka zgonu z powodu niewydolności serca</p> <p><i>Redukcja ryzyka powstania i progresji przewlekłej choroby nerek zarówno w grupie prewencji wtórnej (z albuminurią lub białkomoczem) i pierwotnej – efekt: uniknięcie / odroczenie konieczności leczenia nerkozastępczego (dializoterapia).</i></p> <p>Poprawa jakości życia / redukcja ryzyka hospitalizacji / wydłużenie życia</p> <p>Redukcja masy ciała</p> <p>Odroczenie konieczności wdrożenia insulinoaterapii</p>
Czy zasadne jest rozszerzenie refundacji leku Forxiga o pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym?	Zasadne zgodnie z wytycznymi PTD, EASD, ESC.	Zdecydowanie tak – jest to zgodne z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego i wspólnym stanowiskiem Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą (EASD) i Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Zgodnie z tymi zaleceniami fozyny (w tym Forxiga) powinny być stosowane jako lek pierwszego rzutu u pacjentów dotychczas nieleczonych lub leczonych innym lekiem przeciwcukrzycowym, jeśli występuje u nich jawna choroba sercowo-naczyniowa na tle miażdżycy, przewlekła choroba nerek lub wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe (ryzyko 10-letnie incydentu sercowo-naczyniowego $\geq 10\%$ wg skali Score-2 Diabetes – co mniej więcej odpowiada kryteriom proponowanym we wniosku.)

Pytanie	prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida Członek Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego	dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski Zakład Patofizjologii Człowieka Uniwersytet Rzeszowski
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Aktualnie dostępne opcje (pochodne SU/DPP-4) jako terapia dodana do metforminy nie są dedykowane pacjentom z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zgodnie z wytycznymi PTD, EASD, ESC. Jedyne rekomendowane a nierefundowane jako terapia dodana do metforminy są iSGLT-2 oraz aGLP-1.	Problemy mogą dotyczyć trzech głównych aspektów – utruty efektywności dotychczasowej terapii (cukrzyca typu 2 jest chorobą postępującą, w związku z czym skuteczność dotychczasowej terapii zwykle słabnie z czasem), hipoglikemii , która może prowadzić do szeregu niekorzystnych, zagrażających życiu skutków zdrowotnych (upadki, urazy, złamania, wypadki komunikacyjne, powikłania kardiologiczne – zaburzenia rytmu z letalnymi włączeniami, zawały serca) co szczególnie dotyczy insuliny i pochodnych sulfonilomocznika (zwłaszcza glicemipirydu) oraz przyrost masy ciała (co jest jedną z głównych przyczyn powstania cukrzycy) zwłaszcza u osób leczonych insuliną, pochodnymi sulfonilomocznika i pioglitazonem. Problemem może być też nietolerancja leków, np. metforminy, czy też – co czasami obserwuję – agonistów receptora GLP-1 (nudności do wymiotów włącznie, biegunki lub zaparcia), jak też pioglitazonu (przyrost masy ciała, pojawienie się obrzęków).
Rozwiązania związane systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	Refundacja iSGLT-2 w omawianym wskazaniu zgodnie z wytycznymi PTD, EASD, ESC.	Zwiększenie dostępności inhibitorów SGLT-2, które już nastąpiło spowodowało istotną poprawę stanu zdrowia (szczególnie układu krążenia i nerek), ma też swoje zauważalne już efekty - np. na Podkarpaciu liczba osób leczonych insuliną na przestrzeni ostatnich 5 lat zmniejszyła się o ponad 5 tysięcy. Nie znam danych kardiologicznych, ale np. w województwie łódzkim niewydolność serca była najczęstszą główną przyczyną hospitalizacji w oddziałach/klinikach kardiologii – redukcja tych hospitalizacji dzięki szerszemu zastosowaniu flozyn z pewnością spowoduje redukcję kosztów leczenia tej jednostki chorobowej. Podobnie rzecz się ma z przewlekłą chorobą nerek – wcześniejsze zastosowanie flozyn, także (a właściwie zwłaszcza) u pacjentów z filtracją kłębkową w fazie G1 lub G2 daje szansę na wydłużenie dobrej funkcji nerek u tych pacjentów i uniknięcie konieczności leczenia nerkozastępczego.
Potencjalne problemy ze stosowaniem ocenianej technologii	Brak.	Potencjalnym problemem mogą być grzybicze infekcje urogenitalne zarówno u kobiet, jak też mężczyzn – to powikłanie pojawia się u kilku procent pacjentów leczonych flozyną, ale zazwyczaj łatwo poddaje się leczeniu. Innym problemem może być ich stosowanie u pacjentów w wieku podeszłym, z zespołem kruchości, gdyż mogą prowadzić do hipotonii, upadków, urazów i złamań. Problemem może być też nasilenie objawów nietrzymania moczu (flozyny wywołują efekt diuretyczny). Jeszcze innym problemem może być ich stosowanie u osób z zaawansowaną miażdżycą tętnic kończyn dolnych. Ja osobiście mam też wątpliwości u mężczyzn ze stulejką czy pacjentów z odlewową kamicą miedniczek nerkowych. Stąd też celowe jest uświadamianie lekarzom leczącym takich pacjentów zagrożeń związanych ze stosowaniem tej klasy leków w tych grupach chorych.

Pytanie	prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida Członek Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego	dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski Zakład Patofizjologii Człowieka Uniwersytet Rzeszowski
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Brak.	<i>Szczerze mówiąc nie widzę istotnych zagrożeń, gdyż zakres wskazań refundacyjnych jest tak szeroki, że nie powinno dochodzić do nadużyć, a na podstawie wyników opublikowanych badań CVOT, w niewydolności serca i przewlekłej chorobie nerek inhibitory SGLT-2 są naturalną kontynuacją terapii metforminą ± inne leki, np. inhibitory DPP-4, agoniści receptora GLP-1, czy pochodne sulfonilomocznika, mogą też być ważnym dodatkiem do innych modeli terapeutycznych.</i>
Subpopulacje pacjentów, które mogłyby bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<i>Wskazanie oceniane stanowi już subpopulacje w porównaniu do wskazania rejestracyjnego i wytycznych PTD, EASD, ESC i nie należy go zawężać dodatkowo.</i>	<i>Tak, są to te grupy, które już wymieniałem – pacjenci z niewydolnością serca, chorobą wieńcową, przewlekłą chorobą nerek, ale też z otyłością, stłuszczeniem wątroby, niekontrolowanym nadciśnieniem. Warto jednak zauważyć, że także osoby bez niewydolności serca czy przewlekłej choroby nerek też odnoszą korzyści w postaci mniejszej zapadalności na te choroby (prewencja pierwotna) – a te powikłania stanowią 60% nowych przypadków powikłań sercowo-nerkowych u osób z cukrzycą dotychczas bez obecności chorób serca czy nerek.</i>
Subpopulacje pacjentów, które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	<i>Pacjenci ze schorzeniami urologicznymi (przerost prostaty, nietrzymanie moczu, pęcherz nadreaktywny, nawracające zakażenia układu moczowego) – skłonność do zakażeń układu moczowego.</i>	<i>Częściowo pisałem już o tym w punkcie 7 (potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii - przyp. Analityka), tutaj tylko powtórzę, że mam pewne wątpliwości dotyczące stosowania inhibitorów SGLT-2 u osób z zaawansowaną miażdżycą tętnic kończyn dolnych, u mężczyzn ze stulejką, u osób z odlewową kamicią nerek (ryzyko infekcji i urosepsy), u pacjentów leczonych immunosupresyjnie (urogenitalne infekcje grzybicze i oportunistyczne, w tym infekcje dróg moczowych), u pacjentów w zaawansowanym wieku z zespołem kruchości (frailty). W tych przypadkach rozważyłbym, czy korzyści przeważają nad zagrożeniami (np. niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową, czy przewlekła choroba nerek z obniżonym eGFR i albuminurią / białkomoczem są jednak bezwzględny wskazaniem do ich stosowania).</i>
Inne uwagi	-	<p><i>W ostatnich latach nastąpiła istotna zmiana paradygmatu leczenia cukrzycy w kierunku spersonalizowanej medycyny biorącej pod uwagę cały szereg czynników składających się na profil pacjenta:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Wiek</i> • <i>Płeć</i> • <i>Czas trwania cukrzycy oraz jej typ</i> • <i>Masa ciała (preferowanie leków redukujących masę ciała lub przynajmniej neutralnych, zwłaszcza u osób z otyłością)</i> <p><i>Jak widać obecnie obserwuje się odchodzenie od glukocentryczności i przeniesienie ciężaru na modyfikację czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w połączeniu z bezpieczeństwem terapii. Inhibitory SGLT-2 bardzo dobrze wpisują się w ten model, gdyż wpływają korzystnie na masę ciała, wartość ciśnienia tętniczego, mają znikome ryzyko wywołania hipoglikemii, a nawet – co ciekawe – w połączeniu z</i></p>

Pytanie	prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida Członek Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego	dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski Zakład Patofizjologii Człowieka Uniwersytet Rzeszowski
		<p><i>insulinoterapią rzadziej obserwowano ciężkie hipoglikemie niż przy monoterapii insuliną (także w cukrzycy typu 1). Dodatkowo inhibitory SGLT-2 obniżają stężenie triglicerydów, redukują stłuszczenie wątroby, zmniejszają sztywność naczyń, dzięki czemu redukują ryzyko rozwoju zaawansowanych powikłań cukrzycy mających bardzo istotny udział w kosztach jej leczenia¹.</i></p> <p><i>Moje osobiste doświadczenia ze stosowania flozyn jeszcze w erze sprzed wprowadzenia refundacji, u 247 pacjentów z obydwooma typami cukrzycy (dapagliflozyna miała wówczas taką rejestrację) były przedstawione przez moich studentów w czasie XX Zjazdu Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego w Łodzi w 2020 r. jako prezentacja ustna – wykazaliśmy w niej redukcję HbA1c o 0,73%, ciśnienia skurczowego o 5,3 mm Hg i masy ciała o 3,2 kg.</i></p>

SU – sulfonilmocznik, DPP-4 - dipeptydylo-peptydaza 4 (ang. *dipeptidyl peptidase-4*), PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, EASD – Europejskie Towarzystwo Badań nad cukrzycą (ang. *European Association for the Study of Diabetes*), ESC – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *European Society of Cardiology*), iSGLT-2 – inhibitor kontransportera glukozy i sodu (ang. *sodium-glucose linked transporter 2*), aGLP-1 – agonista receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (ang. *glucagon-like peptide-1 receptor agonist*), badanie CVOT – badanie nad wynikami sercowo-naczyniowymi (ang. *cardiovascular outcome trials*), eGFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *Estimated Glomerular Filtration Rate*), HbA1c - hemoglobina glikowana (ang. *glycated hemoglobin*).

¹ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149291824002170?via%3Dihub>

Poniżej zaprezentowano informacje o aktualnie stosowanych technologiach oraz o technologiach, które będą stosowane w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii na podstawie opinii ekspertów.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

ekspert	prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida Członek Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego	
Technologie medyczne	<p><i>Leki ze wszystkich grup są aktualnie stosowane: W ramach refundacji tylko w wycinku tego wskazania są obecnie dostępne leki z grupy SGLT-2 i GLP-1, które są rekomendowanymi przez wytyczne PTD 2024 jedynymi terapiami kardio- i nefroprotektoryjnymi do zastosowania u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jak we wskazaniu.</i></p> <p><i>Bez udokumentowanej kardio- i nefroprotekcji:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodne sulfonilmocznika, • insulina, • inhibitory α-glukozydazy, • inhibitory DPP-4, • agoniści PPAR-γ. <p><i>Kardio- i nefroprotektoryjne są tylko:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • inne inhibitory SGLT-2, • agoniści receptora GLP-1. 	

Odsetek pacjentów	aktualnie	100%, przy czym leki te nie mają udowodnionego działania kardio- i nefroprotekcynowego (wyjątek stanowią SGLT-2 i GLP1-RA, ale we wskazaniach, w których są obecnie refundowane dapagliflozyna jest już refundowana, nie będą więc one zastępowane w przypadku rozszerzenia wskazania dla dapagliflozyny).						
	w przypadku refundacji	Spodziewany brak istotnych zmian w strukturze obecnych leków - dapagliflozyna powinna być dodawana do obecnych leków w celu optymalizacji leczenia.						
Technologia	najtańsza	U pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – którego dotyczy wskazanie – SGLT-2 (dapagliflozyna powinna być dodawana do obecnych leków w celu optymalizacji leczenia).						
	najskuteczniejsza	U pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym –SGLT-2 i GLP-1(dapagliflozyna powinna być dodawana do obecnych leków w celu optymalizacji leczenia).						
Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne		<p>Wytyczne PTD 2020¹⁴ spośród najważniejszych rekomendacji w klasie [A] mówią:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2 należy rozważać w pierwszej kolejności inhibitory SGLT-2 (flozyny) lub agonistów receptora GLP-1, lub metforminę. - 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 nefroprotekcynowy leków [A]. - U pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub licznymi czynnikami ryzyka należy rozważać zastosowanie obu grup leków. - 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. 						
ekspert		<p>dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski Zakład Patofizjologii Człowieka Uniwersytet Rzeszowski</p>						
Technologie medyczne		<i>po pochodne sulfonilomocznika</i>	<i>pioglitazon</i>	<i>iDPP-4</i>	<i>aGLP-1</i>	<i>Podwójni agonści receptora dla GIP i GLP-1</i>	<i>iSGLT-2</i>	<i>insulina (zazwyczaj bazowa)</i>
Odsetek pacjentów	aktualnie	Ok. 45%	Ok. 2%	Ok. 4-6%	Ok. 4,0%	<1,0%	Ok. 30%	Ok. 20%
	w przypadku refundacji	Ok. 30-40%	Ok. 2%	Ok. 4-6%	Ok. 4,0%	<1,0%	Ok. 40-45%	Ok. 15%
Technologia	najtańsza	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	najskuteczniejsza	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne		większość leków z tej klasy, zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe (oprócz glikazydu, który redukuje też białkomocz), powodują przyrost	przeciwwskazany w niewydolności serca, redukcja dawki w niewydolności nerek	brak dodatkowych korzyści sercowo-naczyniowych, saksa- i alogliptyna zwiększają	sema- i dulaglutyd redukują ryzyko sercowo-naczyniowe (zwłaszcza udar mózgu)	tirzepatyd wykazał się największą skutecznością w redukcji masy ciała, glikemii i HbA1c, nawet w porównaniu z szybko działającym analogiem insuliny	empa- i kana- i dapagliflozyna redukuje ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, w tym ryzyko zgonu, redukują ryzyko	skutki pozytywne: obniżenie glikemii, ustąpienie objawów hiperglikemii,

¹⁴ https://ptdiab.pl/images/docs/zalecenia/Zalecenia-PTD_2020_PL.pdf

	<i>masy ciała i zwiększają ryzyko hipoglikemii</i>		<i>ryzyko niewydolności serca, nie hamują spadku eGFR</i>	<i>i białkomocz, ale nie hamują spadku eGFR, nie mają wpływu na wydolność serca</i>		<i>powstania niewydolności serca, hospitalizacji i zgonu z jej powodu (dapagliflozyna), o >40%, redukują ryzyko powstania i progresji przewlekłej choroby nerek o >40%)</i>	<i>skutki negatywne: przyrost masy ciała, wzrost ryzyka ciężkich hipoglikemii skutkujących upadkami lub wypadkami oraz incydentami sercowo-naczyniowymi</i>
--	--	--	---	---	--	---	---

iDPP-4 – inhibitory dipeptydylo-peptydazy 4 (ang. dipeptidyl peptidase-4), GLP-1-RA - agonista receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) (ang. glucagon-like peptide-1 receptor agonist), iSGLT-2 – inhibitory kontransportera glukozy-sodowego (ang. sodium-glucose linked transporter 2), PPAR γ -y – receptor aktywowany przez proliferatory peroksydomów (ang. Peroxisome proliferator-activated receptor γ), eGFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. Estimated Glomerular Filtration Rate), HbA1c - hemoglobina glikowana (ang. glycated hemoglobin)

Tabela 12 Opinia przedstawiciela organizacji pacjenckiej.

Pytanie	Monika Kaczmarek Prezes Zarządu Głównego Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków
Najbardziej dotkliwe objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.	<p>Cukrzyca wiąże się z szeregiem objawów uporczywych dla pacjenta, takich jak: wzmożone pragnienie, osłabienie i senność, zakażenia skóry lub układu moczowo-płciowego, a dodatkowo jest to choroba postępująca i nieodpowiednio leczona może prowadzić do wielu powikłań m.in. retinopatii, nefropatii, zespołu stopu cukrzycowej czy wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego (udar mózgu, choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze).</p> <p>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. 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).</p> <p>Zalecenia wskazują jednoznacznie, że dla pacjentów z grupy ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i cukrzycowej choroby nerek, ten lek powinien być lekiem pierwszego wyboru w monoterapii bądź powinny być łączone z metforminą. Zmiany w zaleceniach wynikają z ogromnej liczby danych naukowych wskazujących na korzystne działanie tej grupy leków skutkujące zmniejszeniem ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym także ryzyka zgonu z przyczyn kardiologicznych, oraz w zakresie zapobiegania rozwojowi przewlekłej choroby nerek. (Pełny tekst: Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2024, czyli ochrona sercowo-naczyniowo-nerkowa z metaboliką w tle, Mariusz Dąbrowski - Lekarz POZ 1/2024 (termedia.pl))</p>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<p>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 – 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 nefroprotekcyny.</p> <p>Obecnie pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem S-N (w tym z otyłością) w przypadku konieczności dołączenia kolejnego leku do metforminy otrzymują pochodne sulfonilomocznika (SU), które nie są zalecane u tych pacjentów przez wytyczne kliniczne oraz powodują hipoglikemię i przyrost masy ciała.</p>
Subpopulacje pacjentów, które mogłyby bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<p>Cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ 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: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.
Subpopulacje pacjentów, które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	<p>Warto podkreślić, że podtrzymany jest wymóg kryterium bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, wobec czego 50% pacjentów, którzy nie spełniają tego kryterium, nie kwalifikuje się do tej refundacji, a u tych, którzy będą się kwalifikować, flozyna będzie zastępowała koszt starszej terapii np. pochodnej sulfonilomocznika lub DPP-4 obecnie refundowanych.</p>
Rozwiązania związane systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<p>Flozyny są zarejestrowane w Europie i rekomendowane przez PTD i EASD do stosowania u pacjentów z cukrzycą typu 2 z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (S-N) na każdym etapie leczenia i niezależnie od poziomu HbA1c.</p> <p>Każdy etap leczenia oznacza, że u tak obciążonych pacjentów terapię cukrzycy typu 2 należy zacząć od flozyny – bez nawet wcześniejszego włączenia metforminy – by chronić u tych pacjentów serce, nerki. Czyli mogą być stosowane w monoterapii.</p>
Aspekty choroby wobec których pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii	<p>Dobrze kontrolowana cukrzyca, a co za tym idzie brak jej powikłań, to marzenie i cel każdego pacjenta oraz prowadzącego go lekarza. Tym samym, marzeniem i celem każdego pacjenta i lekarza jest mieć do dyspozycji skuteczne ku temu narzędzia. I te narzędzia są, jednakże bez pomocy Państwa w postaci refundacji pozostają nieosiągalne dla większości zainteresowanych. Rozszerzenie refundacji dla pacjentów w omawianym wskazaniu znacznie zmniejsza ryzyko zachorowalności i śmiertelności związane ze współistniejącymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi i nerkowymi (ryzyko śmiertelności wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 jest wyższe i odpowiada za ponad 70% zgonów w tej populacji). Wystąpienie powikłań sercowo-naczyniowych przyczynia się do znaczącego spadku jakości życia pacjentów oraz generuje znaczne obciążenia dla systemów finansowania opieki zdrowotnej oraz opieki społecznej.</p>
Potencjalne problemy ze stosowaniem ocenianej technologii	<p>W Polsce flozyny są refundowane tylko u pacjentów, którzy są leczeni przynajmniej 2 lekami przeciwcukrzycowymi, czyli w terapii trójlekowej, a nie w monoterapii – czyli bardzo długo tacy pacjenci pozostają bez zalecanej ochrony serca i nerek, gdyż najpierw są leczeni metforminą długie lata, następnie 2 lekami i dopiero może być dodana flozyna. Pacjenci z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym nie mają obecnie dostępu do refundowanego leczenia zgodnego z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.</p>
Inne uwagi	https://ptdiab.pl/zalecenia-ptd/zalecenia-aktywni-czlonkowie-2024

S-N – sercowo-naczyniowe, SU - sulfonilomocznik, PTK – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, EASD - Europejskie Towarzystwo Badań nad cukrzycą (ang. European Association for the Study of Diabetes), HbA1c - hemoglobina glikowana (ang. glycated hemoglobin), DPP-4 - dipeptydylo-peptydaza 4 (ang. dipeptidyl peptidase-4)

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 76), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu cukrzycy są:

- inhibitory α -glukozydazy: akarboza (we wskazaniu: cukrzyca);
- **flozyny**: kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna (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: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: - wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, - dyslipidemia, - nadciśnienie tętnicze, - palenie tytoniu, - otyłość);
- agoniści GLP-1: dulaglutyd, semaglutyd, insulina glargine + liksyzenatyd (we wskazaniu: cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 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 \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, - dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu);
- inhibitory DPP-4: sitagliptyna oraz sitagliptyna + metformina, wildagliptyna oraz wildagliptyna + metformina (w doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą, cukrzyca typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c>7% (przez co najmniej 3 miesiące);
- pochodne sulfonilomocznika: gliklazyd, glimepiryd, glipizyd (we wskazaniu: cukrzyca);
- biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym: metformina (we wskazaniu: cukrzyca);
- hormony trzustki: glukagon (we wskazaniu: cukrzyca)
- insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej: insulina glulizynowa, insulina ludzka, insulina lispro (we wskazaniu: cukrzyca);
- długodziałające analogi insuliny: insulina detemir, insulina degludec (we wskazaniu: leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 1 roku życia); insulina degludec + insulina aspart (we wskazaniu: leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat); insulina glargine (we wskazaniu: leczenie cukrzycy u dorosłych/leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu obrał placebo rozumiane jako kontynuacja dotychczasowego leczenia (optymalizacja leczenia).

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Kontynuacja dotychczasowego leczenia	(...) Uwzględniając polskie wytyczne leczenia cukrzycy jako komparator dla dapagliflozyny po nieskuteczności leczenia hipoglikemizującego należy rozważyć następujące leki (stosowane w różnych skojarzeniach między sobą i z metforminą): pochodną sulfonilomocznika, inhibitory DPP-4, inne inhibitory SGLT-2, agonistów receptora GLP-1, agonistów PPAR- γ , insulinę.	Komentarz przedstawiono pod tabelą.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	<p>(...) Zarówno inhibitory SGLT-2 jak i agonści receptora GLP-1 są refundowane w Polsce. Fozyny (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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość”, a więc we wskazaniu częściowo pokrywającym się z wnioskowanym. <u>W związku z tym, iż we wskazaniu refundacyjnym dapagliflozyna jest już refundowana a poza tym wskazaniem fozyny nie są refundowane, inne inhibitory SGLT-2 nie stanowią komparatora dla dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu.</u></p> <p>Z kolei dulaglutyd i semaglutyd oraz insulina glargine + liksyzenat refundowane są we wskazaniu: „cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z $HbA1c \geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu”, a więc we wskazaniu częściowo pokrywającym się z wnioskowanym i stanowiącym jednocześnie szczególny przypadek obecnego wskazania refundacyjnego dla fozyn (wyłącznie chorzy z otyłością). <u>W związku z tym, że dapagliflozyna jest już refundowana we wskazaniu pokrywającym wskazanie refundacyjne dla agonistów GLP-1, agonści 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 agonści 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 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. Warto także dodać, że siła działania hipoglikemizującego inhibitorów SGLT-2 i agonistów 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). Przynieszone argumenty dowodzą więc, że inhibitory DPP-4 nie stanowią odpowiedniego komparatora dla dapagliflozyny w nowym wnioskowanym wskazaniu.</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), stanowi placebo, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowego leczenia (optymalizacja leczenia).</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>	

DPP-4i – inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (z ang. *dipeptidyl peptidase inhibitors*); GLP-1 – peptyd glukagonopodobny 1; HbA1c – hemoglobina glikowana; SGLT-2 – inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2; PPAR γ -y – receptor aktywowany przez proliferatory peroksyosomów (ang. Peroxisome proliferator-activated receptor γ)

Jako komparator Wnioskodawca obrał kontynuację dotychczasowego leczenia (placebo, rozumiane jako optymalizacja dotychczasowego leczenia). Należy natomiast zauważyć, że do leków refundowanych¹⁵ w zbliżonej populacji do wnioskowanej należą zarówno inhibitory SGLT-2 (empagliflozyna, kanagliflozyna), jak i agoniści receptora GLP-1 (semaglutyd, dulaglutyd). W przypadku ujednoczenia wskazań refundacyjnych zwłaszcza w przypadku pozostałych flozyn (ujednoczenie w zakresie poziomu HbA1c i/lub stosowanej linii leczenia) będą one stanowiły komparatory względem siebie. Na zastosowanie leków z powyższych grup u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym wskazują również wytyczne PTD 2023.

Dodatkowo 16.12.2024 r. Rada Przejrzystości/Prezes Agencji wydali pozytywne stanowisko/ rekomendację (pod warunkiem wprowadzenia dodatkowego mechanizmu RSS umożliwiającego ograniczenie całkowitych wydatków płatnika, mechanizm typu CAP) dot. refundacji empagliflozyny¹⁶ we wskazaniu cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (stanowisko nr 147/2024). Niemniej jednak, wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Jardiance od 01.01.2025 r. pozostaje bez zmian w stosunku do poprzedniego Obwieszczenia MZ z dnia 18.09.2024 r.¹⁷ i dotyczy pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$.

W opinii Wnioskodawcy *flozyny nie stanowią komparatora dla dapagliflozyny w niniejszym wskazaniu, gdyż są one obecnie refundowane w tym samym wskazaniu, a nie we wskazaniu rozszerzonym, które jest przedmiotem wniosku.* Ponadto 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. W badaniu DECLARE-TIMI 58 włączonym do analizy klinicznej wnioskodawcy, u pacjentów kwalifikujących się do modyfikacji leczenia dokonywano optymalizacji terapii w ramieniu placebo według uznania badacza oraz w oparciu o lokalne wytyczne.

Wykluczone z puli komparatorów, ze względu na kontekst kliniczny, zostały też inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna). 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.

¹⁵ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r>

¹⁶ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/170/SRP/U_349_20241216_s_147_Jardiance_cukrzyca_w_ref_zacz_REOPTR.pdf

¹⁷ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r>

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 klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (Forxiga) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<i>Chorzy z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczeni terapiami hipoglikemizującymi (min 1 lekiem) z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, tj. zdiagnozowaną chorobą sercowo-naczyniową lub uszkodzeniem innych narządów objawiającym się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub z co najmniej 2 czynnikami ryzyka CV</i>	<ul style="list-style-type: none"> • mała liczebność populacji (<100 — założona duża populacja wynika z koncentracji na twardych punktach końcowych, których ocena w chorobach powszechnych jest możliwa wyłącznie na dużych próbach); • 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. 	-
Interwencja	<i>Dapagliflozyna w dawkowaniu zgodnym z ChPL (10 mg/d), jako lek dodany do dotychczasowej terapii hipoglikemizującej.</i>	<ul style="list-style-type: none"> • brak osobnych wyników dla analizowanej interwencji (w tym we właściwej dawce). 	-
Komparatory	<i>Placebo (kontynuacja dotychczasowego leczenia)</i>	-	Zgodnie z uwagami w rozdz. 3.6.
Punkty końcowe	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, tj. zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienne); • 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 	<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
	<p>powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych);</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon niezależnie od przyczyny; • hospitalizacje z powodu niewydolności serca; • zawał mięśnia sercowego; • udar niedokrwienny; • zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; • zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe; • złożony „nerkowy” punkt końcowy ($\geq 40\%$ 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); <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie; • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; • najważniejsze zdarzenia niepożądane; • ciężkie zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 2\%$ w którymkolwiek ramieniu badania. 		
Rodzaj badań	<ul style="list-style-type: none"> • prospektywne, • z randomizacją, • z grupą kontrolną, • z okresem stosowania terapii ≥ 12 tygodni. • opracowania wtórne*; • 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	<p>Włączono publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).</p> <p>W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących dapagliflozynę z wybranym komparatorem poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.</p>	Abstrakty konferencyjne (jeśli nie dotyczą włączonych badań).	

DAPA – dapagliflozyna, 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*), CV – sercowo-naczyniowe (ang. *cardiovascular*)

* 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;

** badania RWE zawężono do badań, gdzie DAPA porównywana była z placebo, z liczebnością chorych w badaniu > 500.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W AKL wykorzystano przegląd przeprowadzony w ramach analizy klinicznej dla dapagliflozyny w 2023 r. (AWA Forxiga 2023)¹⁸ i 2020 r. (AWA Forxiga 2020)¹⁹, który zaktualizowano i doprecyzowano kryteria włączenia. W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych przeszukano podstawowe bazy informacji medycznej: Medline (via PubMed), Embase (via Elsevier), Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination.

W celu odnalezienia niezależnych raportów oceny technologii medycznej przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INHATA (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, wyszukiwarek internetowych, strony internetowej producenta leku²⁰.

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).

Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono 20 czerwca 2024 r.²¹

W celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym badań i danych nieopublikowanych), wnioskodawca konsultował się także z producentem leku.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i populacji docelowej w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 05.11.2024 r. W wyniku wyszukiwań własnych odnaleziono dodatkowe publikacje – dwa przeglądy systematyczne Yankach 2024 oraz Abdelhady 2024, w których odpowiednio porównywany był wpływ inhibitorów na układ sercowo-naczyniowy oraz wyniki sercowo-naczyniowe u dorosłych pacjentów z T2DM. W odnalezionej meta-analizie sieciowej (Sinha 2024) oceniono wpływ dapagliflozyny i empagliflozyny na wyniki sercowo-naczyniowe.

W odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił skrócony opis tych publikacji, które zostały przedstawione w rozdz. 4.2.2.1. AWA.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

¹⁸ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8204-105-2023-zlc>

¹⁹ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6659-68-2020-zlc>

²⁰ <http://www.astrazeneca.com/>

- 1 randomizowane badanie kliniczne DECLARE-TIMI 58, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo DAPA (+ terapia podstawowa) vs PLA (+ terapia podstawowa) w populacji chorych z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową.
- 1 badanie obserwacyjne Norhammar 2019 oceniające efektywność praktyczną dapagliflozyny vs. inne leki przeciwcukrzycowe pod kątem oceny bezpieczeństwa CV i odsetka zdarzeń CV w populacji chorych z cukrzycą typu 2.
- W ramach dodatkowych dowodów uwzględniono badania RCT, w których oceniano skuteczność dapagliflozyny w jej pozostałych wskazaniach rejestracyjnych, w których nie wszyscy chorzy mieli cukrzycę:
 - u pacjentów z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową niezależnie od obecności lub braku cukrzycy typu 2 i z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową (badanie DAPA-HF),
 - u pacjentów z niewydolnością serca i frakcją wyrzutową lewej komory > 40% (tj. utrzymaną frakcją wyrzutową (badanie DELIVER),
 - u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek z cukrzycą typu 2 lub bez (badanie DAPA-CKD).

Nie odnaleziono opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

W ramach aktualizacji AKL z 2023 r.²² w zakresie przeglądu systematycznego nie odnaleziono nowych badań dotyczących skuteczności, bezpieczeństwa ani efektywności praktycznej dapagliflozyny.

4.1.3.1. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badanie pierwotne (DECLARE-TIMI 58)

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania RCT włączonego do AKL wnioskodawcy.

Tabela 15. Skrócowa charakterystyka badania DECLARE-TIMI 58 włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>DECLARE-TIMI 58</p> <p>Publikacja pełnotekstowa: Wiviott 2019 Furtado 2019 (pozostałe publikacje, abstrakty i doniesienia konferencyjne zostały wymienione w rozdz. 14.5 AKL wnioskodawcy)</p> <p>Źródło finansowania: AstraZeneca oraz Bristol-Myers Squibb</p>	<p><u>Typ badania:</u> kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, wieloośrodkowe (882 ośrodków), międzynarodowe (33 kraje, w tym Polska),</p> <p><u>Hipoteza:</u> non-inferiority w odniesieniu do MACE (H1) i superiority dla dwóch wyników skuteczności - MACE i złożonego punktu końcowego (PK; zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca) - (H2)</p> <p><u>Interwencja:</u></p>	<p>Chorzy z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca typu 2 zdefiniowana jako***: - wcześniejsza udokumentowana cukrzyca typu 2, i/lub - leczenie lekami przeciwcukrzycowymi i/lub dietą, i/lub - kryteria ADA: glikemia na czczo > 126 mg/dL (7,0 mmol/L) lub HbA1c ≥ 6,5% lub glikemia po 2 godzinach OGTT (doustny test tolerancji glukozy) ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) albo przypadkowe stężenie glukozy we krwi ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) u pacjentów z klasycznymi objawami hiperglikemii lub w stanie kryzysu hiperglikemicznego. W przypadku braku jednoznacznej hiperglikemii wyniki należy potwierdzić powtórным badaniem. • wiek ≥ 40 lat; • HbA1c ≥ 6,5% ale <12%; • klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min; 	<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 „nerekowy” punkt końcowy (≥40% zmniejszenie eGFR do <60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z

²² <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8204-105-2023-zlc>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>dapagliflozyna (DAPA) w dawce 10 mg/dobę + terapia podstawowa*</p> <p><u>Komparator:</u> placebo (PLA) + 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)** 	<ul style="list-style-type: none"> wysokie ryzyko wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego definiowane jako obecność choroby CV i/lub wielu czynników ryzyka***: <ul style="list-style-type: none"> zdiagnozowana choroba CV zdefiniowana jako choroba niedokrwienności serca, choroba naczyń mózgowych, choroba tętnic obwodowych, lub brak zdiagnozowanej choroby CV i co najmniej 2 czynniki ryzyka CV oprócz cukrzycy typu 2, rozumiane jako: <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 55 lat u mężczyzn i ≥ 60 lat u kobiet oraz Obecność co najmniej jednego z poniższych dodatkowych czynników: <ul style="list-style-type: none"> ~ dyslipidemia ~ nadciśnienie tętnicze ~ palenie tytoniu <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 niedokrwienności (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 wykluczyć, jeśli albo ciśnienie skurczowe jest podwyższone (> 180 mmHg) lub ciśnienie rozkurczowe jest podwyższone (> 100 mmHg) w obu pomiarach; AST lub ALT >3x ULN lub bilirubina całkowita >2.5 x ULN. <p><u>Charakterystyka populacji badanej:</u> <u>Liczba pacjentów: 17 160</u> DAPA (N=8 582):</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek (63,9 \pm 6,8), BMI (32,1 \pm 6,0 kg/m²), HbA_{1c} (średnia \pm SD) (8,3% \pm 1,2), eGFR (85,4 \pm 15,8 ml/min/1,72 m²), zdiagnozowana ASCVD (40,5%), przebyta CAD (32,9%), przebyta PAD (6,1%), przebyta CVD (7,6%), przebyta HF (9,9%) wcześniejsze leki przeciwcukrzycowe: <ul style="list-style-type: none"> insulina (41,6%); metformina (81,8%); pochodne sulfonylmochnika (42,1%); 	<p>przyczyn sercowo-naczyniowych);</p> <ul style="list-style-type: none"> zgon niezależnie od przyczyny; hospitalizacje z powodu zastoinowej niewydolności serca; złożony punkt końcowy: zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienności, hospitalizacje z powodu niewydolności serca, hospitalizacja z powodu niestabilnej duszności 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; HbA_{1c}; 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 $\geq 25\%$ przez ≥ 3 miesiące lub dodanie nowego leku przeciwcukrzycowego; duża hipoglikemia i / lub hospitalizacja z powodu hipoglikemii; nowa i / lub postępowanie nefropatii cukrzycowej; laseroterapia siatkówki i / lub leczenie śródgłokowe z powodu rozwoju i / lub pogorszenia retinopatii cukrzycowej; zmiana ciśnienia krwi od wartości początkowej; każdy udar (niedokrwienności, krwotoczny, nieokreślony); rewaskularyzacja obwodowa i / lub amputacja; ciężkie ZN; AE prowadzące do przerwania leczenia.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		- DPP-4 (16,5%); - agonści receptora GLP-1 (4,6%). PLA (N=8 578): <ul style="list-style-type: none"> • wiek (64,0 ±6,8), • BMI (32,0 ±6,1 kg/m²), • HbA_{1c} (8,3% ±1,2), • eGFR (85,1 ±16,0 ml/min/1,72 m²), • zdiagnozowana ASCVD (40,8%), przebyta CAD (33,0%), przebyta PAD (5,9 %), przebyta CVD (7,6%), przebyta HF (10,2%) • wcześniejsze leki przeciwcukrzycowe: <ul style="list-style-type: none"> - insulina (40,2%); - metformina (82,2%); - pochodne sulfonilomocznika (43,2%); - DPP-4 (17,1%); - agonści receptora GLP-1 (4,1%). 	

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 międzykwartyłowy (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*); PLA – placebo; SAP – analiza oceny bezpieczeństwa w populacji (ang. *safety analysis population*); SBP – skurczowe ciśnienie krwi (ang. *systolic blood pressure*); SGLT2 – kotransporter glukozowo-sodowy 2 (ang. *sodium-glucose linked transporter 2*); TIA – przemijający atak niedokrwienny (ang. *transient ischemic attack*); ULT – górna granica normy (ang. *upper limit of normal*); AE – zdarzenie niepożądane

* zastosowanie leków obniżających stężenie glukozy, innych niż kotransporter glukozowo-sodowy 2 (ang. *sodium-glucose linked transporter 2, SGLT2*) stosowany bez zaślepienia, pioglitazonu lub rozyglitazonu, zależało od lekarza prowadzącego; podczas badania 9,5% pacjentów w grupie dapagliflozyny i 11,4% w grupie placebo było leczonych agonistami receptorów białkowych podobnych do glukagonu, a odpowiednio 3,4% i 6,1% leczono inhibitorami SGLT2 stosowanymi bez zaślepienia. 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 PLA).

^ pierwszorzędowy punkt końcowy oceny bezpieczeństwa i pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności.

^^ pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności.

*** dodane przez analityka Agencji na podstawie suplementu do publikacji Wiviott 2019 (https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1812389/suppl_file/nejm1812389_appendix.pdf)

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 4.2 AKL wnioskodawcy.

Efektywność praktyczna (Norhammar 2019)

Celem obserwacyjnego badania kohortowego retrospektywnego Norhammar 2019 było porównanie dapagliflozyny z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (z wyjątkiem inhibitorów SGLT2) 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 ocenianych punktów końcowych jak w badaniu DECLARE-TIMI 58, na podstawie rejestrów szwedzkich z lat 2013-2016. Do badania Norhammar 2019 włączono 7 102 pacjentów w ramieniu DAPA (brak danych dot. dawki) oraz 21 306 pacjentów przyjmujących inne leki obniżające stężenie glukozy oraz leki sercowo-naczyniowe, w tym insulinę, metforminę, sulfonilomocznik, DPP-4, agonistów receptora GLP-1, aspirynę w niskich dawkach, betablokery, statyny oraz diuretyki pętlowe. Obie grupy były podobne pod względem charakterystyki wyjściowej: 35% pacjentów miało chorobę CV, 9% niewydolność serca, a 38% chorobę mikronaczyniową. Średni okres obserwacji wyniósł 1,6 roku, w sumie 45 434 pacjentolat. Ocenianymi punktami końcowymi były: hospitalizacja z powodu HF lub zgony z przyczyn CV; MACE; hospitalizacje z powodu HF; zawały mięśnia sercowego, udary; zgony z przyczyn CV; zgony niezależnie od przyczyny; migotanie przedsionków; ciężka hipoglikemia.

Szczegółowe informacje odnośnie do charakterystyki badania Norhammar 2019 zostały przedstawiona w rozdziale 7 AKL wnioskodawcy.

Szczegółowy opis badań uwzględnionych jako dodatkowe dowody (DAPA-HF, DELIVER, DAPA-CKD) znajduje się w rozdz. 8 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badania DECLARE-TIMI 58 za pomocą skali Jadada (5/5) oraz za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration. W ocenie wnioskodawcy w zakresie *większości domen metodyka badania DECLARE-TIMI 58 charakteryzuje się niskim ryzykiem błędów systematycznych. Jedynie w domenie „Selektywne raportowanie” ryzyko błędów systematycznych jest wysokie, co wynika z braku przedstawienia wyników dla części z punktów końcowych.*

Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena ryzyka popełnienia błędu została przeprowadzona w sposób prawidłowy.

Szczegóły oceny za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration przedstawia poniższa tabela.

Tabela 16. Ocena jakości badania DECLARE-TIMI włączonego do AKL Wnioskodawcy wg Cochrane Collaboration

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletność wyników	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
DECLARE-TIMI 58	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie*	Niskie

Badanie 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.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- *Metodyka badania DECLARE-TIMI 58 charakteryzowała się niskim ryzykiem błędów systematycznych. Jedynie w domenie „Selektywne raportowanie” ryzyko błędów systematycznych było wysokie, co wynikało z braku przedstawienia wyników dla części z punktów końcowych wymienionych w publikacji, ale nie założonych w badaniu – zgodnie z protokołem w badaniu były dodatkowe punkty końcowe (mniej istotne z klinicznego punktu widzenia).*
- *Ograniczeniem badania Norhammar 2019 jest brak podania dawki dla dapagliflozyny, jednakże uznano, że w rzeczywistej praktyce klinicznej dapagliflozyna stosowana była w dawce zarejestrowanej, tj. standardowo 10 mg/d. Badanie obserwacyjne przeprowadzono w oparciu o dane z krajowych rejestrów szwedzkich z pełnym pokryciem populacji szwedzkiej.*
- (...) *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. (...) Należy zauważyć, że populacja objęta wskazaniem refundacyjnym w Polsce została zawężona w odniesieniu do dostępnych dowodów klinicznych i wskazania rejestracyjnego dla dapagliflozyny w celu ograniczenia wpływu na budżet płatnika. Nie można w związku z tym oczekiwać globalnych dowodów dla obecnego rozszerzenia wynikającego z wcześniejszych sztucznych zawężeń refundacyjnych. Analogiczną strategię przyjęto w poprzednim zleceniu.*

Komentarz analityków AOTMiT: Populacja w badaniu nie odpowiada w pełni populacji wnioskowanej ze względu na różnice dotyczące kryteriów włączenia oraz charakterystyki pacjentów. W badaniu DECLARE-TIMI 58 uwzględniono dorosłych pacjentów w wieku ≥ 40 lat (średni wiek pacjentów wynosił $63,9 \pm 6,8$ lat) ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2, z poziomem HbA1c pomiędzy 6,5% i <12%, klirensiem kreatyniny ≥ 60 ml/min i wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego zdefiniowanego jako obecność choroby CV i/lub minimum 2 czynniki ryzyka. We wnioskowanym wskazaniu wymagane są natomiast co najmniej trzy czynniki ryzyka. Pacjenci w badaniu mogli być też do niego włączeni na podstawie wyników glikemii lub leczenia dietą, bez konieczności wcześniejszego stosowania leków przeciwcukrzycowych.

- *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).*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków AOTMiT:

- W charakterystyce populacji pacjentów uwzględnionych w badaniu DECLARE-TIMI 58 przedstawiono liczbę oraz odsetek pacjentów stosujących wcześniejsze leki przeciwcukrzycowe, w tym metforminę, insulinę, pochodne sulfonilomocznika, DPP-4 oraz agonistę receptora GLP-1. *Stosowanie konkretnych leków obniżających poziom glukozy w ramach terapii standardowej (w ramieniu placebo i dapagliflozyny) w badaniu DECLARE-TIMI 58 zależało od decyzji lekarza prowadzącego. Jednakże w punktach końcowych badania nie przedstawiono szczegółowych wyników porównujących skuteczność DAPA jako terapii add-on w stosunku do PLA wśród pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali określone leki stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2. Brak szczegółowych danych ogranicza możliwość oceny efektywności dapagliflozyny w kontekście jej zastosowania w różnych schematach terapeutycznych.*
- W badaniu DECLARE-TIMI 58 nie raportowano wyników dotyczących jakości życia.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wnioskodawca nie przedstawił 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 stanowiły optymalną refundowaną terapię. Wnioskodawca wyjaśnia, że *stosowanie konkretnych leków obniżających poziom glukozy w ramach terapii standardowej (w ramieniu placebo i dapagliflozyny) w badaniu klinicznym DECLARE-TIMI 58 zależało od decyzji lekarza prowadzącego. Zabroniono jedynie stosowania innych inhibitorów SGLT2, pioglitazonu lub rozyglitazonu. Gliptyny (iDPP-4), metformina, pochodne sulfonilomocznika i insulina zostały ponadto uwzględnione w częściach ekonomicznych.*
- Wnioskowane wskazanie refundacyjne obejmuje pacjentów z nieskutecznością leczenia 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 subpopulacje pacjentów w zależności od stosowanego schematu leczenia, co ogranicza wnioskowanie.
- W ramach aktualizacji AKL z 2023 roku, analizę zawężono do badań RWE, w których dapagliflozyna porównywana była z placebo w populacji obejmującej > 500 osób. Wnioskodawca ze względu na dużą liczbę badań odrzucił badania z mniejszą populacją.
- W ramach wyników skuteczności wnioskodawca przedstawił ciągłe punkty końcowe z badania DECLARE-TIMI 58, które zostały pozyskane na podstawie odczytu danych z wykresów. Taka metoda stanowi istotne ograniczenie, gdyż obarczona jest ryzykiem błędu, co może wpływać na wiarygodność przedstawionych wyników.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badanie pierwotne (DECLARE-TIMI 58, mediana obserwacji wynosiła 4,2 lat)

DAPA vs PLA²³

I-rzędowe punkty końcowe

W badaniu DECLARE-TIMI 58 nie odnotowano IS różnic pomiędzy DAPA vs placebo w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego MACE (zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub udaru). Wykazano również, że leczenie DAPA w porównaniu z terapią standardową związane jest z IS zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

II-rzędowe punkty końcowe

Występowanie złożonego „nerkowego” punktu końcowego oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca raportowano IS rzadziej w grupie DAPA vs PLA. Nie stwierdzono IS różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu niezależnie od przyczyny.

Dodatkowe punkty końcowe

Nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupą DAPA vs PLA w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych: zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwinnego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonów z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe.

Szczegółowe wyniki dotyczące punktów końcowych rejestrowanych po 48 miesiącach obserwacji w badaniu DECLARE-TIMI 58 przedstawia poniższa tabela.

Tabela 17. Podsumowanie wyników skuteczności na podstawie badania DECLARE-TIMI 58.

Punkt końcowy (PK)	DAPA n (%) N=8582	PLA n (%) N=8578	HR [95% CI]* p*	OR [95% CI]** p**	RD** [95% CI]** p	NNT** [95% CI]**
Pierwszorzędowe PK						
MACE	756 (8,8)	803 (9,4)	0,93 [0,84; 1,03] p=0,17 [^]	0,94 [0,84; 1,04] p=ns	-0,01 [-0,01; 0,003], p=ns	na
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca	417 (4,9)	496 (5,8)	0,83 [0,73; 0,95] p=0,005	0,83 [0,73; 0,95] p=0,007	-0,01 [-0,02; -0,003] p=0,007	109 [63; 398]
Drugorzędowe PK						
Złożony „nerkowy” PK:						
≥40% zmniejszenie EGFR do <60 ml/min/1,73 m ² , schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych	370 (4,3)	480 (5,6)	0,76 [0,67; 0,8] p=0,005	0,76 [0,66; 0,87] p= 0,0001	-0,01 [-0,02; -0,01] p=0,0001	78 [52; 158]
Zgon niezależnie od przyczyny	529 (6,2)	570 (6,6)	0,93 [0,82; 1,04]	0,92 [0,82; 1,04] p=ns	-0,005 [-0,01; 0,003] p=ns	na

²³ analizowane dane pochodzą z publikacji Wiviott 2019 (<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1812389>)

Punkt końcowy (PK)	DAPA n (%) N=8582	PLA n (%) N=8578	HR [95% CI]* p*	OR [95% CI]** p**	RD** [95% CI]** p	NNT** [95% CI]**
Hospitalizacje z powodu niewydolności serca	212 (2,5)	286 (3,3)	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]
Dodatkowe PK						
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	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
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
≥40% zmniejszenie EGFR do <60 ml/min/1,73 m ² , schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek	127 (1,4)	238 (2,8)	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]

MACE - poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny), NNT - liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. number needed to treat); n - liczba zdarzeń; ns - nieistotny statystycznie; bd- brak danych, OR - iloraz szans (ang. odds ratio); PLA - placebo; RD - różnica ryzyka (ang. risk difference)

^ wynik dla hipotezy superiority

* dane pochodzące z publikacji Wiviott 2019

** obliczenia własne wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił także wyniki dla podgrup chorych z / bez przebytego zawału. W podgrupie osób z przebyłym zawałem częstość występowania MACE odnotowano IS rzadziej w ramieniu DAPA vs PLA. Natomiast w przypadku pacjentów bez przebytego zawału nie odnotowano IS różnic pomiędzy obiema grupami. Nie stwierdzono, aby obserwowany efekt interwencji różnił się pomiędzy podgrupami wyodrębnionymi na podstawie przebycia/braku zawału (p dla interakcji równe 0,107).

Nie zaobserwowano IS zmian w częstości występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca w przypadku podgrupy bez i z przebyłym zawałem. Niemniej jednak, wyniki te były na granicy istotności statystycznej (p dla interakcji równe 0,69).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 18 Analiza skuteczności DAPA vs PLA dla podgrup chorych bez i z przebyłym zawałem w ramach pierwszorzędných punktów końcowych – na podstawie publikacji Furtado 2019.

Podgrupa chorych	MACE				Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca			
	DAPA N=8582	PLA N=8578	HR (95% CI)	p	DAPA N=8582	PLA N=8578	HR (95% CI)	p
Z przebyłym zawałem	270 [#]	321 [#]	0,84 (0,72 – 0,99)	0,039 [#]	153	190	0,81 (0,65 – 1,00)	0,046 [#]
Bez przebytego zawału	486 [#]	482 [#]	1,00 (0,88 – 1,13)	0,97 [#]	264	306	0,85 (0,72 - 1,00)	0,055 [#]
				0,107 [#]				0,69 [#]

HR – współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio);

* wartość p dla interakcji, gdzie czynnikiem modyfikującym było przebycie zawału lub jego brak;

uzupełnione przez analityka Agencji na podstawie publikacji Furtado 2019 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30882239/>);

^ wynik dla hipotezy superiority

Skuteczność DAPA vs PLA oceniono również w podgrupach chorych z ryzykiem miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD), z historią niewydolności serca lub jej brakiem, oraz z wartościami eGFR wynoszącymi ≥ 90 , 60 do < 90 i < 60 ml/min/1,73 m². Nie odnotowano IS wpływu interwencji (DAPA vs PLA) na częstość występowania pierwszorzędowych punktów końcowych (MACE, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca) w zależności od ww. podgrupy chorych.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 19 Analiza skuteczności DAPA vs PLA dla podgrup ocenianych w ramach pierwszorzędowych punktów końcowych – dane wnioskodawcy na podstawie publikacji Wiviott 2019.

Podgrupa chorych	MACE				Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca			
	DAPA n/N	PLA n/N	HR (95% CI)	p*	DAPA n/N	PLA n/N	HR (95% CI)	p*
Grupa ryzyka								
ASCVD	483/3474	537/3500	0,90 (0,79 - 1,02)	0,25	272/3474	325/3500	0,83 (0,71 - 0,98)	0,99
MRF	273/5108	266/5078	1,01 (0,86 - 1,20)		145/5108	171/5078	0,84 (0,67 - 1,04)	
Niewydolność serca w historii choroby								
Nie	603/7730	652/7706	0,92 (0,82 - 1,02)	0,46	275/7730	324/7706	0,84 (0,72 - 0,99)	0,60
Tak	153/852	151/872	1,01 (0,81 - 1,27)		142/852	172/872	0,79 (0,63 - 0,99)	
eGFR								
≥ 90 ml/min/1,73 m ²	304/4137	309/4025	0,94 (0,80 - 1,10)	0,99	163/4137	163/4025	0,96 (0,77 - 1,19)	0,37
60 do < 90 ml/min/1,73 m ²	367/3838	390/3894	0,95 (0,82 - 1,09)		199/3838	252/3894	0,79 (0,66 - 0,95)	
< 60 ml/min/1,73 m ²	85/606	104/659	0,92 (0,69 - 1,23)		55/606	81/659	0,78 (0,55 - 1,09)	

n – liczba zdarzeń, N - liczba pacjentów w podgrupie, HR – współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio), ASCVD – arteriosklerotyczna choroba sercowo-naczyniowa (ang. atherosclerotic cardiovascular disease), MRF – wiele czynników ryzyka (ang. multiple risk factor), eGFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. estimated glomerular filtration rate).

*wartość p dla interakcji

Ciągłe punkty końcowe²⁴

W ramieniu DAPA odnotowano IS większą redukcję poziomu HbA1c, masy ciała, skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w porównaniu do PLA po 48 miesiącach. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 20 Ciągłe punkty końcowe w ramach oceny skuteczności DAPA vs PLA na podstawie badania DECLARE-TIMI 58.

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

²⁴ Wartości końcowe odczytane z wykresu z załącznika do opublikowanego badania DECLARE-TIMI 58, (https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1812389/suppl_file/nejm1812389_appendix.pdf)

DAPA – dapagliflozyna; PLA – placebo; DBP – rozkurczone ciśnienie tętnicze (ang. *diastolic blood pressure*); HbA1c – hemoglobina glikowana; MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); MDMNK – bezwzględna różnica wg MNK; MNK – metoda najmniejszych kwadratów; SBP - skurczone ciśnienie krwi (ang. *systolic blood pressure*);

* obliczone w programie RevMan;

** wartości z publikacji Wiviott 2019 dotyczące średniej różnicy między DAPA i PLA w odniesieniu do zmniejszenia HbA1c/masy ciała/SBP/DBP z całego okresu trwania badania (w różnych punktach czasowych) - wszystkie cztery wyniki wyszły na korzyść DAPA vs PLA;

Efektywność praktyczna (Norhammar 2019, średni okres obserwacji wyniósł 1,6 lat)

DAPA vs inne leki przeciwcukrzycowe

W ramieniu DAPA w porównaniu do innych leków przeciwcukrzycowych odnotowano IS mniejszą częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych / hospitalizacji z powodu niewydolności serca / zgonów z przyczyn CV oraz niezależnie od przyczyny.

Punkty końcowe, dla których nie wykazano IS różnic między grupami w odniesieniu do częstości ich występowania, obejmowały MACE, zawał mięśnia sercowego, udar, migotanie przedsionków oraz ciężką hipoglikemię.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21 Punkty końcowe w ramach oceny efektywności praktycznej DAPA vs inne leki przeciwcukrzycowe na podstawie badania Norhammar 2019.

Punkt końcowy	DAPA, n=7 102		Inne leki, n=21 306		DAPA vs inne leki	
	n	%*	n	%*	HR [95% CI]	p
hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyn CV	232	20,6	866	26,0	0,79 (0,69–0,92)	0,002
MACE	292	26,1	961	28,9	0,90 (0,79–1,03)	0,129
hospitalizacja z powodu HF	174	15,5	655	19,6	0,79 (0,67–0,93)	0,005
zawał mięśnia sercowego	116	10,3	381	11,3	0,91 (0,74–1,11)	0,347
udar	135	12,0	378	11,2	1,06 (0,87–1,30)	0,531
zgon z przyczyn CV	69	6,1	276	8,1	0,75 (0,57–0,97)	0,003
zgon niezależnie od przyczyny	184	16,1	878	25,8	0,63 (0,54–0,74)	<0,001
migotanie przedsionków	198	17,7	626	18,8	0,94 (0,80–1,10)	0,425
ciężka hipoglikemia	209	18,7	681	20,5	0,91 (0,78–1,06)	0,243

HF – niewydolność serca (ang. *heart failure*), CV – sercowo-naczyniowe (ang. *cardiovascular*), MACE – poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *major adverse cardiovascular events*);

N - liczba zdarzeń;

* odsetek na 1000 pacjentolat.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie pierwotne DECLARE-TIMI 58

DAPA vs PLA

W badaniu DECLARE-TIMI 58 przerwanie leczenia raportowano IS częściej w ramieniu PLA vs DAPA²⁵ (25,1% vs 21,1%). Głównym powodem przerwania leczenia w badaniach była decyzja pacjenta (12,8% vs 9,7% w grupie PLA vs DAPA). *Odsetek osób, którzy wycofali zgodę na udział w badaniu (1,1% i 1,5%) i utraconych z obserwacji (0,1% i 0,2%) był niewielki i zbliżony w ramieniu DAPA i PLA.*

W badaniu DECLARE-TIMI 58 występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) odnotowano IS rzadziej w ramieniu DAPA niż PLA (34,1% vs 36,2%). Wystąpienie zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia raportowano IS częściej w grupie DAPA w porównaniu do placebo (8,1% vs 6,9%).

²⁵ odsetek chorych w odniesieniu do liczby chorych w grupie, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku

Do najważniejszych zdarzeń występujących IS rzadziej w ramieniu DAPA vs PLA należały zdarzenia ciężkiej hipoglikemii (07% vs 1,0%), cukrzycowa kwasica ketonowa (03% vs 0,1%), ostre uszkodzenie nerek (1,5% vs 2,0%) oraz rak pęcherza (0,3% vs 0,5%). Zdarzeniami niepożądanymi występującymi IS częściej w ramieniu DAPA vs PLA były infekcje narządów płciowych (0,9% vs 0,1%) oraz kwasica ketonowa (0,3% vs 0,1%).

Zdarzenia niepożądane, dla których nie wykazano IS różnic między grupami w odniesieniu do częstości ich występowania, obejmowały amputację, złamanie, objawy hipowolemii, infekcję dróg moczowych, nowotwory, raka piersi, nadwrażliwość i zdarzenie wątrobowe.

W przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących z częstością $\geq 2\%$ w którymkolwiek ramieniu badania (niestabilna dławica piersiowa, ostry zawał mięśnia sercowego, zapalenie płuc) nie odnotowano IS różnic w częstości ich wystąpienia między grupami DAPA vs PLA.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Analiza bezpieczeństwa DAPA vs PLA, publikacja Wiviott 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 (AE) 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 $\geq 2\%$ 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

Punkt końcowy	DAPA n (%) N=8 574	PLC n (%) N=8 569	OR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT/NNH [95% CI]
Zapalenie płuc	163 (1,9)	183 (2,1)	0,89 [0,72; 1,10]	ns	-0,002 [-0,01; 0,002]	ns	na

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); DAPA – dapagliflozyna; ns – nieistotny statystycznie; OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); PLA – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*), NNT - liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), NNH – liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to harm*) – mediana okresu obserwacji 4,2 lata;

* ponad 80% chorych z cukrzycową kwasocą 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

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego analitycy Agencji zidentyfikowali publikacje: Yankach 2024, Abdelhady 2024 oraz Sinha 2024. Wnioskodawca, w odpowiedzi na pismo dotyczące niespełnienia wymagań minimalnych, przedstawił skrócony opis tych publikacji.

Ponadto w AWA Forxiga 2023 (Raport: OT.423.0.19.2023) przedstawiono wyniki z publikacji Cahn 2022 oraz Cahn 2020 stanowiących analizy post-hoc do badania DECLERE-TIMI, w których oceniano m.in. zależność skuteczności DAPA vs PLC w odniesieniu do wyjściowego poziomu HbA1c oraz stosowanych leków hipoglikemizujących.

Poniżej przedstawiono wyniki pochodzące ze wskazanych źródeł.

Yankach 2024

Celem przeglądu systematycznego Yankach 2024 była ocena wpływu inhibitorów SGLT2 na układ sercowo-naczyniowy u pacjentów (...) pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych inhibitorami SGLT2 - empagliflozyną, kanagliflozyną, dapagliflozyną, sotagliflozyną i ertugliflozyną. W przypadku dapagliflozyny jej skuteczność oceniano u pacjentów z ASCVD (arteriosklerotyczna choroba układu krążenia, ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*) lub zagrożonych jej wystąpieniem, w zależności od występowania lub niewydolności serca oraz od poziomu frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) a także w populacji osób starszych. Odnotowano zmniejszenie częstości występowania HHF (hospitalizacji z powodu niewydolności serca, ang. *hospitalization for heart failure*) lub zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz nieistotne zmniejszenie MACE (ciężki niepożądanym incydent sercowo-naczyniowego, ang. *major adverse cardiac events*). Ponadto stwierdzono istotne zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelności z dowolnych przyczyn u pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with reduced ejection fraction*, HF_{RF}) w porównaniu do pacjentów, u których zmniejszona frakcja wyrzutowa nie została stwierdzona. Zgodnie z wnioskami autorów opracowania Yankach 2024 inhibitory SGLT2 mają korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy u pacjentów z T2DM i powinny być włączone do ich leczenia.

Abdelhady 2024

Przegląd systematyczny Abdelhady 2024 miał na celu kompleksową ocenę wpływu inhibitorów SGLT-2 na wyniki sercowo-naczyniowe u dorosłych pacjentów z T2DM (...). W badaniach analizowano wpływ różnych inhibitorów SGLT-2, w tym empagliflozyny, kanagliflozyny, dapagliflozyny i innych, na sercowo-naczyniowe punkty końcowe, takie jak hospitalizacje związane z niewydolnością serca, śmiertelność, struktura i funkcja serca oraz biomarkery. Wyniki opisano skróciowo (w tabeli) dla każdego z włączonych badań. Zgodnie z wnioskami autorów publikacji Abdelhady 2024 przedstawione przez nich wyniki sugerują, że inhibitory SGLT-2 mogą mieć korzystny wpływ na zmniejszenie ryzyka hospitalizacji związanych z niewydolnością serca i potencjalnie poprawę innych wyników sercowo-naczyniowych u pacjentów z T2DM.

Sinha 2024

Meta-analiza sieciowa Sinha 2024 miała na celu bezpośrednie porównanie wyników sercowo-naczyniowych dapagliflozyny i empagliflozyny (...) Skupiono się na następujących punktach końcowych: poważne niepożądane

zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. major adverse cardiovascular events, MACE), migotanie przedsionków (ang. atrial fibrillation, AF), śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego (ang. myocardial infarction, MI) i hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. heart failure, HF). (...) W szczególności, dapagliflozyna wykazała wyższą skuteczność w zapobieganiu migotaniu przedsionków w porównaniu z empagliflozyną. W porównaniu z placebo, zarówno dapagliflozyna, jak i empagliflozyna wykazywały większą skuteczność w zapobieganiu niekorzystnym efektom sercowo-naczyniowym u pacjentów z T2DM. Wyniki te potwierdzają korzyści sercowo-naczyniowe zarówno dapagliflozyny, jak i empagliflozyny u pacjentów z T2DM.

Cahn 2022 oraz Cahn 2020

Zgodnie z wynikami Cahn 2022, dla subpopulacji pacjentów z wyjściowym HbA1c 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 ten pozostaje zgodny 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 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 niedokrwinnego 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).

W grupie pacjentów stosujących 3 lub większą liczbę leków hipoglikemizujących DAPA IS obniżała ryzyko wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca - 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).

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

URPLiWB²⁶

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych odnaleziono informację (data wyszukiwania: 09.12.2024) na temat usunięcia wskazania do stosowania dapagliflozyny w dawce 5 mg w leczeniu cukrzycy typu 1 ze względu na częste występowanie zdarzeń związanych z cukrzycową kwasicą ketonową (1/100 pacjentów).

Informacje z ChPL²⁷

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem dapagliflozyny były:

- zaburzenia metabolizmu i odżywiania – występowanie hipoglikemii podczas jednoczesnego stosowania z SU (pochodnymi sulfonilmoocznika) lub insuliną (częstość występowania: bardzo często (≥ 1/10));

²⁶ <https://archiwum.urpl.gov.pl/pl>

²⁷ https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pl.pdf

- zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądździ prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych, zakażenia układu moczowego (częstość występowania: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$));
- zawroty głowy, wysypka, ból pleców, dysuria, wielomocz (częstość występowania: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$));
- zwiększony hematokryt, obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny podczas leczenia początkowego, dyslipidemia (częstość występowania: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)).

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.*

Komitet ds. Produktów Leczniczych (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*):

Komitet PRAC (ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) w ramach raportu o bezpieczeństwie PSUR (ang. Periodic Safety Update Report) dotyczącego dapagliflozyny uznał związek przyczynowy pomiędzy dapagliflozyną a występowaniem policytemii za co najmniej racjonalnie uzasadnioną możliwość.

EudraVigilance 2024²⁸

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dapagliflozynę odnalezione w Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Najczęściej zgłaszano zaburzenia metabolizmu i odżywiania (5 891 zgłoszeń), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (4 897 zgłoszeń), nieprawidłowe wyniki badań (3 423 zgłoszeń) oraz zaburzenia nerek i układu moczowego (2 929 zgłoszeń).

Tabela 23. EMA – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dapagliflozynę, dostęp 20.06.2024 r.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	208	35	243
Zaburzenia serca	863	360	1 223
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	102	20	122
Zaburzenia ucha i błędnika	140	68	208
Zaburzenia endokrynologiczne	51	22	73
Zaburzenia oka	243	167	410
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 912	619	2 531
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	1 938	870	2 808
Zaburzenia wątroby	260	51	311
Zaburzenia układu immunologicznego	125	52	177
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	4 130	749	4 879
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	1 044	637	1 681
Nieprawidłowe wyniki badań	2 550	873	3 423
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	5 315	576	5 891
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	690	333	1 023
Choroby nowotworowe	278	135	413
Zaburzenia układu nerwowego	1 579	588	2 167
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	3	2	5
Problemy związane z produktem	16	50	66
Zaburzenia psychiczne	440	253	693
Zaburzenia nerek i układu moczowego	2 338	591	2 929
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1 140	333	1 473
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	626	236	862
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 390	340	1 730
Okoliczności społeczne	28	32	60
Procedury chirurgiczne i medyczne	175	73	248
Zaburzenia naczyniowe	685	230	915
Łącznie	16 468	3 208	19 676

²⁸ EMA European Database of ADR; <http://www.adrreports.eu/>

FDA²⁹

Jeden potencjalny sygnał poważnego ryzyka/nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa został zidentyfikowany przez system raportowania zdarzeń niepożądanych FDA (ang. FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) dotyczący cukrzycowej kwasicy ketonowej (lipiec 2023 r.). Sekcja „Ostrzeżenia i środki ostrożności” w ChPL inhibitorów SGLT2 została zaktualizowana we wrześniu 2023 roku, uwzględniając występowanie przedłużonej kwasicy cukrzycowej oraz glukozurię.

Dodatkowo, najczęstszymi działaniami niepożądanymi (5% lub więcej) były zakażenia grzybicze żeńskich narządów płciowych, zapalenie nosogardzieli i zakażenia dróg moczowych.

WHO-UMC 2024³⁰

Informacje o zgłoszeniach o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dapagliflozynę odnaleziono w bazie VigiAcces (WHO-UMC 2024, dostępu: 20.06.2024 r.). Najczęstsze zgłoszenia dotyczyły ogólnych zaburzeń i reakcji w miejscu podania (7 056), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (4 139) oraz zaburzeń serca (1 356).

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (Forxiga) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza stanowi aktualizację analizy przedłożonej do Agencji w ramach oceny przeprowadzonej w 2023 r., która dotyczyła objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. W ramach przedmiotowej aktualizacji wnioskodawca nie przedstawił dodatkowych wyników w zakresie skuteczności i efektywności klinicznej względem analizy z 2023 r.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące DAPA z PLA jako terapie dodane do leczenia podstawowego (DECLARE-TIMI 58) oraz 1 badanie efektywności praktycznej (Norhammar 2019) porównujące DAPA z innymi lekami przeciwcukrzycowymi pod kątem oceny bezpieczeństwa i odsetka zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji chorych z cukrzycą typu 2.

W badaniu DECLARE-TIMI 58 w grupie DAPA vs PLA po 48 mies. obserwacji odnotowano IS mniejszą częstość zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca (4,9% vs 5,8%, HR=0,83 [95%CI: 0,73; 0,95], p=0,005), występowania złożonego „nerkowego” punktu końcowego (4,3% vs 5,6%, HR= 0,76 [95%CI: 0,67; 0,87], p=0,005) oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca (2,5% vs 3,3%, HR= 0,73 [95%CI: 0,61; 0,88], p= brak danych).

Nie odnotowano IS różnic pomiędzy DAPA vs placebo w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego MACE (zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub udaru) oraz wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych: zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwienego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonów z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe. Nie stwierdzono również IS różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu niezależnie od przyczyny.

Częstość występowania MACE w podgrupie z przebyłym zawałem była IS rzadziej odnotowywana w ramieniu DAPA vs PLA (270 zdarzeń vs 324 zdarzeń, HR=0,84 [95%CI: 0,72; 0,99], p=0,039). Nie zaobserwowano IS zmian w częstości występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca w przypadku podgrupy pacjentów bez i z przebyłym zawałem. Niemniej jednak, wyniki te były na granicy istotności statystycznej. Nie odnotowano IS wpływu interwencji (DAPA vs PLA) na częstość występowania pierwszorzędowych punktów końcowych w zależności od podgrupy chorych z ryzykiem

²⁹<https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2023-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>

³⁰ <https://www.vigiaccess.org/>

miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD) lub ryzykiem miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, z historią niewydolności serca oraz z wartościami eGFR ≥ 90 , 60 do < 90 oraz < 60 ml/min/1,73 m²).

W badaniu obserwacyjnym Norhammar 2019 wykazano, że w ramieniu DAPA w porównaniu do innych leków przeciw cukrzycom odnotowano IS mniejszą częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (20,6% vs 26,0%, HR=0,79 [95%CI: 0,69; 0,92], p=0,002), IS mniejszą częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca (15,5% vs 19,6%, HR=0,79 [95%CI: 0,67; 0,93], p=0,005), IS mniejszą częstość zgonów z przyczyn CV (6,1% vs 8,1%, HR=0,75 [95%CI: 0,57; 0,97], p=0,003) oraz zgonu niezależnie od przyczyny (16,6% vs 25,8%, HR=0,63 [95%CI: 0,54; 0,74], p<0,001). Punkty końcowe, dla których nie wykazano IS różnic między grupami w odniesieniu do częstości ich występowania, obejmowały MACE, zawał mięśnia sercowego, udar, migotanie przedsionków oraz ciężką hipoglikemię.

W ramach odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca przedstawił skrócony opis publikacji, w których porównywany był wpływ inhibitorów SGLT2 na układ sercowo-naczyniowy pacjentów z T2DM (Yankach 2024), wyniki sercowo-naczyniowe u dorosłych pacjentów z T2DM (Abdelhady 2024) oraz meta-analizę sieciową, w której oceniano wpływ dapagliflozyny i empagliflozyny na wyniki sercowo-naczyniowe (Sinha 2024).

W przeglądzie systematycznym Yankach 2024, w przypadku stosowania inhibitorów SGLT2, w tym DAPA odnotowano zmniejszenie częstości występowania hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz nieistotne zmniejszenie MACE. Ponadto stwierdzono istotne zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelności z dowolnych przyczyn u pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

Zgodnie z wnioskami autorów przeglądu systematycznego Abdelhady 2024, przedstawione przez nich wyniki sugerują, że inhibitory SGLT-2, w tym DAPA mogą mieć korzystny wpływ na zmniejszenie ryzyka hospitalizacji związanych z niewydolnością serca i potencjalnie poprawę innych wyników sercowo-naczyniowych u pacjentów z T2DM.

W szczególności, dapagliflozyna wykazała wyższą skuteczność w zapobieganiu migotaniu przedsionków w porównaniu z empagliflozyną (meta-analiza sieciowa Sinha 2024). W porównaniu z placebo, zarówno dapagliflozyna, jak i empagliflozyna wykazywały większą skuteczność w zapobieganiu niekorzystnym efektom sercowo-naczyniowym u pacjentów z T2DM. Wyniki te potwierdzają korzyści sercowo-naczyniowe zarówno dapagliflozyny, jak i empagliflozyny u pacjentów z T2DM.

Ponadto w AWA Forxiga 2023 (Raport: OT.423.0.19.2023) przedstawiono wyniki z publikacji Cahn 2022 oraz Cahn 2020 stanowiących analizy post-hoc do badania DECLERE-TIMI, w których oceniano m.in. zależność skuteczności DAPA vs PLC w odniesieniu do wyjściowego poziomu HbA1c oraz stosowanych leków hipoglikemizujących.

Zgodnie z wynikami Cahn 2022, dla subpopulacji pacjentów z wyjściowym HbA1c 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 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 niedokrwienego 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).

W grupie pacjentów stosujących 3 lub większą liczbę leków hipoglikemizujących DAPA IS obniżała ryzyko wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca - 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).

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu DECLARE-TIMI 58 przerwanie leczenia raportowano IS częściej w ramieniu PLA vs DAPA (25,1% vs 21,1%). Głównym powodem przerwania leczenia w badaniach była decyzja pacjenta (12,8% vs 9,7% w grupie PLA vs DAPA). *Odsetek osób, którzy wycofali zgodę na udział w badaniu (1,1% i 1,5%) i utraconych z obserwacji (0,1% i 0,2%) był niewielki i zbliżony w ramieniu DAPA i PLA.* Występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) odnotowano IS rzadziej w ramieniu DAPA niż PLA (34,1% vs 36,2%). Wystąpienie zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia raportowano IS częściej w grupie DAPA w porównaniu do placebo (8,1% vs 6,9%). Do najważniejszych zdarzeń występujących IS rzadziej w ramieniu DAPA vs PLA należały: ciężka hipoglikemia (07% vs 1,0%), cukrzycowa kwasica ketonowa (03% vs 0,1%), ostre uszkodzenie nerek (1,5% vs 2,0%) oraz rak pęcherza (0,3% vs 0,5%). Zdarzeniami niepożądanymi występującymi IS częściej w ramieniu DAPA vs PLA były infekcje narządów płciowych (0,9% vs 0,1%) oraz kwasica ketonowa (0,3% vs 0,1%). Zdarzenia niepożądane, dla których nie wykazano IS różnic między grupami w odniesieniu do częstości ich występowania, obejmowały: amputację, złamanie, objawy hipowolemii, infekcję dróg moczowych, nowotwory, raka piersi, nadwrażliwość i zdarzenie wątrobowe. W przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących z częstością $\geq 2\%$ w którymkolwiek ramieniu badania (niestabilna dławica piersiowa, ostry zawał mięśnia sercowego, zapalenie płuc) nie odnotowano IS zmian w grupie DAPA vs PLA.

Należy też zwrócić uwagę na ograniczenia AKL. Populacja w badaniu DECLARE-TIMI 58 nie odpowiada w pełni populacji wnioskowanej ze względu na różnice dotyczące kryteriów włączenia oraz charakterystyki pacjentów badaniu. Do badania włączano m.in. pacjentów z poziomem HbA1c pomiędzy 6,5% i <12%, klirensiem kreatyniny ≥ 60 ml/min i wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego zdefiniowanego jako obecność choroby CV i/lub minimum 2 czynniki ryzyka (podczas gdy wnioskowane wskazanie wymaga co najmniej trzech). W badaniu 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. Nie przedstawiono też szczegółowych wyników porównujących skuteczność dapagliflozyny jako terapii add-on w różnych schematach terapeutycznych, co ogranicza możliwość oceny jej efektywności. 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.

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 jest ocena kosztów-użyteczności stosowania produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) stosowanego w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

- 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.

Jednocześnie Wnioskodawca przyjął, że niewystarczająco kontrolowana cukrzyca oznacza utrzymywanie się poziomu HbA1c pomimo zastosowanej terapii powyżej średnio 7%, co odpowiada celowi ogólnemu wyrównania glikemii zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2024 r.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA).

Porównywane interwencje

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

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej: płatnika publicznego i pacjenta.

Horyzont czasowy

Analizę użyteczności kosztów przeprowadzono w dożywotnym tj.: 40-letnim horyzoncie czasowym.

Dyskontowanie

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

Model

Podobnie jak we wcześniejszych analizach dla dapagliflozyny wykorzystano Cardiff T2DM Model (zwalidowany model mikrosymulacji rozwoju cukrzycy pozwalający ocenić efektywność kosztów leczenia cukrzycy typu 2 w dożywotnym horyzoncie czasowym ze 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 1 000 chorych. Występowanie zdarzeń klinicznych związanych z cukrzycą jest modelowane w ciągu zadanego horyzontu czasowego zgodnie z oszacowaniami ryzyka, które zależą od czynników ryzyka takich jak: 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.

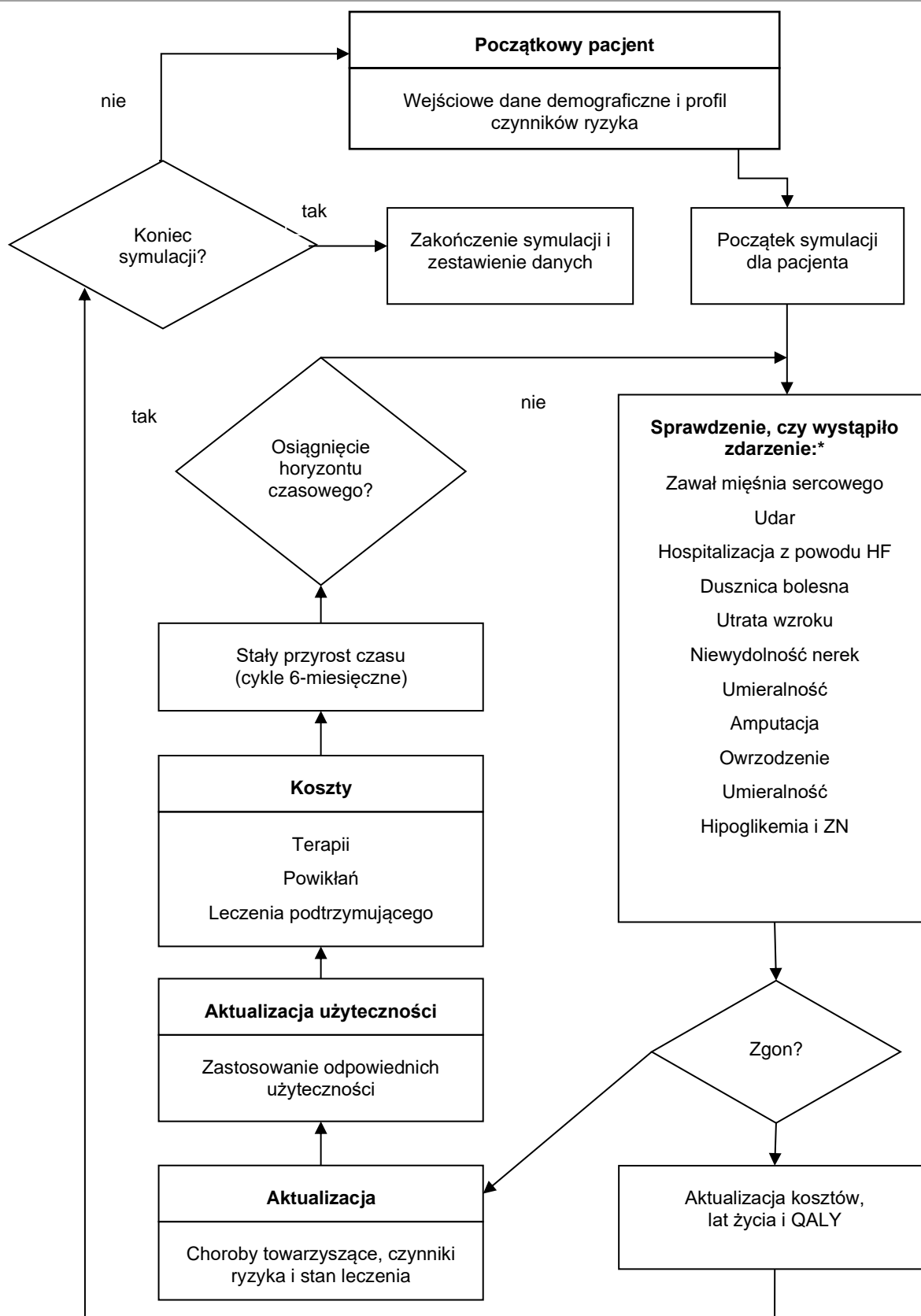
Do przewidywanych zdarzeń klinicznych należą: zdarzenia makro- i mikronaczyniowe, hipoglikemia, umieralność ogólna i działania niepożądane. Powikłania związane z cukrzycą zależą od wyjściowej charakterystyki pacjentów, efektu terapii (spadek poziomu glukozy we krwi, HbA_{1c}) i zdarzeń niepożądanych (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 82³¹.

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.

Struktura modelu została przedstawiona na poniższym rysunku.

³¹ ang. United Kingdom Prospective Diabetes Study, to model symulacyjny (UKPDS 82 stanowi aktualizację UKPDS 68) służący do oszacowania wyników zdrowotnych pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 w ciągu całego życia



* 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 (ZN).

Rysunek 2. Struktura modelu wnioskodawcy – AE wnioskodawcy rozdz. 5.2.1

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Wszystkie założenia analizy są tożsame z założeniami prezentowanymi w raportach HTA dla dapagliflozyny z 2020 i 2023 r. (zaktualizowano parametry kosztowe).

Charakterystyka populacji

Charakterystykę wejściową pacjentów do modelu wraz z czynnikami ryzyka oparto na charakterystyce początkowej pacjentów z badania DECLARE (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). Z badania DECLARE przyjęto również parametry skuteczności i bezpieczeństwa terapii zgodnie z badaniem DECLARE, wiek początkowy wynosił ok. 60 lat, przy średnim wieku chorych w badaniu 64 lata.

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 24 Charakterystyka wyjściowa pacjentów w modelu

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

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 – Afrokaraibowie (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 – przeszłona 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 duszniczy 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.

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). Model zakłada, że pełny efekt terapeutyczny dapagliflozyny osiągną jest po 2 latach.

- 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 istotnie 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 zgonu w modelu zmodyfikowano dostosowując je do śmiertelności skorygowanej wiekiem i płcią populacji ogólnej Polski (uwzględniono polskie tablice trwania życia za 2023 rok na podstawie danych GUS).

Uwzględnione koszty

W modelu CUA uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne:

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

Koszt wnioskowanej technologii

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

Zgodnie z danymi wnioskodawcy [redacted]

[redacted]. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 25. 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	Koszt dla NFZ z RSS
Forxiga 10 mg, 30 tabl. EAN 5909990975884	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* od stycznia 2025 r. w związku ze zmianą marż detalicznych (cena użyta w analizie)

RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. Risk Sharing Scheme, RSS)

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

Tabela 26. Średni roczny koszt leczenia wnioskowaną terapią

Produkt		Roczny koszt z perspektywy NFZ, [PLN]	Roczny koszt z perspektywy pacjenta, [PLN]	Roczny koszt z perspektywy wspólnej, [PLN]
Forxiga (10 mg, 30 tabl. powł.)	Bez RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Z RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Koszt leczenia standardowego

Dawki leków przyjęto zgodnie ze zdefiniowanymi dawkami dobowymi według 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 2024 r. Upraszczając przyjęto średnią ważoną sprzedażą z wszystkich preparatów danego leku.

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

Tabela 27. 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	0,0003 [PLN/mg]	0,0004 [PLN/mg]
Insulina	40 (-11,2*) U	0,08 [PLN/U]	0,08 [PLN/U]
Pochodne SU [^]			
Gliklazyd	60 mg	0,009 [PLN/mg]	0,010 [PLN/mg]
Glimepiryd	2 mg	0,15 [PLN/mg]	0,16 [PLN/mg]
Glipizyd	10 mg	0,07 [PLN/mg]	0,08 [PLN/mg]
iDPP-4			
sitagliptyna	100 mg	0,01 [PLN/mg]	0,02 [PLN/mg]
wildagliptyna	100 mg	0,01 [PLN/mg]	0,02 [PLN/mg]
iDPP4 +metformina (preparaty złożone)	100 mg	0,01 [PLN/mg]	0,02 [PLN/mg]
SU oraz iDPP-4 (do leczenia skojarzonego) - średnia ważona [^]	-	0,51 [PLN/DDD]	0,60 [PLN/DDD]

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

[^] koszt średni ważony preparatów SU i iDPP-4 przy uwzględnieniu ich udziału w rynku wg danych sprzedażowych NFZ (gliklazyd 46,1%, glimepiryd 43,7%, glipizyd 0,1%, iDPP-10,1%)

- 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 przedstawiono schematy leczenia uwzględnione w analizie w ramieniu komparatora oraz w ramieniu interwencji.

Tabela 28. Schematy leczenia uwzględnione w ramieniu komparatora oraz w ramieniu interwencji

Nieskuteczność		Ramie komparatora	Ramie interwencji	Źródło
Terapia	Schemat leczenia			
Nieskuteczność po 1 leku przeciwcukrzycowym (OAD)	Metformina (MET) (85% pacjentów)	MET + sulfonilomocznik (SU), (iDDP-4)	MET+DAPA	Dane z raportu NFZ dot. cukrzycy
	SU (15% pacjentów)	SU	DAPA	

Nieskuteczność		Ramię komparatora	Ramię interwencji	Źródło
Terapia	Schemat leczenia			
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	IQVIA 2018 – dane Wnioskodawcy
	MET+SU(iDPP-4)– chorzy wstrzymujący się od włączenia INS: █████	MET+SU(iDPP-4)	MET+DAPA (50% ^{***}) lub MET+SU+DAPA (50% ^{**})	Założenie wnioskodawcy
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	

*** 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

Dodatkowo na podstawie liczebności populacji z BIA określono odsetek poszczególnych grup (OAD, OADs, INS) związany ze zużyciem różnych zasobów tj. koszty jednostkowe leków, kosztów podania leków i monitorowania leczenia innych dla OAD i INS (odpowiednio: 90,8%, 6,8% i 2,4%). Odsetki te i strukturę terapii w poszczególnych grupach wykorzystano w celu oszacowania kosztu rocznego terapii standardowej, podania i monitorowania uwzględnionych w modelu.

Koszty podania leków

Dla leków podawanych doustnie (tj. DAPA, MET, pochodne SU/iDPP-4) przyjęto zerowe koszty podania. Uwzględniono koszty podania INS w postaci kosztu igieł do podania podskórnego. Koszt igieł przyjęto zgodnie z danymi sprzedażowymi na poziomie 0,03 PLN / 0,05 PLN/dobę z perspektywy NFZ / 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 0,59 PLN z perspektywy NFZ oraz 0,76 PLN z perspektywy wspólnej w oparciu o ceny rzeczywiste zgodnie z najnowszymi danymi sprzedażowymi sprawozdanymi przez NFZ za I kwartał 2024 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 0,34 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. 59-60.

Zużycie pasków i nakłuwaczy w scenariuszu istniejącym przyjęto w oparciu o średnie zużycie wskazane w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2024 r. Wnioskodawca oszacował, że chorzy stosujący leki doustne zużywają średnio 0,57 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 lub wycenach wizyt ambulatoryjnych wartości zaktualizowano w oparciu o nowe Zarządzenia Prezesa NFZ (wg Zarządzenia 37/2024/DSOZ i 57/2023/DSOZ) oraz najnowsze Statystyki JGP (tj. za 2023 rok) a w przypadku kosztów oszacowanych jako średnia z innych źleceń zastosowano współczynniki inflacji wg GUS).

Koszty przyjęte w analizie przedstawiono w tabeli 26 na str. 64 AE Wnioskodawcy.

Z powodu braku specyficznych danych polskich oraz zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu pominięto w analizie podstawowej koszty związane z przyrostem masy ciała.

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności przypisano w oparciu o dane domyślne z modelu. W analizie podstawowej jako użyteczność początkową dla pacjentów wchodzących do modelu (średnia wieku [] lata) 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 innych 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 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 29 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	
Owrzodzenie	-0,170	0,019	-0,170	0,019	Bagust 2005
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	

Zdarzenie	Zmiana użyteczności				Źródło
	Rok wystąpienia zdarzenia		Kolejne lata		
	Średnia	SE	Średnia	SE	
Hipoglikemia[^]					
Ciężka hipoglikemia	-0,0470 (w SA 0 ^{**})				Beaudet 2014/Currie 2006
Objawowa hipoglikemia	-0,0142 (w SA 0 ^{**})				Beaudet 2014/ Currie 2006
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 (tylko o UKPDS – wykorzystane w związku z tym w przypadku deterministycznej analizy wrażliwości opartej na równaniach UKPDS).

** założenie.

[^] pominięto nocną hipoglikemię, ponieważ nie była analizowana w badaniu

Wariant nerkowy

Dodatkowo Wnioskodawca przedstawił wyniki dla wariantu nerkowego (model z rozszerzeniem o moduł nerkowy, pozwalający na śledzenia postępu eGFR poprzez stadia przewlekłej choroby nerek: uwzględniono zmianę eGFR co roku w oparciu o wyniki badania DECLARE) w związku z udowodnionymi nerkowymi korzyściami klinicznymi w badaniu DECLARE oraz ich potwierdzeniem w badaniu DAPA-CKD. W zależności od wartości eGFR pacjent może się znaleźć w 1 z następujących etapów przewlekłej choroby nerek:

- CKD 2: eGFR < 90 mL/min/1,73m² i ≥ 60 mL/min/1,73m²;
- CKD 3a: eGFR < 60 mL/min/1,73m² i ≥ 45 mL/min/1,73m²;
- CKD 3b: eGFR < 45 mL/min/1,73m² i ≥ 30 mL/min/1,73m²;
- CKD 4: eGFR < 30 mL/min/1,73m² i ≥ 15 mL/min/1,73m²;
- CKD 5: eGFR < 15 mL/min/1,73m².

Każdy z tych stanów (poza 2) związany jest z utratą użyteczności (w oparciu o publikację Gorodetskaya 2005) i kosztami, szczegóły założeń przedstawiono w rozdz. 7 AE Wnioskodawcy.

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 droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł [] i 48 072 PLN/QALY w wariancie bez RSS.

Z perspektywy wspólnej oszacowana wartość ICUR wyniosła [] oraz 73 407 PLN/QALY w wariancie z/bez RSS. Wartości te znajdują się [] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (217 641 PLN/QALY).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej dla wariantu podstawowego (CUA)

Parametr	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
	Forxiga	Placebo	Forxiga	Placebo
Perspektywa NFZ				
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]		48 072	
Perspektywa wspólna				
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]		73 407	

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

[redacted]

Liczba unikniętych zdarzeń makronaczyniowych na 1000 pacjentów wymodelowana w horyzoncie dożywnym:



Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki dla wariantu nerkowego (szczegóły: AE wnioskodawcy, rozdz. 7.).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Cenę progową oszacowano [redacted]

[redacted]

Ze względu na złożoność modelu i dużą liczbę analizowanych scenariuszy czas potrzebny do wykonania analizy jest bardzo długi, stąd w analizie Wnioskodawcy przeprowadzono uproszczoną analizę progową (zakładając proporcjonalność wyników i cen oraz [REDACTED]).

W perspektywie wspólnej cena progowa za opakowanie w wariantcie podstawowym z RSS wynosi [REDACTED]. Oszacowana wartość progowa jest [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto. Szczegółowe wyniki dla wariantu podstawowego i wariantów analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Wyniki analizy progowej dla rozpatrywanych scenariuszy: DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

Scenariusz	Analiza z RSS		Analiza bez RSS	
	Cena progowa*, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %	Cena progowa*, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %
BC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 13	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 14	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* cena zbytu netto za opakowanie dapagliflozyny, przy której współczynnik kosztów-użyteczności jest w przybliżeniu równy wysokości proggu opłacalności, tj. 217 641 PLN/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 odpowiedzi wnioskodawca wskazuje, że *stosowanie konkretnych leków obniżających poziom glukozy w ramach terapii standardowej (w ramieniu placebo i dapagliflozyny) w badaniu klinicznym DECLARE-TIMI 58 zależało od decyzji lekarza prowadzącego (zabroniono jedynie stosowania innych inhibitorów SGLT2, pioglitazonu lub rozyglitazonu). Zgodnie z protokołem badania nie ma szczegółowych danych na temat stosowanych terapii. Podejście to wydaje się uzasadnione w związku z tak liczną populacją objętą badaniem i indywidualnym podejściem każdego lekarza. Odpowiada to rzeczywistej praktyce klinicznej, w której również decyzje te są indywidualne i terapie są zróżnicowane. Wnioskowane jest stosowanie dapagliflozyny jako terapii dodanej do leczenia standardowego, nie jest więc zasadnym porównywanie jej kosztów do składowych leczenia standardowego, które jest elementem nie tylko w ramieniu komparatora, ale i interwencji. Komparatorem w analizach jest kontynuacja dotychczasowego leczenia (placebo) — wybór komparatora został uzasadniony w rozdz. 4.1 w Analizie problemu decyzyjnego, którego koszt jest zerowy, ale udowodniono skuteczność dapagliflozyny w odniesieniu od tego komparatora w badaniu DECALRE-TIMI 58, więc wspomniany artykuł nie ma tu zastosowania.*

Z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia powyższych oszacowań w modelu, analitycy AOTMiT nie przeprowadzili dodatkowych obliczeń w zakresie cen wynikających z art. 13 ustawy o refundacji.

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 alternatywne wartości:

- stóp dyskontowych (0% dla kosztów i efektów zdrowotnych, SA1);
- horyzontu czasowego (20 lat, SA2);
- równań ryzyka występowania zdarzeń klinicznych (w oparciu o badanie UKPDS 82: SA3 i na podstawie długoterminowych obserwacji tej samej populacji co w UKPDS 68: SA4);
- użyteczności podstawowej T2DM (bazowa wartość użyteczności dla Polski wg Golicki 2015: 0,809 (SA5) lub bazowa wartość użyteczności w oparciu o przegląd systematyczny 0,785 (SA6));
- użyteczności i utraty użyteczności w modelu (wartość użyteczności na podst. danych ze zlecenia dla Ozempic³², SA7);
- utraty użyteczności związanej z BMI (wartość użyteczności na podst. Bagust 2005, SA8);
- kosztów BMI w oparciu o wyniki badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii w latach 2000-2002 (SA9);
- kosztów powikłań i zdarzeń niepożądanych (koszty minimalne: SA10 lub maksymalne: SA11);
- braku utraty użyteczności zdarzeń niepożądanych i hipoglikemii (SA12);
- prawdopodobieństwa przerwania leczenia (brak przerwania leczenia: SA13);
- odsetka chorych leczonych iDDP-4 zamiast SU (25%, SA14).

Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wyniki analizy podstawowej – dodanie DAPA do standardowego postępowania terapeutycznego jest droższe i skuteczniejsze od kontynuacji standardowego postępowania (z PLC). Zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej w żadnym z testowanych wariantów wartości ICUR nie przekraczają ustawowego progu opłacalności.

W wariantcie bez RSS największy wpływ na wzrost wartości ICUR ma scenariusz zakładający alternatywną wartość utraty użyteczności związanej z BMI na podst. Bagust 2005 (+112% zarówno w perspektywie NFZ, jak i w perspektywie wspólnej), natomiast największy wpływ na spadek wartości ICUR ma scenariusz zakładający uwzględnienie kosztów BMI (-13% w perspektywie NFZ i -8% w perspektywie wspólnej).

W przypadku pozostałych wariantów zmiany ICUR nie przekraczały zmian w wysokości +18%/-5% w wariantcie bez RSS.

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

³² 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)

- brak 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)*: wykazano wzrost ICUR o [] / 21% względem wariantu podstawowego w perspektywie NFZ w wariancie z/bez RSS, oraz wzrost ICUR o [] / 16% w perspektywie wspólnej w wariancie z/bez RSS;
- uwzględnienie dodatkowych kosztów związanych z przyrostem masy ciała u pacjentów z BMI: wykazano spadek ICUR³³ o [] / 13% względem wariantu podstawowego w perspektywie NFZ w wariancie z/bez RSS, oraz spadek ICUR o [] / 8% w perspektywie wspólnej w wariancie z/bez RSS;
- ograniczenie horyzontu czasowego do 2-letniego okresu obserwacji: wykazano wzrost ICUR o [] / 59% względem wariantu podstawowego w perspektywie NFZ w wariancie z/bez RSS, oraz wzrost ICUR o [] / 56% w perspektywie wspólnej w wariancie z/bez RSS;
- założenie, że lek Forxiga będzie dostępny bezpłatnie w ramach listy D2 Obwieszczenia MZ: wzrost ICUR w perspektywie NFZ o [] / 40% względem wariantu podstawowego w perspektywie NFZ w wariancie z/bez RSS, brak różnic w perspektywie łącznej NFZ i pacjenta;
- zmiana podstawy limitu³⁴ w grupie limitowej 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny na empagliflozynę (wzrosła wysokość limitu a zatem odpłatność pacjenta i cena detaliczna a spadnie koszt NFZ): wzrost ICUR o [] / 1% względem wariantu podstawowego zarówno w perspektywie NFZ jak i łącznej w wariancie z/bez RSS;

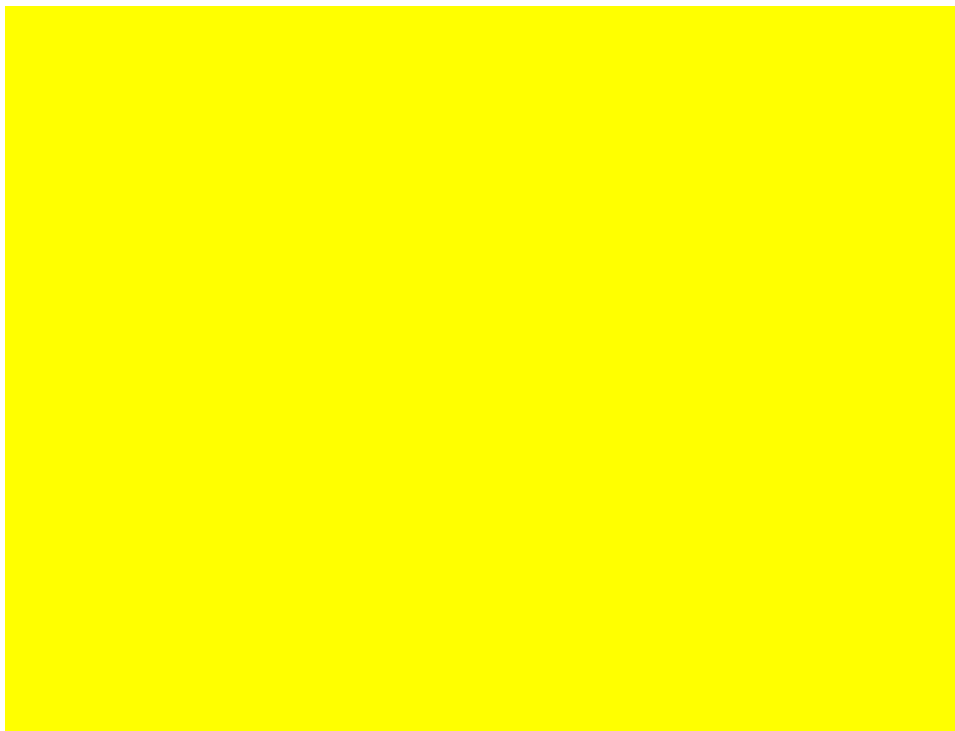
Probabilistyczna analiza wrażliwości

Zgodnie z jej wynikami dla prognozy opłacalności 217 641 PLN/QALY w wariancie podstawowym prawdopodobieństwo efektywności kosztowej [] produktu leczniczego Forxiga względem standardowej terapii/placebo wyniosło [] z perspektywy NFZ w wariancie z RSS/bez RSS oraz [] z perspektywy wspólnej w wariancie z RSS/bez RSS (szczegóły AE wnioskodawcy rozdz. 6.1 i 6.2). Szczegółowe wyniki przedstawiają poniższe wykresy (z perspektywy NFZ).

33 []

³⁴ Zgodnie z Ustawą refundacyjną: „podstawę limitu w danej grupie limitowej leków stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który dopełnia 15% obrotu ilościowego, liczonego według DDD, zrealizowanego w tej grupie limitowej w miesiącu poprzedzającym o 3 miesiące ogłoszenie obwieszczenia”. Najniższą cenę hurtową brutto za DDD ma dapagliflozyna a najwyższą empagliflozyna. Udział kanagliflozyny w sprzedaży jest pomijalny — wynosi mniej niż 5%, reszta dzieli się między dapagliflozynę i empagliflozynę mniej więcej po równo (o kilka procent większą sprzedaż ma empagliflozyna) — patrz tabela poniżej. Podstawę limitu stanowi zatem dapagliflozyna i zapisie Ustawy refundacyjnym przytoczonym powyżej małe jest prawdopodobieństwo zmiany tej podstawy.

³⁵ Przeliczono przy użyciu modelu Wnioskodawcy względem obowiązującego prognozy opłacalności



Rysunek 3. Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy NFZ, DAPA vs PLC, wariant z RSS (wykres typu scatter plot)



Rysunek 4. Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy NFZ, DAPA vs PLC, wariant z RSS (krzywa akceptowalności)



Rysunek 5. Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy NFZ, DAPA vs PLC, wariant bez RSS (wykres typu scatter plot)



Rysunek 6. Wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy NFZ, DAPA vs PLC, wariant bez RSS (krzywa akceptowalności)

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. 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?	NIE/?	Wnioskowane wskazanie obejmuje stosowanie leku Forxiga u pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą. Charakterystykę wejściową pacjentów w modelu oparto na charakterystyce pacjentów z badania DECLARE, która nie odpowiada zawężonej populacji wnioskowanej. W ocenianym wniosku populacja jest zawężona do pacjentów po 1 linii leczenia. Nie przedstawiono odrębnych wyników klinicznych dla zawężonej populacji, której dotyczy wnioski.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	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. Szczegółowy komentarz zamieszczono w rozdz. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. AKL.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/?	W analizie przyjęto dożywni (40-letni) horyzont czasowy. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz zakładający przyjęcie 20-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	Przyjęto stopy dyskontowe zgodne z Wytocznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	?	Wykorzystano przegląd przeprowadzony w ramach analizy klinicznej dla dapagliflozyny z 2023 r. (Zlecenie nr 105/2023)
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Wartości użyteczności przypisano w oparciu o dane domyślne z modelu. W ocenie wnioskodawcy <i>wartości te są zbieżne z oszacowaniami zidentyfikowanymi w ramach wykonanego przeglądu systematycznego, mieszczą się w zakresie zidentyfikowanych wartości użyteczności dla odpowiednich stanów.</i>
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 10 AE wnioskodawcy):

- *Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych terapii przyjęto na podstawie badania klinicznego DECLARE-TIMI 58 bezpośrednio porównującego strategię terapeutyczną, odnalezione w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach Analizy klinicznej.*

Komentarz analityków AOTMiT: Ograniczenia analizy klinicznej dotyczą także analizy ekonomicznej i zostały wskazane w rozdz. 4.1.3.2 i 4.1.4.

- *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). (...) 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).*
- *Parametry skuteczności i bezpieczeństwa zdefiniowano na podstawie badania klinicznego DECLARE dotyczącego analizowanego porównania. 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.*

Komentarz analityków AOTMiT: wyniki z badania DECLARE pochodzą z okresu ok. 4 lat obserwacji.

- *Nie ma badań klinicznych odpowiadających tak specyficznej populacji. Należy zauważyć, że populacja objęta wskazaniem refundacyjnym w Polsce została zawężona w odniesieniu do dostępnych dowodów klinicznych i wskazania rejestracyjnego dla dapagliflozyny w celu ograniczenia wpływu na budżet płatnika. Nie można w związku z tym oczekiwać globalnych dowodów dla obecnego rozszerzenia wynikającego z wcześniejszych sztucznych zawężeń refundacyjnych. Analogiczną strategię przyjęto w poprzednim zleceniu. Źródło: uzupełnienie analiz HTA.*

Komentarz analityków AOTMiT: Wnioskowane wskazanie obejmuje stosowanie leku Forxiga w przypadku pacjentów z cukrzycą typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą. Charakterystykę wejściową pacjentów w modelu oparto na charakterystyce początkowej pacjentów z badania DECLARE, która nie odpowiada w całości populacji wnioskowanej.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Proponowane wskazanie obejmuje stosowanie leku Forxiga w przypadku pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą (...). Warto jednak zwrócić uwagę, że zgodnie z wytycznymi PTD 2024 cele indywidualne w zakresie glikemii obejmują poziom HbA1c w przedziale od 6% do 8%. Wnioskodawca w przedstawionych analizach przyjmuje natomiast ogólny próg HbA1C $\geq 7\%$. Ponadto zgodnie z opinią Wnioskodawcy: *Przyjęcie celu sztywno na poziomie 7% wykluczyłoby specyficzne grupy pacjentów.* Tym samym w opinii analityków AOTMiT przyjęcie w analizie prognozy HbA1c $\geq 7\%$ nie pokrywa całkowicie proponowanego wskazania refundacyjnego.
- Komparatorem w analizach jest kontynuacja dotychczasowego leczenia (placebo). Do leków refundowanych w zbliżonej populacji należą zarówno inhibitory SGLT-2 (empagliflozyna, kanagliflozyna), jak i agoniści receptora GLP-1 (semaglutyd). W przypadku ujednoczenia wskazań refundacyjnych dla pozostałych flozyn lub agonistów receptora GLP-1 (ujednoczenie w zakresie poziomu HbA1c i/lub stosowanej linii leczenia) będą one stanowiły komparatory względem siebie. Na zastosowanie leków z powyższych grup u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym wskazują również wytyczne PTD 2023. Biorąc przy tym pod uwagę dotychczasowe finansowanie flozyn w tożsamym wskazaniu, należy podkreślić zasadność porównania dapagliflozyny względem empagliflozyny i kanagliflozyny (ponadto empagliflozyna była oceniana w AOTMiT w grudniu 2023 r. we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego dla produktu Forxiga) W odpowiedzi Wnioskodawca zaznaczył, że *flozyny nie stanowią*

komparatora dla dapagliflozyny w niniejszym wskazaniu – są one obecnie refundowane w tym samym wskazaniu a nie we wskazaniu rozszerzonym, które jest przedmiotem wniosku. Leki nie będą konkurowały z dapagliflozyną o nowych pacjentów, którzy zostaliby objęci refundacją w związku z rozszerzeniem obecnego wskazania (dotyczy to również agonistów receptora GLP-1), gdyż nie są obecnie refundowane we wnioskowanym wskazaniu i nie jest wiadome również, czy empagliflozyna uzyska refundację, gdyż samo złożenie wniosku tego nie oznacza.

- W oszacowaniach kosztów 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. W odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych, w ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy przeliczono 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, wykazano wzrost ICUR o [] /21% względem wariantu podstawowego w perspektywie NFZ w wariancie z/bez RSS, oraz wzrost ICUR o odpowiednio [] / 16% w perspektywie wspólnej w wariancie z/bez RSS.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 10 AE wnioskodawcy):

- 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 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.
- W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich, co oznacza, że całkowite koszty leczenia chorych z cukrzycą mogą być niedoszacowane.
- 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 2008,98 przeprowadzonego na podstawie przeglądu dokumentacji medycznej 3 400 dorosłych pacjentów z 23 ośrodków podstawowej opieki w Wielkiej Brytanii (w latach 2000-2002).
- W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia 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.
- model zakłada, że pełny efekt terapeutyczny w postaci zmiany poziomu HbA1c uzyskiwany jest w ciągu 2 pierwszych lat (w horyzoncie badania klinicznego), a następnie brak jest zmiany HbA1c w czasie (założenie upraszczające przyjęte w związku z rozpatrywaniem długofalowej mieszanej linii leczenia). (...) wykonano analizę wrażliwości, w której ograniczono horyzont czasowy do 2-letniego okresu obserwacji.

- **Komentarz analityka AOTMiT:** 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. W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wariant zakładający ograniczenie horyzontu czasowego do 2-letniego okresu obserwacji: wykazano wzrost ICUR o []/59% względem wariantu podstawowego w perspektywie NFZ w wariancie z/bez RSS, oraz wzrost ICUR o odpowiednio []/56% w perspektywie wspólnej w wariancie z/bez RSS.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków AOTMiT:

- 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 – dane te mogą nie odzwierciedlać jakości życia chorych w Polsce.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

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 wnioskodawcy zaktualizowano przegląd systematyczny wykonany w 2023 r. i uwzględniono 5 analiz ekonomicznych dotyczących oceny opłacalności stosowania dapagliflozyny w porównaniu z placebo w populacjach zbliżonych do wnioskowanej. Zestawienie wniosków z tych analiz przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. 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	DECLARE-TIMI 58	model symulacji zdarzeń dyskretnych (DES) Cardiff T2DM	30 lat	terapia dominująca*

Publikacja (kraj)	Populacja	Porównywane terapie	Źródło danych (badanie)	Typa modelu	Horyzont czasowy	Wyniki ICUR
Huang 2022 (Chiny)	T2DM z wysokim ryzykiem CVD	standardowa terapia [^]		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)
Li 2023	T2DM z wysokim ryzykiem CVD [^]			MICADO (przejsć między stanami)	dożywotni (40 lat)	5001 EUR/QALY dla kohorty bazującej na badaniu/ 5476 EUR/QALY dla kohorty bazującej na warunkach refundacji w Holandii (oba poniżej progu 20000 EUR/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).

Szczegóły założeń oraz wyników zagranicznych ocen farmakoekonomicznych znajdują się w rozdz. 5.3.1 AE wnioskodawcy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała konieczności przeprowadzenia oszacowań własnych.

Dodatkowo zdecydowano o zasadności zestawienia kosztów wszystkich refundowanych obecnie floczyn w celach poglądowych.

W ramach obliczeń własnych przedstawiono [redacted] oraz pozostałych floczyn [redacted]. Przyjęto standardowe dawkowanie zgodnie z zapisami odpowiednich ChPL. W obliczeniach uwzględniono jedynie koszty substancji czynnych. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Obliczenia własne AOTMiT - roczne koszty stosowania wnioskowanej technologii i innych floczyn

Produkt leczniczy	CD [PLN]	WLF [PLN]	Koszt NFZ [PLN]	WDŚ [PLN]	Proponowany zwrot do NFZ* (RSS) [PLN]	Koszt NFZ z RSS [PLN]	Roczny** koszt NFZ z RSS [PLN]	Roczny koszt pacjent [PLN]
Forxiga (dapagliflozyna) 10 mg, 30 szt.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Produkt leczniczy	CD [PLN]	WLF [PLN]	Koszt NFZ [PLN]	WDŚ [PLN]	Proponowany zwrot do NFZ* (RSS) [PLN]	Koszt NFZ z RSS [PLN]	Roczny** koszt NFZ z RSS [PLN]	Roczny koszt pacjent [PLN]
Jardiance (empagliflozyna) 10 mg, 28 tabl.	■	■	■	■	■	■	■	■
Invokana (kanagliflozyna) 100 mg, 30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■	■

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

* za opakowanie leku

** Przy założeniu, że 1 rok ma 365 dni

^ Aktualna cena z Obwieszczenia MZ

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. Wszystkie założenia analizy są tożsame z założeniami prezentowanymi w raportach HTA dla dapagliflozyny z 2020 i 2023 r. (zaktualizowano parametry kosztowe).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie produktu leczniczego Forxiga w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce samego leczenia standardowego jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł ■ i 48 072 PLN/QALY w wariancie bez RSS.

Z perspektywy wspólnej oszacowana wartość ICUR wyniosła ■ oraz 73 407 PLN/QALY w wariancie z/bez RSS. Wartości te znajdują się ■ progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (217 641 PLN/QALY).

Cenę progową oszacowano jedynie z perspektywy wspólnej: ■

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną.

Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wyniki analizy podstawowej – dodanie DAPA do standardowego postępowania terapeutycznego jest droższe i skuteczniejsze od kontynuacji standardowego postępowania (z PLC). W perspektywie NFZ/wspólnej w żadnym z testowanych wariantów wartości ICUR nie przekraczają ustawowego progu opłacalności.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna charakteryzuje się ograniczeniami.

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. Charakterystykę wejściową pacjentów w modelu oparto na charakterystyce pacjentów z badania DECLARE, która nie odpowiada zawężonej populacji wnioskowanej. Ponadto proponowane wskazanie obejmuje stosowanie leku Forxiga w przypadku pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą (...). Warto jednak zwrócić uwagę, że zgodnie z wytycznymi PTD 2024 cele indywidualne w zakresie glikemii obejmują poziom HbA1c w przedziale od 6% do 8%. Wnioskodawca w przedstawionych analizach przyjmuje natomiast ogólny próg HbA1C $\geq 7\%$. Zgodnie z opinią Wnioskodawcy: *Przyjęcie celu sztywno na poziomie 7% wykluczyłoby specyficzne grupy pacjentów*. Tym samym w opinii analityków AOTMiT przyjęcie w analizie progu HbA1c $\geq 7\%$ nie pokrywa całkowicie proponowanego wskazania refundacyjnego.

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

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

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), perspektywy wspólnej NFZ i świadczeniobiorcy oraz dodatkowo z perspektywy pacjenta.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (2025-2026).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym w docelowej populacji chorych. Przyjęto, że po nieskuteczności obecnego leczenia, chorzy będą poddani leczeniu intensyfikowanemu 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 do niego dapagliflozyna.

Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z wariantu podstawowego, wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego) oraz jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Instrument podziału ryzyka

Grupa limitowa

Istniejąca grupa limitowa „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny”.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Wnioskowane wskazanie jest rozszerzeniem względem obecnego wskazania refundacyjnego dla dapagliflozyny i obejmuje:

- możliwość leczenia chorych już w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (a nie dopiero po dwóch lekach doustnych) oraz
- przyjęcie definicji niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy (zamiast określenia stężenia HbA_{1c}).

Według Wnioskodawcy „Niewystarczająco kontrolowana cukrzyca zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2024 r. oznacza utrzymywanie się poziomu HbA_{1c} pomimo zastosowanej terapii powyżej różnych wartości w zależności od różnych czynników w związku z indywidualizacją celów. Cele indywidualne w zakresie glikemii obejmują zakres HbA_{1c} od 6% do 8%. Na potrzeby opracowania analitycznego przyjęto, że poziom ten wynosi średnio 7%, co odpowiada celowi ogólnemu cukrzycy.”

Populacja

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią chorzy z cukrzycą typu 2, stosujący 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: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet; dyslipidemia; nadciśnienie tętnicze; palenie tytoniu; otyłość.

³⁶ NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Strategii. Warszawa, listopad 2019 r. <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/> oraz <http://analizy.mz.gov.pl:8080/app/cukrzyca>

³⁷ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6659-68-2020-zlc>

³⁸ <https://bip.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8204-105-2023-zlc>

³⁹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7895-118-2022-zlc>

⁴⁰ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7619-181-2021-zlc>

⁴¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8021-22-2023-zlc>

⁴² Obecne wskazania kardiologiczne i nefrologiczne: Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z LVEF \leq 50% 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 (z frakcją wyrzutową z LVEF \leq 40%) lub - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF 41-50%). Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR $<$ 60 ml/min/1,73 m², albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

W poniższej tabeli podsumowano etapy oszacowań oraz ich wyniki w populacji docelowej.

Tabela 35 Oszacowania liczebności populacji z wniosku (źródło: BIA wnioskodawcy)

Parametr	I rok		II rok		Źródło założeń		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]		
[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]		
[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]		
Grupa	1 OAD		OADs		INS		Źródło założeń
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	
[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]
Liczebność populacji z wniosku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Parametr	I rok		II rok		Źródło założeń		
Liczebność populacji docelowej	[redacted]		[redacted]		[redacted]		

HbA1c – hemoglobina glikowana (ang. glycated hemoglobin); INS – insulina; OADs – doustne leki przeciwcukrzycowe / hipoglikemizujące (ang. oral antidiabetic drugs)

⁴³https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/056/AW/56_%20aw_ot.%204330.9.2019_ozempic_awb_30.04.2019.pdf

Udziały w rynku i stopniowe wchodzenie pacjentów

W poniższej tabeli podsumowano etapy oszacowań oraz wyniki liczebności populacji, stosującej lek Forxiga w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji.

Tabela 36 Oszacowania populacji docelowej (stosującej lek Forxiga przy założeniu pozytywnej decyzji o refundacji)

Parametr	OAD		OADS		INS		Źródło
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	
Liczebność populacji z wniosku							Oszacowania wnioskodawcy
udział w rynku dapagliflozyny							
Liczebność populacji docelowej przy założeniu pozytywnej decyzji o refundacji							
Stopniowe wchodzenie pacjentów							
Liczba pacjentolat z uwzględnieniem stopniowego wchodzenia pacjentów							
Parametr	I rok		II rok		Źródło		
Liczebność populacji						Suma liczby pacjentów z poszczególnych subpopulacji	

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 sulfonylomocznika, 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 Tabeli 28 zestawiono leki terapii standardowej uwzględnione w analizie w ramach scenariusza istniejącego oraz scenariusza nowego.

Dawkowanie

Dawki leków przyjęto zgodnie ze zdefiniowanymi dawkami dobowymi według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)

Koszty

Uwzględniono koszty bezpośrednie, tj. koszty zakupu leków i ich podania, koszt monitorowania poziomu glukozy i koszt leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Szczegółowy opis uwzględnionych kosztów przedstawiono w rozdz. 5.1.2 AE niniejszej AWA.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących produkt leczniczy Forxiga w wariantcie podstawowym scenariusza nowego wynosi [redacted].

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	186 068*	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

*za BIA wnioskodawcy: liczba chorych leczonych DAPA (10 mg, 30 tabl.) – dane NFZ (Raporty refundacyjne za styczeń-maj 2024 r. i styczeń-kwiecień 2024 r.). Zakładając zużycie jednego opakowania leku przez 1 chorego w ciągu miesiąca, aktualną liczbę chorych leczonych DAPA można oszacować na 186 068 chorych we wszystkich refundowanych wskazaniach.

Perspektywa NFZ

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga w populacji wnioskowanej spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] odpowiednio w 1. i w 2. roku refundacji (wariant z RSS) oraz o ok. 113,0 mln PLN i 241,8 mln PLN odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji (wariant bez RSS). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty Forxiga	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt zdarzeń sercowo-naczyniowych	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Koszty Forxiga	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszt zdarzeń sercowo-naczyniowych				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty Forxiga				
Koszty pozostałe*				
Koszt zdarzeń sercowo-naczyniowych				
Koszty sumaryczne			113 049 706	241 822 528

*koszty pozostałe obejmują: koszty pozostałych leków, koszt podania, koszt monitorowania

Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga w populacji wnioskowanej nastąpi zwiększenie wydatków z perspektywy wspólnej o ok. 170,4 mln PLN i 364,5 mln PLN odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji (wariant z RSS) oraz o ok. 170,4 mln PLN i 364,5 mln PLN odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji (wariant bez RSS).

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna (z RSS)		Perspektywa wspólna (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty Forxiga				
Koszty pozostałe*				
Koszt zdarzeń sercowo-naczyniowych				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty Forxiga				
Koszty pozostałe*				
Koszt zdarzeń sercowo-naczyniowych				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty Forxiga				
Koszty pozostałe*				
Koszt zdarzeń sercowo-naczyniowych				
Koszty sumaryczne			170 395 034	364 497 876

* koszty pozostałe obejmują: koszty pozostałych leków, koszt podania, koszt monitorowania

Perspektywa pacjenta

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga w populacji wnioskowanej nastąpi wzrost wydatków z perspektywy pacjenta o ok. [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji (niezależnie od RSS).

Szczegółowe wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy pacjenta przedstawione zostały w rozdz. 5 AWB wnioskodawcy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. 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 danych NFZ, a także innych źródeł takich jak [redacted]. Należy 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. Komentarz: rozdz. 6.3.1.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, zakładając rozpoczęcie refundacji od 2025 r.
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?	?	Wnioskodawca w ramach scenariusza podstawowego założył, że odsetek pacjentów [redacted]. Szczegółowy komentarz Agencji w tym zakresie przedstawiono w rozdziale 6.3.1 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. Pozostałe inhibitory SGLT2 nie zostały uwzględnione jako komparatory w AKL, ze względu na brak refundacji w analogicznym wskazaniu. Komentarz do przyjętych komparatorów znajduje się w rozdziale 3.6.
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 [redacted].
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Komentarz do przyjętego poziomu odpłatności znajduje się w rozdziale 3.1.2.2
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz dotyczący kwalifikacji do grupy limitowej znajduje się w rozdziale 3.1.2.2.
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.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
----------	----------------------------	------------------------

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy (rozdz. 9 AWB wnioskodawcy):

- Niewystarczająco kontrolowana cukrzyca zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2024 r. oznacza utrzymywanie się poziomu HbA1c pomimo zastosowanej terapii powyżej różnych wartości w zależności od różnych czynników w związku z indywidualizacją celów. Cele indywidualne w zakresie glikemii obejmują zakres HbA1c od 6% do 8%. Na potrzeby opracowania analitycznego przyjęto, że poziom ten wynosi średnio 7%, co odpowiada celowi ogólnemu cukrzycy.

Komentarz analityków Agencji: Wnioskodawca zaproponował refundację leku w cukrzycy typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą (...). Warto jednak zwrócić uwagę, że zgodnie z wytycznymi PTD 2024 cele indywidualne w zakresie glikemii obejmują poziom HbA1c w przedziale od 6% do 8%. W przedstawionych analizach przyjęto ogólny próg HbA1c $\geq 7\%$. Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy wskazał, że: „(...) Cel ogólny w zakresie glikemii określono w wytycznych na 7%, jednakże cele indywidualne w zakresie glikemii obejmują zakres HbA1c od 6% do 8%. Przyjęcie celu sztywno na poziomie 7% wykluczyłoby specyficzną grupę pacjentów.” Wnioskodawca w oszacowaniach populacji nie uwzględnił możliwości zastosowania dapagliflozyny wśród pacjentów z HbA1c $<7\%$. Należy zaznaczyć, że ogólny zapis, tj.: nieprecyzyjny stężenia HbA1c może spowodować włączenie do leczenia pacjentów z HbA1c $<7\%$ a tym samym wzrost populacji docelowej.

Komentarz analityków Agencji:

W AWA Forxiga 2023 (nr: OT.423.0.19.2023, nr 105/2023 BIP AOTMiT) populacja wnioskowana obejmowała chorych na cukrzycę 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. Natomiast wskazanie refundacyjne obejmowało 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.

W rekomendacji Prezesa AOTMiT nr 126/2023 zarekomendowano objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga *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: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz, przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość (...)* pod warunkiem

[redacted]

Komentarz analityków Agencji: Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie [redacted]

[redacted] Należy zaznaczyć, iż z uwagi na złożoność wskazania refundacyjnego, oszacowanie populacji docelowej wymagało zastosowania szeregu założeń opartych o różne źródła. Zastosowanie tak dużej liczby parametrów ograniczających populację może wpływać na obniżenie wiarygodności oszacowań. Natomiast z uwagi na złożoność wskazania, w którym lek Forxiga miałby być refundowany, brak jest możliwości jednoznacznego potwierdzenia prawidłowości oszacowań populacji przyjętych w analizie wnioskodawcy. W trakcie procedowania wniosku dla leku Forxiga w analizowanym wskazaniu do Agencji wpłynął wniosek dla innej floszyny tj.: empagliflozyny (lek Jardiance) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ 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 i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość – tj.: we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego.

[redacted] o dane NFZ, publikację Witek 2012 i AWA Ozempic 2019.

[redacted]

Komentarz analityków Agencji: [redacted]

[redacted]

Komentarz analityków Agencji: Wnioskodawca założył, iż wysycenie rynku inhibitorami SGLT2 stosowanymi we wnioskowanej w populacji w I i II roku refundacji wyniesie odpowiednio [redacted]

[redacted] Należy również podkreślić, że do leków refundowanych w zbliżonej populacji należą zarówno inhibitory SGLT-2 (empagliflozyna, kanagliflozyna), jak i agoniści receptora GLP-1 (semaglutyd). W przypadku ujednoczenia wskazań refundacyjnych dla pozostałych floszyn lub agonistów receptora GLP-1 (ujednoczenie w zakresie poziomu HbA1c i/lub stosowanej linii leczenia) będą one stanowiły komparatory względem siebie i udziały w rynku będą rozkładać się pomiędzy 3 floszyny. W ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy wnioskodawca wskazuje: „(...) W odniesieniu do sugerowanego przeprowadzenia porównania dapagliflozyny z innymi floszynami należy tutaj zaznaczyć, że floszyny nie stanowią komparatora dla dapagliflozyny w niniejszym wskazaniu – są one obecnie refundowane w tym samym wskazaniu a nie we wskazaniu rozszerzonym, które jest przedmiotem wniosku. Leki nie będą konkurowały z dapagliflozyną o nowych pacjentów, którzy zostaliby objęci refundacją w związku z rozszerzeniem obecnego wskazania (dotyczy to również agonistów receptora GLP-1), gdyż nie są obecnie refundowane we wnioskowanym wskazaniu i nie jest wiadome również, czy empagliflozyna uzyska refundację, gdyż samo złożenie wniosku tego nie oznacza.”

W trakcie procedowania wniosku dla leku Forxiga w analizowanym wskazaniu do Agencji wpłynął wniosek dla innej fozyny tj.: empagliflozyny (lek Jardiance) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ 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 i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość – tj.: zbliżonym do wnioskowanego.

Komentarz analityków Agencji: Analitycy Agencji w celu weryfikacji oszacowań wnioskodawcy wystąpili o opinie eksperckie i poddali analizie dane NFZ. Profesor Grzegorz Dzida, Członek Zarządu Głównego PTD populację pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujący co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym określił na ok. 300 tys. pacjentów, z czego ok. 40-50% będzie stosowało lek Forxiga po objęciu go refundacją we wnioskowanym wskazaniu. Dostępne dane NFZ dotyczą refundacji leku Forxiga we wszystkich wskazaniach refundowanych: w 2021 r. zrefundowano lek u 24 664 pacjentów, w 2022 r. u 98 007 pacjentów i w 2023 r. u ok. 170 tys. pacjentów. Dostępne dane NFZ wskazują na brak stabilizacji rynkowej tj.: systematyczny wzrost liczby pacjentów leczonych dapagliflozyną. W związku z powyższym nie jest możliwe jednoznaczne określenie populacji docelowej pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy będą stosować lek Forxiga po objęciu go refundacją we wnioskowanym wskazaniu.

- *W analizie przyjęto konserwatywne założenie o braku możliwości przerywania terapii przez chorych w analizowanym horyzoncie czasowym oraz stopniowe rozpoczynanie (co miesiąc).*

Komentarz analityków Agencji: Wnioskodawca założył stopniowe włączanie pacjentów do terapii. Należy zaznaczyć, iż lek Forxiga jest lekiem szeroko stosowanym w praktyce klinicznej o znanym profilu skuteczności i bezpieczeństwa, z tego względu odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w pierwszych miesiącach refundacji może być wyższy od oszacowanego przez wnioskodawcę.

- *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 ogranicza możliwość ich jednoznacznego oszacowania wnioskowania. 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 analizie wpływu na budżet oszacowano oszczędności w związku z uniknięciem zdarzeń sercowo-naczyniowych w wyniku stosowania dapagliflozyny w oparciu o badanie DECLARE-TIMI 58. W randomizowanym badaniu DECLARE-TIMI 58 wykazano redukcję ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego hospitalizację z powodu niewydolności serca i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 17% (HR=0,83 [95% CI 0,73-0,95], p=0,005). Dodatkowo w ramach badania Norhammer 2019 wykazano, że stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do innych leków przeciwcukrzycowych jest związane z istotnie niższym o 21% ryzykiem hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonów z przyczyn CV, niższym o 21% ryzykiem hospitalizacji z powodu niewydolności serca, niższym o 25% ryzykiem zgonów z przyczyn CV oraz niższym o 37% ryzykiem zgonu niezależnie od przyczyny. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie dapagliflozyny we wnioskowanej populacji docelowej wiązać się będzie z oszczędnościami w przypadku kosztów zdarzeń sercowo-naczyniowych [redacted].

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Zgodnie z Obwieszczeniem MZ na dzień 1 września 2023 r. dapagliflozyna została włączona na listę leków dostępnych bezpłatnie w populacji pacjentów 65 lat i starszych. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przetestował założenie, w którym lek Forxiga będzie dostępny bezpłatnie dla pacjentów starszych w ocenianym wskazaniu. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy włączenie leku Forxiga do listy D2 będzie wiązać się ze [redacted].

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

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

- liczebności oszacowań populacji (wariant minimalny oraz maksymalny);
- odsetka chorych z niewystarczająco kontrolowaną glikemią (7,7% / 10,3%);
- odsetka chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (41,0% / 63,5%);
- odsetka chorych leczonych iDDP-4 zamiast SU (25%);
- kosztów zdarzeń (koszt minimalny / maksymalny);
- odsetka pacjentów skłonnych do zakupu leku $\pm 10\%$;
- kosztu lancetów służących do monitorowania poziomu glukozy we krwi $\pm 10\%$;
- brak różnicy w kosztach podania i monitorowania;

a także warianty, w których uwzględniono:

- dostępność dapagliflozyny w ramach listy D2 – 70% opakowań wydawanych bezpłatnie⁴⁴;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Przy przyjęciu minimalnego wariantu oszacowań populacji dodatkowe wydatki z perspektywy płatnika z uwzględnieniem RSS wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji. W wariantcie nieuwzględniającym RSS wydatki z perspektywy NFZ wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji. Przyjęcie maksymalnego wariantu oszacowań populacji wiąże się ze [redacted].

Natomiast przy przyjęciu maksymalnego wariantu oszacowań populacji dodatkowe wydatki z perspektywy płatnika z uwzględnieniem RSS wyniosą odpowiednio [redacted] w I i II roku refundacji. W wariantcie nieuwzględniającym RSS wydatki z perspektywy NFZ wyniosą odpowiednio [redacted] w I i II roku refundacji. Przy przyjęciu maksymalnego wariantu oszacowań populacji wiąże się [redacted].

⁴⁴ Odsetek opakowań wydawanych bezpłatnie oszacowano w oparciu o dane sprzedażowe (Uchwały Rady NFZ i Obwieszczenia MZ – średnio od momentu wprowadzenia dapagliflozyny na listę D2 odsetek ten wyniósł 70%).

Wariant, który wpływa najbardziej na wzrost/spadek wydatków względem wariantu podstawowego to wariant zakładający

Drugim scenariuszem analizy, który wpływa na wzrost/spadek wydatków względem wariantu podstawowego

Kolejnym scenariuszem analizy, który wpływa na wzrost/spadek wydatków względem wariantu podstawowego (niezależnie od uwzględnienia RSS), to wariant zakładający wyższy/nniższy odsetek chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Prognozowane dodatkowe wydatki przy przyjęciu alternatywnej wyższej/nniższej wartości odsetka chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym wzrosną/spadną odpowiednio

W przypadku pozostałych wariantów zmiana wyników względem analizy podstawowej mieści się w zakresie <10%. Prognozowane dodatkowe wydatki zarówno z perspektywy płatnika, jak i z perspektywy wspólnej i pacjenta (wyniki nieprzedstawione w tabeli) są zbliżone.

Szczegółowe wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41 Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego NFZ (z i bez uwzględnienia RSS)

Kategoria kosztów		Wydatki inkrementalne – Perspektywa NFZ							
		Z RSS [mln PLN]				Bez RSS [mln PLN]			
		I rok	Zmiana (%)	II rok	Zmiana (%)	I rok	Zmiana (%)	II rok	Zmiana (%)
Analiza podstawowa						113,05	-	241,82	-
Scenariusz minimalny						102,97	-9%	222,64	-8%
Scenariusz maksymalny						123,13	9%	261,00	8%
odsetek chorych z niewystarczająco kontrolowaną glikemią	7,7%					114,25	1%	244,41	1%
	10,3%					111,85	-1%	239,24	-1%
odsetek chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	41,0%					88,71	-22%	189,76	-22%
	63,5%					137,40	22%	293,89	22%
odsetek chorych leczonych iDDP-4 zamiast SU	25%					108,24	-4%	231,55	-4%
koszty leczenia zdarzeń	min.					114,19	1%	244,26	1%
	max.					111,72	-1%	238,98	-1%
odchylenie kosztów jednostkowych lancetów	-10%								
	+10%								
brak różnicy w kosztach podania i monitorowania									
włączenie leku na listę leków dostępnych bezpłatnie w populacji pacjentów 65 lat i starszych	70% udziału*								
uwzględnienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych**									

DAPA – dapagliflozyna, INS – insulina, iDPP-4 – inhibitor dipeptydylopeptydazy 4, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, OADs - doustne leki przeciwcukrzycowe/ hipoglikemizujące (ang. oral antidiabetic drugs), SU – suflonylomocznik

* [redacted]

** Zgodnie z wyjaśnieniami wnioskodawcy (pismo ws. odpowiedzi na wymagania minimalne): (...) wyniki analizy BIA z uwzględnieniem tych kosztów (przypis analityka: kosztów związanych z wysokim BMI) w sposób uproszczony (tj. uwzględniono oszacowane w modelu w horyzoncie rocznym oraz w drugim roku modelu (poprzez odjęcie od kosztów w horyzoncie 2-letnim kosztów w horyzoncie rocznym) koszty hipoglikemii i zdarzeń niepożądanych łącznie oraz koszty BMI dla 1 chorego i przemnożono je przez populację, po uwzględnieniu stopniowego wchodzenia w BIA.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 6.4 (perspektywa wspólna) i 5.4 (perspektywa pacjenta) AWB Wnioskodawcy i uzupełnieniach.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono oszacowań własnych.

6.4. Komentarz Agencji

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

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

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących produkt leczniczy Forxiga w wariantcie podstawowym scenariusza nowego wynosi [redacted]

Perspektywa NFZ

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga w populacji wnioskowanej spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji (wariant z RSS) oraz o ok. 113,0 mln PLN i 241,8 mln PLN odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji (wariant bez RSS).

Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga w populacji wnioskowanej nastąpi zwiększenie wydatków z perspektywy wspólnej o ok. [redacted] 1. i 2. roku refundacji (wariant z RSS) oraz o ok. 170,4 mln PLN i 364,5 mln PLN odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji (wariant bez RSS).

Perspektywa pacjenta

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga w populacji wnioskowanej nastąpi wzrost wydatków z perspektywy pacjenta o ok. [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji (niezależnie od RSS).

Ograniczenia analizy

W opinii analityków głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy jest niepewność założeń populacyjnych. Należy też podkreślić niepewność zapisu dot. „niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy” we wskazaniu refundacyjnym. Zgodnie z wytycznymi PTD 2024 cele indywidualne w zakresie glikemii obejmują poziom HbA1c w przedziale od 6% do 8%. Wnioskodawca w przedstawionych analizach przyjmuje ogólny próg HbA1c $\geq 7\%$. Należy zaznaczyć, że ogólny zapis, tj.: nieprecyzyjny stężenia HbA1c może umożliwić włączenie do leczenia także pacjentów z HbA1c $<7\%$ a tym samym wzrost populacji docelowej.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie [redacted]

Należy zaznaczyć, iż z uwagi na złożoność wskazania refundacyjnego, oszacowanie populacji docelowej wymagało zastosowania szeregu założeń opartych o różne źródła. Zastosowanie tak dużej liczby parametrów ograniczających populację może wpływać na obniżenie wiarygodności oszacowań. Dodatkowo zastosowane źródła (m.in. [redacted]), z uwagi na odległą datę publikacji, mogą nie odpowiadać obecnej 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 odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w pierwszych miesiącach refundacji może być wyższy od oszacowanego przez wnioskodawcę.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ na dzień 1 września 2023 r. dapagliflozyna została włączona na listę leków dostępnych bezpłatnie w populacji pacjentów 65 lat i starszych. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przetestował założenie, w którym lek Forxiga będzie dostępny bezpłatnie dla pacjentów starszych w ocenianym wskazaniu. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy włączenie leku Forxiga do listy D2 będzie wiązać się ze [redacted]

W trakcie procedowania wniosku dla leku Forxiga w analizowanym wskazaniu do Agencji wpłynął wniosek dla innej floszyny tj.: empagliflozyny (lek Jardiance) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ 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 i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość – tj.: we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego.

[redacted] o dane NFZ, publikację Witek 2012 i AWA Ozempic 2019.

Ponadto ocenie podlegał lek Trulicity (dulaglutyd) (nr OT.423.0.9.2024, BIP AOTMiT 163/2024⁴⁵). Celem analizy było oszacowanie skutków finansowych dla Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz świadczeniobiorcy w przypadku rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla produktu leczniczego Trulicity (substancja czynna dulaglutyd) w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa leki hipoglikemizujące, z HbA1c $\geq 7,0\%$, z otyłością definiowaną jako wskaźnik masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów (może to się objawiać poprzez białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię), lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu. Wnioskodawca założenia populacyjne oparł m.in.

[redacted]. Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej wyniosła [redacted]. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Trulicity ze środków publicznych w populacji docelowej analizy, liczba pacjentów stosujących dulaglutyd wyniesie [redacted].

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją leku Trulicity w populacji wnioskowanej (rozszerzenie populacji pacjentów z HbA1c 7,5 na 7,0%) wyniesie: z perspektywy [redacted]

⁴⁵ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8681-163-2024-zlc?highlight=WyJ0cnVsaWNpdHkiXQ==>

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu 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, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących organizacji:

- 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.cda-amc.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://pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23.12.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Forxiga, Farxiga dapagliflozin. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 11 rekomendacji **pozytywnych** (NICE 2016a, NICE 2016b, HAS 2020, HAS 2015, HAS 2014, NCPE 2015, PBAC 2015, SMC 2014, SMC 2015, PBAC 2013, PHARMAC 2019);
- 4 rekomendacji **pozytywnych warunkowo** (CADTH 2024, ZN 2021a, SMC 2012, SMC 2014);
- 2 rekomendacje **negatywne** (PHARMAC 2024, ZN 2018);
- 2 opinie oceniające występowanie dodatkowej korzyści klinicznej (G-BA 2022, G-BA 2019);

Większość odnalezionych zaleceń odnosiła się ogólnie do pacjentów z cukrzycą typu 2. 10 rekomendacji zalecało stosowanie leku Forxiga (dapagliflozyny) w **terapii w podwójnej** z:

- metforminą (NICE 2016b, HAS 2020, HAS 2015, HAS 2014, SMC 2012⁴⁶, ZN 2021a, CADTH 2024, PBAC 2013);
- insuliną (NICE 2016b, NCPE 2015, PBAC 2015, SMC 2014, CADTH 2024);
- pochodną sulfonilmocznika (HAS 2020, HAS 2014, ZN 2021a, CADTH 2024, PBAC 2013);
- innymi lekami przeciwcukrzycowymi (NCPE 2015).

2 rekomendacje zalecały stosowanie dapagliflozyny w monoterapii, gdy metformina jest przeciwwskazana lub nietolerowana (NICE 2016a, NCPE 2015).

Kilka z nich dotyczyło również zastosowania dapagliflozyny w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. 1 opinia (G-BA 2019⁴⁷) wskazała na występowanie niewielkiej dodatkowej korzyści⁴⁸ w przypadku pacjentów dorosłych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w połączeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, gdy jeden doustny lek hipoglikemizujący (inny niż insulina) jest niewystarczający oraz w terapii skojarzonej z insuliną, gdy leczenie insuliną (z lub bez innych leków) nie wystarcza do kontroli glikemii.

⁴⁶ Rekomendacja SMC 2012 dotyczyła refundacji dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą, w rekomendacji SMC 2014 uaktualniono zapis o stosowanie dapagliflozyny również w terapii skojarzonej z insuliną.

⁴⁷ Opinia G-BA z 2022 roku uwzględniona w Tabeli 42, oceniająca występowanie dodatkowej korzyści klinicznej, dotyczyła leczenia cukrzyca typu 2 u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat, w której dodatkowa korzyść DAPA nie została udowodniona.

⁴⁸ we wskazaniu tożsamym z wnioskowanym, pozostała niewielka dodatkowa korzyść została również stwierdzona w przypadku terapii potrójnej – grupa c2 według G-BA

W 2019 r. PHARMAC wydał pozytywną rekomendację dot. finansowania dapagliflozyny w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (średni priorytet) na podstawie badania DECLARE.

Także pozytywna warunkowa rekomendacja ZN 2021a dotyczyła chorych z bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych: którzy nie mogą być leczeni kombinacją metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, nie stosowali insuliny i stosują dapagliflozynę jako terapię podwójną lub potrójną w połączeniu z metforminą i/lub pochodną sulfonilomocznika.

W rekomendacjach **pozytywnych**, **pozytywnych warunkowo** oraz w opinii stwierdzającej **niewielką dodatkową korzyść** uwagę zwrócono głównie na:

- korzyści związane z utratą masy ciała w przypadku dodania dapagliflozyny do metforminy lub insuliny (NICE 2016b, SMC 2012);
- skuteczność DAPA w przypadku redukcji HbA1c (NICE 2016b, SMC 2012, SMC 2014, PBAC 2013, PHARMAC 2019) w opinii (HAS 2014 była ona umiarkowana,)
- zwiększone ryzyko zakażeń układu moczowego i narządów płciowych podczas stosowania dapagliflozyny. (SMC 2014, PBAC 2013, PHARMAC 2019);
- zmniejszenie hospitalizacji z powodu niewydolności serca (PHARMAC 2019, G-BA 2019), spowolnienia progresji choroby nerek (PHARMAC 2019) w przypadku stosowania dapagliflozyny;
- porównywalny wpływ dapagliflozyny (ang. non-inferior) vs. placebo na MACE (PHARMAC 2019);
- preferowanie inhibitorów SGLT2 jako bardziej efektywnej i opłacalnej alternatywy terapeutycznej w porównaniu z SU, inhibitorami DPP-4 oraz, w niektórych przypadkach, agonistami GLP-1, szczególnie gdy metformina jest nieskuteczna, przeciwwskazana lub nietolerowana (CADTH 2024);

Ponadto HAS 2020/2014 uznał, że rzeczywista korzyść ze stosowania leku Forxiga jest niewystarczająca w przypadku monoterapii i terapii skojarzonej z insuliną.

W rekomendacjach **pozytywnych warunkowo** ograniczenie dotyczyło refundacji dapagliflozyny w momencie spełnienia określonych kryteriów klinicznych (CADTH 2024), w terapii w skojarzeniu z insuliną (SMC 2014) lub metforminą (SMC 2012), w terapii podwójnej z MET lub SU (ZN 2021a).

Negatywne rekomendacje dotyczące dapagliflozyny obejmują:

- **brak finansowania z powodu proceduralnego** – w rekomendacji PHARMAC 2024 odrzucono możliwość finansowania leku Forxiga wyłącznie z powodu niezłożenia odpowiedniego wniosku przez producenta. **Decyzja ta nie wynikała z kwestionowania skuteczności ani bezpieczeństwa leku.** PHARMAC w 2019 r. uznał finansowanie dapagliflozyny jako średni priorytet w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.
- **brak wartości terapeutycznej** – w rekomendacji ZN 2018 negatywną opinię dla całej grupy inhibitorów SGLT2 dodanych do schematu insulinoterapii bazowo-bolusowej, oparto m.in. na braku dowodów dla dapagliflozyny na klinicznie istotną poprawę w punktach końcowych dotyczących układu sercowo-naczyniowego.

Ponadto na stronach AWMSG odnaleziono 2 informacje wskazujące na odstępianie od oceny ze względu na wcześniejszą ocenę NICE 2016a i NICE 2016b (AWMSG 2012, AWMSG 2015).Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 42. Rekomendacje refundacyjne dla Forxiga, substancja czynna: dapagliflozyna

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2024 (Kanada)	Cukrzyca typu 2	<p>CADTH 2024, - rekomendacja: pozytywna warunkowa aktualizacja wytycznych z 2015 r.</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:

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<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; <p>3) dodanie dapagliflozyny do insuliny w połączeniu z metforminą u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii na insulinie z metforminą.</p> <p>4) dodanie dapagliflozyny do insuliny bez metforminy u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • którzy mają niewystarczającą kontrolę glikemii za pomocą insuliny; • którzy mają przeciwwskazania lub nietolerancję metforminy. <p>Warunki refundacji przedstawione w rekomendacji z 2015 r. uwzględniają następujące zmiany:</p> <p>1) Rozpoczęcie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - do stosowania u pacjentów z przeciwwskazaniem lub nietolerancją metforminy lub jako terapia uzupełniająca do metforminy u osób z niewystarczającą kontrolą glikemii. <p>2) Koszty:</p> <ul style="list-style-type: none"> - koszt dapagliflozyny nie powinien przekraczać kosztu najtańszego inhibitora SGLT-2 stosowanego w leczeniu cukrzycy typu 2. <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - inhibitory SGLT2 powinny być preferowane nad SU i inhibitorami DPP-4 u dorosłych z cukrzycą typu 2, gdy metformina jest nieskuteczna, przeciwwskazana lub nietolerowana. - inhibitory SGLT2 powinny być preferowane nad agonistami GLP-1 z uwagi na niższe koszty, chyba że koszt agonisty GLP-1 jest równy lub niższy niż najtańszego inhibitora SGLT2.
<p>NICE 2016 (Wielka Brytania)</p>	<p>Cukrzyca typu 2 u dorosłych (w rekomendacji wskazanie ograniczono do monoterapii po nieskuteczności metforminy)</p>	<p>NICE 2016a (TA390) - rekomendacja: pozytywna</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w innym przypadku zalecono by inhibitor dipeptydylopeptydazy-4 (DPP - 4) oraz, • gdy sulfonilomocznik lub pioglitazon nie są odpowiednie.
	<p>Cukrzyca typu 2 (w rekomendacji wskazanie ograniczono do dapagliflozyny podawanej z innymi lekami na cukrzycę typu 2)</p>	<p>NICE 2016b (TA288) – rekomendacja: pozytywna</p> <p>Przedmiotem oceny było stosowanie dapagliflozyny jako terapii add-on do innych leków przeciwcukrzycowych.</p> <p>Dapagliflozyna w terapii podwójnej w połączeniu z metforminą jest zalecana jako opcja leczenia cukrzycy typu 2, tylko jeśli:</p> <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. <p>Dapagliflozyna w skojarzeniu z insuliną z/bez innych leków przeciwcukrzycowych zalecana jest jako opcja w leczeniu cukrzycy typu 2.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Wnioskodawca nie dostarczył danych klinicznych dotyczących stosowania dapagliflozyny z pochodną sulfonilomocznika, mimo dostępności takich badań. W związku z tym Komitet nie mógł wydać rekomendacji schematu leczenia DAPA + SU. - Komitet omówił wyniki zebrane w badaniach klinicznych i analizach sieciowych, zauważając, że główne wyniki miały charakter pośredni, a nie kliniczny, oraz że były one zbierane w stosunkowo krótkim okresie obserwacji. - Dapagliflozyna jako dodatek do metforminy zapewniała podobną kontrolę glikemii jak inne leki, ale może prowadzić do większej utraty masy ciała. DAPA w połączeniu z insuliną wykazuje większą skuteczność w utracie masy ciała niż inhibitory DPP-4 oraz porównywalną skuteczność w redukcji HbA1c.
<p>HAS 2014/2015/2020 (Francja)</p>	<p>Cukrzyca typu 2, gdy monoterapia metforminą lub pochodną sulfonilomocznika, wraz z dietą i ćwiczeniami fizycznymi, nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.</p>	<p>HAS 2020 – rekomendacja: pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Uwzględniając wszystkie dostępne dane kliniczne, Komitet uznał, że stosunek skuteczności do działań niepożądanych dla dapagliflozyny jest wysoki wyłącznie w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapii skojarzonej z metforminą lub z pochodną sulfonilomocznika, • terapii potrójnej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika lub z metforminą i insuliną.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>Ponadto komitet stwierdził, że dapagliflozyna w ww. wskazaniu zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną (CAV IV*), podobnie jak kanagliflozyna i empagliflozyna. Komitet podtrzymał rekomendację z 2014 i 2015 roku dotyczącą niewystarczającej korzyści ze stosowania dapagliflozyny w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • monoterapii, • terapii skojarzonej z insuliną. <p>*CAV jest oceną postępu terapeutycznego (lub diagnostycznego) dostarczanego przez produkt leczniczy – w szczególności w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa – w porównaniu z istniejącymi terapiami. CAV może być oceniana jako: istotna (CAV I), znacząca (CAV II), umiarkowana (CAV III, niewielka (CAV IV) lub brak poprawy (CAV V).</p>
	<p>Cukrzyca typu 2 u dorosłych, w celu poprawy kontroli glikemii w skojarzeniu z innymi lekami hipoglikemizującymi, w tym z insuliną, kiedy te, wraz z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii</p>	<p>HAS 2015 – rekomendacja: pozytywna (rozszerzenie wskazania HAS 2014 oraz re-ewaluacja skali SMR)</p> <p>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>Korzyść kliniczna ze stosowania leku jest umiarkowana (w terapii podwójnej w skojarzeniu z metforminą i potrójnej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) – dapagliflozyna nie wykazała przewagi klinicznej w leczeniu cukrzycy typu 2 (ASMR V*), i niewystarczająca w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i sitagliptyną.</p> <p>*Kliniczna wartość dodana (ASMR) odpowiada klinicznej poprawie oferowanej przez produkt leczniczy w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia. Rada Przejrzystości HAS ocenia poziom ASMR od I (istotna) do IV (nieznacząca). Poziom V ASMR (odpowiadający „braku klinicznej wartości dodanej”) oznacza „brak poprawy klinicznej”.</p>
	<p>Cukrzyca typu 2 u dorosłych w celu poprawy kontroli glikemii, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii</p>	<p>HAS 2014 – rekomendacja: pozytywna</p> <p>Transparency Committe zarekomendował stosowanie dapagliflozyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w terapii skojarzonej, w połączeniu z metforminą lub sulfonilomocznikiem oraz • w terapii potrójnej, gdy te, wraz z dietą i ćwiczeniami fizycznymi, nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii <p>wskazując na <u>umiarkowaną korzyść</u> związaną z jej stosowaniem - stosunek skuteczności terapii skojarzonej do działań niepożądanych jest umiarkowany, biorąc pod uwagę wielkość zaobserwowanego efektu w zakresie zmiany poziomu HbA1c vs placebo (spadek o 0,66%, 95 CI (0,89; 0,31), p<0,001) oraz redukcji masy ciała o 2kg.</p> <p>- Ponadto Komitet stwierdził, że dapagliflozyna nie zapewnia żadnej poprawy rzeczywistej korzyści (poziom V – brak poprawy) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 w doustnej terapii dwuskładnikowej, w połączeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika ani w terapii trójskładnikowej, w połączeniu z insuliną i metforminą.</p> <p>Poziom odpłatności: 30%</p> <p>Komitet uznał, że rzeczywista korzyść ze stosowania leku Forxiga jest niewystarczająca w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • monoterapii, • terapii skojarzonej z insuliną. <p><u>Uzasadnienie dla monoterapii:</u></p> <p>Istnieją alternatywne, inne niż dapagliflozyna opcje terapeutyczne w leczeniu pacjentów z cukrzycą, którzy wykazują nietolerancję (lub mają przeciwwskazania) do metforminy. Pochodne sulfonilomocznika i insulina stanowią opcję leczenia głównie u pacjentów z umiarkowanym upośledzeniem funkcji nerek, a insulina w przypadku pacjentów z ciężkim upośledzeniem funkcji nerek.</p> <p>W przypadku niepowodzenia właściwie prowadzonej monoterapii z użyciem leków o udowodnionej skuteczności można rozważyć zmianę na terapię dwoma lekami.</p> <p><u>Uzasadnienie niewystarczającego efektu dla terapii skojarzonej z insuliną:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • brak wytycznych klinicznych dotyczących terapii skojarzonej z insuliną oraz jedynymi lekami przeciw cukrzycowymi zalecanymi w połączeniu z insuliną i stosowanymi w praktyce były metformina oraz pochodne sulfonilomocznika (w określonych sytuacjach); • brak badania porównującego terapię w schemacie insulina + dapagliflozyna vs insulina + metformina lub vs insulina + pochodne sulfonilomocznika, które określiłyby korzyści oraz wartość dodaną terapii;

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<ul style="list-style-type: none"> długoterminowe ryzyko jest słabo zdefiniowane, w szczególności w odniesieniu do działań niepożądanych o charakterze kardiologicznym, infekcyjnym i rakotwórczym.
SMC 2012/2014 (Szkocja)	Cukrzyca typu 2 u dorosłych w celu poprawy kontroli glikemii w terapii skojarzonej (w rekomendacji wskazanie ograniczono do insuliny)	<p>SMC 2014 – rekomendacja: pozytywna warunkowo</p> <p>Uzupełnienie wniosku z 2012 r. o możliwość finansowania DAPA w terapii skojarzonej z insuliną. W rekomendacji z SMC 2012 zalecono stosowanie dapagliflozyny w terapii skojarzonej z metforminą.</p> <p>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.</p> <p>Wskazanie <u>ograniczono</u> do:</p> <ul style="list-style-type: none"> terapii skojarzonej, w połączeniu z insuliną, gdy insulina z dietą i ćwiczeniami nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii. <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dodanie dapagliflozyny do schematu leczenia zawierającego insulinę wiązało się z umiarkowanym, ale klinicznie istotnym obniżeniem poziomu HbA1c w ciągu 104 tygodni w porównaniu z placebo. Poprawa kontroli glikemii była dodatkowo związana z korzyściami w postaci utraty masy ciała o 2-3 kg w okresie obserwacji trwającym od 24 do 104 tygodni. Stosowanie dapagliflozyny wiązało się z niskim ryzykiem wystąpienia hipoglikemii; jednak ze względu na mechanizm działania istniało teoretyczne zwiększone ryzyko zakażeń układu moczowego i narządów płciowych, co zostało zaobserwowane w badaniu. - analiza minimalizacji kosztów uwzględniła porównanie DAPA (stosowana doustnie) z dwoma agonistami GLP-1 (eksenatyd i liksyzenatyd, stosowanymi w formie iniekcji) w leczeniu cukrzycy typu 2 jako terapii wspomagającej insulinę. Wybór tych porównań uznano za odpowiedni, a SMC wcześniej ocenił te leki jako klinicznie równoważne. Koszty uwzględniały cenę leku, koszty igieł oraz czas pracy pielęgniarki. Oszczędności związane ze stosowaniem DAPA wynikały z kosztów pracy pielęgniarek ponoszonych w pierwszym roku na naukę techniki podawania agonistów GLP-1.
	Cukrzyca typu 2 u dorosłych celu poprawy kontroli glikemii w terapii skojarzonej (w rekomendacji wskazanie ograniczono do metforminy)	<p>SMC 2012 – rekomendacja: pozytywna warunkowo</p> <p>Dapagliflozyna (5 mg i 10 mg) została zalecona do stosowania u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii jako terapia typu add-on z innymi lekami obniżającymi poziom glukozy, w tym insuliną, gdy te, wraz z dietą i ćwiczeniami, nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.</p> <p>Wskazanie <u>ograniczono</u> do:</p> <ul style="list-style-type: none"> terapii skojarzonej, w połączeniu z metforminą, gdy metformina stosowana samodzielnie wraz z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, a pochodne sulfonilomocznika są niewłaściwe. <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w trzech badaniach III fazy wykazano, że dapagliflozyna stosowana jako dodatek do metforminy wykazała co najmniej taką samą (ang. non-inferior) skuteczność w porównaniu do terapii w schemacie sulfonilomocznik + metformina. DAPA okazała się skuteczniejsza niż placebo w poprawie kontroli glikemii, mierzonej zmianą poziomu HbA1c. Dodatkowo leczenie dapagliflozyną przyczyniło się do zmniejszenia masy ciała, a ryzyko hipoglikemii było porównywalne do placebo i niższe w porównaniu z sulfonilomocznikiem. - W innym badaniu III fazy, dapagliflozyna stosowana jako terapia add-on do insuliny wykazała większą skuteczność w obniżaniu HbA1c i masy ciała, przy jednoczesnym utrzymaniu podobnego ryzyka hipoglikemii w porównaniu z placebo. <p><u>Uwagi dodatkowe:</u></p> <p>Wnioskowane wskazanie obejmowało również stosowanie dapagliflozyny w terapii skojarzonej z insuliną, jednak wnioskodawca nie przedstawił wystarczająco solidnej analizy ekonomicznej, aby uzyskać akceptację SMC.</p> <p>SMC wskazało, że dapagliflozyna jako monoterapia została również zarejestrowana (ang. licensed), gdy dieta i ćwiczenia fizyczne same w sobie nie zapewniały odpowiedniej kontroli glikemii u pacjentów, u których stosowanie metforminy było niewłaściwe z powodu nietolerancji. Jednakże, wniosek dotyczył jedynie stosowania dapagliflozyny jako terapii dwuskładnikowej w połączeniu z metforminą lub insuliną. SMC nie mogło zalecić stosowania dapagliflozyny jako monoterapii.</p>
G-BA 2019/2022 (Niemcy)	Cukrzyca typu 2 z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą	<p>G-BA 2022 – ocena występowania dodatkowej korzyści klinicznej</p> <p>Ocena przeprowadzona ze względu na nowe wskazanie terapeutyczne – zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu z dnia 15.11.2021 r.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	typu 2 w dodaniu do diety i ćwiczeń fizycznych	<p>Wskazanie: leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i ćwiczeń:</p> <p>a) jako monoterapia (gdy metformina jest nietolerowana);</p> <p>b) w połączeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2.</p> <p>Dapagliflozyna (Forxiga) nie wykazała dodatkowej korzyści w porównaniu z odpowiednimi terapiami porównawczymi zarówno dla dzieci i młodzieży bez wcześniejszego stosowania insuliny, jak i tych, którzy wcześniej stosowali insulinę.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>- wnioskodawca nie przedstawił odpowiednich badań* dla grupy pacjentów a) i b), które umożliwiłyby określenie dodatkowej korzyści dapagliflozyny w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą. Dodatkowa korzyść DAPA nie została udowodniona.</p> <p>* w ramach analizy klinicznej wnioskodawca uwzględnił również badanie DECLARE-TIMI 58, ale ekstrapolacja wyników z dorosłych na dzieci i młodzież nie mogło być wykorzystane do oceny dodatkowej korzyści z uwagi na brak podobieństwa między populacją pacjentów dorosłych a populacją dzieci i młodzieży.</p> <p>G-BA 2019 - Ocena występowania dodatkowej korzyści klinicznej</p> <p>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 dodatkowej korzyści stosowania DAPA w porównaniu do odpowiedniej terapii:</p> <p>a) Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, u których sama dieta i aktywność fizyczna nie wystarczają do kontrolowania poziomu cukru we krwi, a stosowanie metforminy jest niewskazane z powodu nietolerancji:</p> <p>a1) Pacjenci bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego:</p> <p>Brak wykazanej dodatkowej korzyści ze stosowania dapagliflozyny w monoterapii w porównaniu z sulfonilomocznikiem (glibenklamid lub glimepiry);</p> <p>a2) Pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym otrzymujący dodatkowe leki w celu leczenia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego:</p> <p>Brak wykazanej dodatkowej korzyści* ze stosowania dapagliflozyny w monoterapii w porównaniu z sulfonilomocznikiem (glibenklamid lub glimepiry);</p> <p><u>* Uzasadnienie na podstawie badania DECLARE-TIMI 58:</u></p> <p>Jedynie 1,9% pacjentów było leczonych dapagliflozyną bez dodatkowych leków przeciwcukrzycowych. Dodatkowo, nie było wiadomo, w jakim stopniu wzięto pod uwagę kryterium dopuszczenia „nietolerancja metforminy, gdy dieta i ćwiczenia nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii” ani jaki odsetek pacjentów spełniał to kryterium. W związku z tym badanie to nie dostarczyło wiarygodnych danych do oceny dodatkowej korzyści dapagliflozyny stosowanej w monoterapii u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, u których sama dieta i ćwiczenia nie wystarczały do kontroli glikemii, a metformina nie mogła być stosowana z powodu nietolerancji.</p> <p>b) Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, u których dieta, aktywność fizyczna oraz leczenie jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym (innym niż insulina) nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii:</p> <p>b1) Pacjenci bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego:</p> <p>Brak wykazanej dodatkowej korzyści ze stosowania dapagliflozyny w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi w porównaniu z metforminą + sulfonilomocznikiem (glibenklamid lub glimepiry) oraz metforminą + empagliflozyną.</p> <p>b2) Pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym otrzymujący dodatkowe leki w celu leczenia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego:</p> <p>Niewielka dodatkowa korzyść* stosowania dapagliflozyny w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi w porównaniu z metforminą + sulfonilomocznikiem (glibenklamid lub glimepiry), metforminą + empagliflozyną oraz metforminą + liraglutydem.</p> <p><u>* Uzasadnienie na podstawie badania DECLARE-TIMI 58:</u></p> <p>- prawdopodobieństwa dodatkowej korzyści: sklasyfikowane jako poszlaka (ang. hint). W badaniu wykazano statystycznie istotne korzyści na rzecz dapagliflozyny w takich punktach końcowych, jak hospitalizacja z powodu niewydolności serca, ciężka niewydolność serca oraz progresja chorób nerek, w tym trwała redukcja eGFR o 40% i schyłkowa niewydolność nerek. Ponadto dapagliflozyna zmniejszyła wskaźnik ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) oraz ryzyko raka pęcherza moczowego. Jednocześnie zauważono IS różnice na niekorzyść dapagliflozyny w zakresie</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych oraz cukrzycowej kwasicy ketonowej.</p> <p>Chociaż badanie było zgodne z obowiązującymi wytycznymi terapeutycznymi, niektóre nieoptymalne decyzje dotyczące intensyfikacji terapii w grupie kontrolnej wprowadzają pewne niepewności.</p> <p>c) Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, u których dieta, aktywność fizyczna oraz leczenie co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi (innymi niż insulina) nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii</p> <p>c1) Pacjenci bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego:</p> <p>Brak wykazanej dodatkowej korzyści ze stosowania dapagliflozyny w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi w porównaniu z insuliną ludzką + metforminą oraz samą insuliną ludzką, jeśli metformina jest nietolerowana, przeciwwskazana lub nieskuteczna z powodu zaawansowanej cukrzycy typu 2.</p> <p>c2) Pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym otrzymujący dodatkowe leki w celu leczenia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego:</p> <p>Niewielka dodatkowa korzyść stosowania dapagliflozyny w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi w porównaniu z insuliną ludzką + metforminą, insuliną ludzką + empagliflozyną, insuliną ludzką + liraglutydem, samą insuliną ludzką, jeśli kombinacje są nietolerowane, przeciwwskazane lub nieskuteczne.</p> <p>d) Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, u których dieta, aktywność fizyczna oraz leczenie insuliną (z lub bez innego leku hipoglikemizującego) nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii:</p> <p>d1) Pacjenci bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego:</p> <p>Brak wykazanej dodatkowej korzyści ze stosowania dapagliflozyny w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi w porównaniu z optymalizacją schematu insuliny ludzkiej (+ metformina).</p> <p>d2) Pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym otrzymujący dodatkowe leki w celu leczenia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego:</p> <p>Niewielka dodatkowa korzyść* stosowania dapagliflozyny w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi w porównaniu z optymalizacją schematu insuliny ludzkiej (+ metformina, empagliflozyna lub liraglutyd).</p> <p>* <u>Uzasadnienie na podstawie badania DECLARE-TIMI 58:</u></p> <p>Patrz uzasadnienie dla grupy b2.</p> <p><u>Uzasadnienie ogólne:</u></p> <p>- prawdopodobieństwa dodatkowej korzyści: sklasyfikowane jako poszlaka (ang. hint). Badanie DECLARE-TIMI 58 wykazało pewne niepewności, które ograniczyły wiarygodność uzyskanych wyników. W trakcie badania zaobserwowano IS różnice w poziomach HbA1c pomiędzy grupami leczonymi. Na przykład w grupie kontrolnej wartości HbA1c były o 0,2–0,6% wyższe niż w grupie interwencyjnej. Średni poziom HbA1c w grupie kontrolnej utrzymywał się na poziomie około 8,2%, podczas gdy w grupie przyjmującej dapagliflozynę wynosił od 7,6% do 7,9%. Wskazuje to na to, że intensyfikacja terapii zastosowana w badaniu, zwłaszcza w grupie kontrolnej, była niewystarczająca. Pozytywne efekty w punktach końcowych dotyczących chorób serca i nerek mogą być zatem interpretowane jedynie w ograniczonym zakresie. Dodatkowo cel terapeutyczny średniej wartości HbA1c poniżej 7,0%, jeśli odpowiedni dla indywidualnych pacjentów, nie został osiągnięty w całym badaniu.</p> <p>- badanie DECLARE-TIMI 58, które analizowało zarówno monoterapię, jak i terapię skojarzoną u pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Ze względu na projekt badania DECLARE-TIMI 58, cała populacja pacjentów obejmuje osoby poddane różnym terapiom porównawczym, które nie mogły zostać podzielone na różne populacje pacjentów zgodnie z wytycznymi G-BA dla grup pacjentów a2), b2), c2) i d2) oraz odpowiednimi opcjami terapii porównawczej</p>
<p>NCPE 2015 (Irlandia)</p>	<p>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</p>	<p>NCPE 2015 - rekomendacja: pozytywna</p> <p>HSE* zatwierdziło refundację po poufnych negocjacjach cenowych.</p> <p>Dapagliflozyna jest wskazana u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii:</p> <p>- 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.</p> <p>- 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.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	dieta i ćwiczeniami nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.	<p>W 2013 r. NCPE wydał rekomendację negatywną, co do refundacji dapagliflozyny w terapii podwójnej. Decyzja została oparta na podstawie oceny farmakoekonomicznej, która wykazała brak opłacalności kosztowej.</p> <p>* Health Service Executive</p>
<p>PHARMAC 2024 (Nowa Zelandia)</p>	<p>Cukrzyca typu 2</p>	<p>Lipiec 2024 – rekomendacja: negatywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W roku 2020 r. PHARMAC przeprowadził procedurę zaproszenia do składania ofert na dostawę leków przeciwcukrzycowych: inhibitorów SGLT-2 (w tym dapagliflozynę), agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów DPP-4. W rezultacie dapagliflozyna we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2 nie została w tamtym czasie skierowana do dalszego finansowania. W 2023 r. PHARMAC zaproponował odrzucenie wniosku, natomiast zachowano możliwość ponownego rozważenia tego wniosku. W lipcu 2024 r. PHARMAC podjął decyzję o niefinansowaniu dapagliflozyny.</p> <p>Marzec 2019 – rekomendacja: pozytywna</p> <p>Finansowanie dapagliflozyny jako średni priorytet w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.</p> <p>W rekomendacji podkreślono znaczenie właściwego określenia tej populacji. Zalecono, aby zwrócić się o opinię do Podkomisji ds. Cukrzycy w celu ustalenia odpowiednich kryteriów dostępu, w tym definicji populacji z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.</p> <p><u>Uzasadnienie na podstawie dowodów naukowych z badania DECLARE-TIMI 58:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Komisja uznała, że dowody z badania DECLARE wykazały umiarkowane korzyści ze stosowania dapagliflozyny, obejmujące zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca, spowolnienie progresji choroby nerek oraz, u pacjentów z istniejącą chorobą sercowo-naczyniową, redukcję wskaźnika MACE i śmiertelności ogólnej. Niemniej jednak obniżenie poziomu HbA1c mieściło się w zakresie 0,5-1%, podobnie jak w przypadku innych leków przeciwcukrzycowych. - Komisja stwierdziła, że dostępne dowody sugerują, iż dapagliflozyna przynosi większe korzyści pacjentom z cukrzycą typu 2 oraz istniejącą miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, jak również osobom z cukrzycą typu 2 narażonym na występowanie niewydolności nerek lub serca. - Komisja zauważyła, że występowanie kwasicy ketonowej oraz wskaźnik infekcji narządów płciowych był większy w ramieniu DAPA vs. PLA; <p>Podkomitet ds. cukrzycy rekomenduje finansowanie leków przeciwcukrzycowych (w tym inhibitorów SGLT-2) w celu poprawy wyników sercowo-naczyniowych u pacjentów z T2DM z ustaloną CVD, z zastrzeżeniem następujących kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjent ma cukrzycę typu 2; i 2. Pacjent nie osiągnął docelowego poziomu HbA_{1c} (mniej niż 64 mmol / mol) pomimo maksymalnych tolerowanych dawek doustnych leków przeciwcukrzycowych i / lub insuliny przez co najmniej 6 miesięcy; i 3. Pacjent ma 5-letnie bezwzględne ryzyko chorób układu krążenia $\geq 20\%$, zgodnie z zatwierdzonym kalkulatorem oceny ryzyka sercowo-naczyniowego; i 4. Leczenie stosuje się w połączeniu z innymi środkami w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego zgodnie z obecnym standardem opieki; i 5. Leczenie musi być stosowane jako uzupełnienie doustnej terapii przeciwcukrzycowej i / lub insuliny. <p>Podkomitet zalecił obniżenie procentowego progu ryzyka w zalecanych kryteriach, tak aby obejmował także finansowanie pacjentów z T2DM o wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym.</p> <p>*PTAC - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</p>
<p>PBAC 2013/2015 (Australia)</p>	<p>Cukrzyca typu 2</p>	<p>Marzec 2015 – rekomendacja: pozytywna</p> <p>W leczeniu cukrzycy typu 2 dapagliflozyną w skojarzeniu z insuliną.</p> <p>Dodatkowe kryteria kliniczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacjent musi mieć obecny lub w przeszłości odnotowany poziom HbA_{1c} wyższy niż 7% przed rozpoczęciem leczenia iDPP-4 (gliptyną, tiazolidynodionem (glitazonem), aGLP-1 iSGLT2, pomimo leczenia insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub wyłącznie insuliną, gdy metformina jest przeciwwskazana; lub - Pacjent musi mieć obecny lub w przeszłości odnotowany, w sytuacji gdy pomiar HbA_{1c} jest klinicznie nieodpowiedni, poziom glukozy we krwi przekraczający 10 mmol/L w ponad 20% testów w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia gliptyną, glitazonem, agonistą GLP-1 lub inhibitorem SGLT2, pomimo leczenia insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub wyłącznie insuliną, gdy metformina jest przeciwwskazana.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>- PBAC zwrócił uwagę, że twierdzenie o porównywalności (ang. non-inferior) skuteczności dapagliflozyny z eksenatydem jest zależne od zastosowanej metody uzupełniania brakujących danych. Niemniej jednak, uwzględniając trudności w przeprowadzeniu formalnego porównania pośredniego, PBAC uznał, że twierdzenie o porównywalności może zostać zaakceptowane.</p> <p>Dapagliflozyna <u>nie jest refundowana</u> przez PBS do stosowania w połączeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem (potrójna terapia doustna), jako monoterapia ani w połączeniu z tiazolidynodionem (glitazonem), inhibitorem dipeptydylopeptydazy 4 (gliptyną) lub agonistą receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1).</p> <p>Lipiec 2013 – rekomendacja: pozytywna</p> <p>W leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą lub sulfonilomocznikiem.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>- PBAC uznał, że dapagliflozyna nie jest gorsza (ang. non-inferior) pod względem skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z sitagliptyną stosowaną w terapii skojarzonej z metforminą lub sulfonilomocznikiem (skuteczność oparto na zmianie poziomu HbA1c);</p> <p>- PBAC wyraził obawy dot. zdarzeń niepożądanych - wyższych wskaźników zakażeń grzybiczych narządów płciowych oraz zdarzeń związanych z diurezą osmotyczną w porównaniu z sitagliptyną.</p> <p>Pierwsze zgłoszenie tego wpisu było rozpatrywane przez PBAC na posiedzeniu w marcu 2012 roku i zostało odrzucone z powodu niepewności porównawczej oraz skuteczności klinicznej.</p>
<p>ZN 2018/2021 (Holandia)</p>	<p>Cukrzyca typu 2</p>	<p>ZN 2021a – rekomendacja: pozytywna warunkowo</p> <p>W leczeniu dorosłych z cukrzycą typu 2, z bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych:</p> <p>- udokumentowane wcześniejsze choroby sercowo-naczyniowe, i/lub</p> <p>- przewlekłe uszkodzenie nerek z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eGFR 30-44 ml/min na 1,73 m² bez albuminurii, lub • eGFR 30-59 ml/min na 1,73 m² z umiarkowanie podwyższonym poziomem albuminurii (ACR > 3 mg/mmol), lub • eGFR ≥ 60 ml/min na 1,73 m² z znacznie podwyższonym poziomem albuminurii (ACR > 30 mg/mmol). <p>Warunek: Tylko dla osoby ubezpieczonej z cukrzycą typu 2, która nie może być leczona kombinacją metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, nie stosuje insuliny i stosuje ten lek jako terapię podwójną lub potrójną w połączeniu z metforminą i/lub pochodną sulfonilomocznika.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>The National Health Care Institute doszedł do ostatecznego wniosku, że inhibitory SGLT-2: kanagliflozyna, dapagliflozyna i empagliflozyna w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 (DM2) i bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych wykazują terapeutyczną wartość dodaną w porównaniu z placebo. W związku z tym są one uznawane za część ugruntowanej wiedzy medycznej i praktyki klinicznej.</p> <p>Rekomendacja ta jest uzupełnieniem opinii z 22.06.2021 r. (ZN 2021), w której nie uwzględniono objęcia refundacją pacjentów z przewlekłym uszkodzeniem nerek z eGFR 30-44 ml/min na 1,73 m² bez albuminurii.</p> <p>ZN 2018 – rekomendacja: negatywna</p> <p>Rekomendacja ZN dotyczyła możliwości złagodzenia warunków dla inhibitorów SGLT-2. Pytanie badawcze dotyczyło korzyści z dodania inhibitorów SGLT2 dla pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy nie osiągają docelowych wartości HbA1c mimo stosowania optymalnie dostosowanego schematu insulinoterapii basal-bolus.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Dla leczenia cukrzycy typu 2 dodanie inhibitorów SGLT2 do optymalnie dostosowanego schematu insulinoterapii bazowo-bolusowej nie ma dodatkowej wartości terapeutycznej w porównaniu z dodaniem placebo, jeśli regulacja poziomu glikemii jest niewystarczająca.</p> <p>Powody:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nieznaczne obniżenie HbA1c, które prawdopodobnie nie ma istotnego znaczenia klinicznego. 2. Efekty na masę ciała i zużycie insuliny, które nie są klinicznie istotne. 3. Brak dowodów na klinicznie istotną poprawę w punktach końcowych dotyczących układu sercowo-naczyniowego.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="687 259 1453 360">• Efekt w punktach końcowych dotyczących układu sercowo-naczyniowego nie mógł być ekstrapolowany na całą populację pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy nie osiągnęli regulacji poziomu glikemii po optymalizacji schematu basal-bolus. <li data-bbox="687 371 1453 423">• Brak danych dla dapagliflozyny uniemożliwiło wydanie jednoznacznego stanowiska dotyczącego całej klasy leków.

SMC – Scottish Medicine Consortium, AWTTTC/AWMSG – All Wales Therapeutics and Toxicology Centre/All Wales Medicines Strategy Group, NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics, Ireland, CDA-AMC – Canada's Drug Agency, HAS – Haute Autorité de Santé, ZN – Zorginstituut Nederland, G-BA- Gemeinsamer Bundesausschluss, PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PTAC – PBS - Pharmaceutical Benefits Scheme, DPP-4 - dipeptydylopeptydaza-4, GLP-1 - glukagonopodobny Peptyd-1, HbA1c - hemoglobina glikowana, eGFR - szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej, T2DM - cukrzyca typu 2, CVD - choroby sercowo-naczyniowe, SAE - poważne zdarzenia niepożądane

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 43. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA - dane wnioskodawcy.

Państwo	Forxiga, dapagliflozinum, tabl. powł. 10 mg, 30szt., GTIN: 05909990975884			
	Czy lek jest refundowany?*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Tak	100%	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	Nie
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Tak	Ustalony zgodnie z lokalnymi przepisami	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą	Nie
Dania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	Tak	70-95%	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą, ograniczenie BMI do wartości >30.	Nie
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Tak	100%	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą	Nie
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Tak	100%	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika; u pacjentów, którzy nie mogą być leczeni kombinacją metforminy i pochodnych sulfonilomocznika i nie stosują insuliny; z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	Nie
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Tak	Ustalony zgodnie z lokalnymi przepisami	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	Nie
Luksemburg	Tak	100%	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	Nie
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Tak	100%	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą	Nie
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Państwo	Forxiga, dapagliflozinum, tabl. powł. 10 mg, 30szt., GTIN: 05909990975884			
	Czy lek jest refundowany?*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Węgry	Tak	70%	Cukrzyca typu 2: w terapii w połączeniu z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika	Nie
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

* zapis „nie dotyczy” wskazuje sytuację, w której lek Forxiga nie jest dostępny w obrocie na terenie danego kraju;

** dane na 06.09.2024 r.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, lek Forxiga (dapagliflozyna) finansowany jest w 9 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). W pozostałych 21 krajach lek nie jest dostępny w obrocie. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%.

W 3 krajach (Bułgaria, Litwa, Luksemburg) lek refundowany jest od monoterapii (bez ograniczeń). W 4 krajach (Czechy, Estonia, Francja, Rumunia) jest refundowany od terapii w połączeniu z metforminą, dodatkowo w Estonii finansowanie ograniczono do pacjentów z BMI do >30 a w Holandii . Na Węgrzech refundacja obejmuje terapię skojarzoną z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika. W Holandii dapagliflozyna podlega refundacji od terapii w skojarzeniu z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika u pacjentów, którzy nie mogą być leczeni kombinacją tych dwóch leków i nie stosują insuliny, a także osób z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Szczegółowe warunki refundacji zostały przedstawione w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 09.10.2024 r., o znaku: PLR.4500.3530.2024.6.EBI (data wpływu do AOTMiT 09.10.2024 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. 2024 poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu:

- Forxiga, dapagliflozinum, tabl. powł. 10 mg, 30 szt., GTIN: 05909990975884,

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, 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.

Wskazanie wnioskowane stanowi rozszerzenie wskazania, w którym Forxiga jest refundowana od 1.09.2022 r.⁴⁹, tj. leczenie cukrzycy typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA_{1c} $\geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (...).

Problem zdrowotny

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią, tj. podwyższonym stężeniem glukozy we krwi wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. W ICD-10 cukrzyca sklasyfikowana jest kodem E11 (cukrzyca insulinoniezależna), który obejmuje jednostki chorobowe: cukrzyca bez / z otyłością (osób dorosłych, typu dorosłych u osób młodych, bez skłonności do ketozy, stabilna, typu 2) oraz cukrzyca insulinoniezależna u osób młodych.

Według WHO liczba dorosłych pacjentów chorych na cukrzycę przekroczyła 800 milionów na całym świecie, co oznacza ponad czterokrotny wzrost od 1990 r. (WHO 2024) i liczba chorych cały czas wzrasta (OECD 2018). 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). W 2018 r. liczba ta wzrosła do 2,86 mln, a w 2023 r. liczba osób dorosłych chorych na cukrzycę wynosiła 3,23 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.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu obrał placebo rozumiane jako kontynuacja dotychczasowego leczenia (optymalizacja leczenia). Należy natomiast zauważyć, że do leków refundowanych⁵⁰ w zbliżonej populacji do wnioskowanej należą zarówno inhibitory SGLT-2 (empagliflozyna, kanagliflozyna), jak i agoniści receptora GLP-1 (semaglutyd, dulaglutyd). W przypadku ujednoczenia wskazań refundacyjnych zwłaszcza w przypadku pozostałych flozyn (ujednoczenie w zakresie poziomu HbA_{1c} i/lub stosowanej linii leczenia) będą one stanowiły komparatory względem siebie.

⁴⁹ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-sierpnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2022-r>, Forxiga była refundowana do 31.10.2023 r. (brak w wykazie refundacyjnym – Obwieszczenie MZ z dnia 20.10.2023), po dwumiesięcznej przerwie powróciła na listy refundacyjne (od 01.01.2024 r., obwieszczenie MZ z dnia 11.12.2023 r.)

⁵⁰ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r>

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (Forxiga) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (...).

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza stanowi aktualizację analizy przedłożonej do Agencji w ramach oceny przeprowadzonej w 2023 r. W ramach przedmiotowej aktualizacji wnioskodawca nie przedstawił dodatkowych wyników w zakresie skuteczności i efektywności klinicznej względem analizy z 2023 r.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące DAPA z PLA jako terapie dodane do leczenia podstawowego (DECLARE-TIMI 58) oraz 1 badanie efektywności praktycznej (Norhammar 2019) porównujące DAPA z innymi lekami przeciwcukrzycowymi pod kątem oceny bezpieczeństwa i odsetka zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji chorych z cukrzycą typu 2.

W badaniu DECLARE-TIMI 58 w grupie DAPA vs PLA po 48 mies. obserwacji odnotowano IS mniejszą częstość zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca (4,9% vs 5,8%, HR=0,83 [95%CI: 0,73; 0,95], p=0,005), występowania złożonego „nerkowego” punktu końcowego (4,3% vs 5,6%, HR= 0,76 [95%CI: 0,67; 0,87], p=0,005) oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca (2,5% vs 3,3%, HR= 0,73 [95%CI: 0,61; 0,88], p= brak danych).

Nie odnotowano IS różnic pomiędzy DAPA vs placebo w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego MACE (zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub udaru) oraz wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych: zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwiennego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonów z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe. Nie stwierdzono również IS różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu niezależnie od przyczyny.

Częstość występowania MACE w podgrupie z przebyłym zawałem była IS rzadziej odnotowywana w ramieniu DAPA vs PLA (270 zdarzeń vs 324 zdarzeń, HR=0,84 [95%CI: 0,72; 0,99], p=0,039). Nie zaobserwowano IS zmian w częstości występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca w przypadku podgrupy pacjentów bez i z przebyłym zawałem. Niemniej jednak, wyniki te były na granicy istotności statystycznej. Nie odnotowano IS wpływu interwencji (DAPA vs PLA) na częstość występowania pierwszorzędowych punktów końcowych w zależności od podgrupy chorych z ryzykiem miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD) lub ryzykiem miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, z historią niewydolności serca oraz z wartościami eGFR ≥ 90 , 60 do < 90 oraz < 60 ml/min/1,73 m²).

Zgodnie z wynikami publikacji Cahn 2022 (badanie DECLARE-TIMI 58), dla subpopulacji pacjentów z wyjściowym HbA1c 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 niedokrwiennego 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 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).

W grupie pacjentów stosujących 3 lub większą liczbę leków hipoglikemizujących DAPA IS obniżała ryzyko wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca - 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 badaniu obserwacyjnym Norhammar 2019 wykazano, że w ramieniu DAPA w porównaniu do innych leków przeciwcukrzycowych odnotowano IS mniejszą częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (20,6% vs 26,0%, HR=0,79 [95%CI: 0,69; 0,92], $p=0,002$), IS mniejszą częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca (15,5% vs 19,6%, HR=0,79 [95%CI: 0,67; 0,93], $p=0,005$), IS mniejszą częstość zgonów z przyczyn CV (6,1% vs 8,1%, HR=0,75 [95%CI: 0,57; 0,97], $p=0,003$) oraz zgonu niezależnie od przyczyny (16,6% vs 25,8%, HR=0,63 [95%CI: 0,54; 0,74], $p<0,001$). Punkty końcowe, dla których nie wykazano IS różnic między grupami w odniesieniu do częstości ich występowania, obejmowały MACE, zawał mięśnia sercowego, udar, migotanie przedsionków oraz ciężką hipoglikemię.

W przeglądzie systematycznym Yankach 2024, w przypadku stosowania inhibitorów SGLT2, w tym DAPA odnotowano zmniejszenie częstości występowania hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz nieistotne zmniejszenie MACE. Ponadto stwierdzono istotne zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelności z dowolnych przyczyn u pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

Zgodnie z wnioskami autorów przeglądu systematycznego Abdelhady 2024, przedstawione przez nich wyniki sugerują, że inhibitory SGLT-2, w tym DAPA mogą mieć korzystny wpływ na zmniejszenie ryzyka hospitalizacji związanych z niewydolnością serca i potencjalnie poprawę innych wyników sercowo-naczyniowych u pacjentów z T2DM.

W szczególności, dapagliflozyna wykazała wyższą skuteczność w zapobieganiu migotaniu przedsionków w porównaniu z empagliflozyną (meta-analiza sieciowa Sinha 2024). W porównaniu z placebo, zarówno dapagliflozyna, jak i empagliflozyna wykazywały większą skuteczność w zapobieganiu niekorzystnym efektem sercowo-naczyniowym u pacjentów z T2DM. Wyniki te potwierdzają korzyści sercowo-naczyniowe zarówno dapagliflozyny, jak i empagliflozyny u pacjentów z T2DM.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu DECLARE-TIMI 58 przerwanie leczenia raportowano IS częściej w ramieniu PLA vs DAPA (25,1% vs 21,1%). Głównym powodem przerwania leczenia w badaniach była decyzja pacjenta (12,8% vs 9,7% w grupie PLA vs DAPA). Odsetek osób, którzy wycofali zgodę na udział w badaniu (1,1% i 1,5%) i utraconych z obserwacji (0,1% i 0,2%) był niewielki i zbliżony w ramieniu DAPA i PLA. Występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) odnotowano IS rzadziej w ramieniu DAPA niż PLA (34,1% vs 36,2%). Wystąpienie zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia raportowano IS częściej w grupie DAPA w porównaniu do placebo (8,1% vs 6,9%). Do najważniejszych zdarzeń występujących IS rzadziej w ramieniu DAPA vs PLA należały: ciężka hipoglikemia (07% vs 1,0%), cukrzycowa kwasica ketonowa (03% vs 0,1%), ostre uszkodzenie nerek (1,5% vs 2,0%) oraz rak pęcherza (0,3% vs 0,5%). Zdarzeniami niepożądanymi występującymi IS częściej w ramieniu DAPA vs PLA były infekcje narządów płciowych (0,9% vs 0,1%) oraz kwasica ketonowa (0,3% vs 0,1%). Zdarzenia niepożądane, dla których nie wykazano IS różnic między grupami w odniesieniu do częstości ich występowania, obejmowały: amputację, złamanie, objawy hipowolemii, infekcję dróg moczowych, nowotwory, raka piersi, nadwrażliwość i zdarzenie wątrobowe. W przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących z częstością $\geq 2\%$ w którymkolwiek ramieniu badania (niestabilna dławica piersiowa, ostry zawał mięśnia sercowego, zapalenie płuc) nie odnotowano IS zmian w grupie DAPA vs PLA.

Należy też zwrócić uwagę na ograniczenia AKL. Populacja w badaniu DECLARE-TIMI 58 nie odpowiada w pełni populacji wnioskowanej ze względu na różnice dotyczące kryteriów włączenia oraz charakterystyki pacjentów badaniu. Do badania włączano m.in. pacjentów z poziomem HbA1c pomiędzy 6,5% i $<12\%$, klirensiem kreatyniny ≥ 60 ml/min i wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego zdefiniowanego jako obecność choroby CV i/lub minimum 2 czynniki ryzyka (podczas gdy wnioskowane wskazanie wymaga co najmniej trzech). W badaniu 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. Nie przedstawiono też szczegółowych wyników porównujących skuteczność dapagliflozyny jako terapii add-on w różnych schematach terapeutycznych, co ogranicza możliwość oceny jej efektywności. 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.

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 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. Wszystkie założenia analizy są tożsame z założeniami prezentowanymi w raportach HTA dla dapagliflozyny z 2020 i 2023 r. (zaktualizowano parametry kosztowe).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie produktu leczniczego Forxiga w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce samego leczenia standardowego jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł [redacted] i 48 072 PLN/QALY w wariancie bez RSS.

Z perspektywy wspólnej oszacowana wartość ICUR wyniosła [redacted] oraz 73 407 PLN/QALY w wariancie z/bez RSS. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (217 641 PLN/QALY).

Cenę progową oszacowano jedynie z perspektywy wspólnej: [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 droższe i skuteczniejsze od kontynuacji standardowego postępowania (z PLC). W perspektywie NFZ/wspólnej w żadnym z testowanych wariantów wartości ICUR nie przekraczają ustawowego progu opłacalności.

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. Charakterystykę wejściową pacjentów w modelu oparto na charakterystyce pacjentów z badania DECLARE, która nie odpowiada zawężonej populacji wnioskowanej. Ponadto proponowane wskazanie obejmuje stosowanie leku Forxiga w przypadku pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą (...). Warto jednak zwrócić uwagę, że zgodnie z wytycznymi PTD 2024 cele indywidualne w zakresie glikemii obejmują poziom HbA1c w przedziale od 6% do 8%. Wnioskodawca w przedstawionych analizach przyjmuje natomiast ogólny próg HbA1c $\geq 7\%$. Zgodnie z opinią Wnioskodawcy: *Przyjęcie celu sztywno na poziomie 7% wykluczyłoby specyficzne grupy pacjentów.* Tym samym w opinii analityków AOTMiT przyjęcie w analizie progu HbA1c $\geq 7\%$ nie pokrywa całkowicie proponowanego wskazania refundacyjnego.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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

- 4) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
- 5) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub

- 6) *przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.*

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących produkt leczniczy Forxiga w wariantcie podstawowym scenariusza nowego wynosi [redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga w populacji wnioskowanej spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji (wariant z RSS) oraz o ok. 113,0 mln PLN i 241,8 mln PLN odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji (wariant bez RSS). W przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga w populacji wnioskowanej nastąpi także zwiększenie wydatków z perspektywy wspólnej o ok. [redacted] 1. i 2. roku refundacji (wariant z RSS) oraz o ok. 170,4 mln PLN i 364,5 mln PLN odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji (wariant bez RSS). Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga w populacji wnioskowanej nastąpi wzrost wydatków z perspektywy pacjenta o ok. [redacted] [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji (niezależnie od RSS).

W opinii analityków głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy jest niepewność założeń populacyjnych. Z uwagi na złożoność wskazania refundacyjnego, oszacowanie populacji docelowej wymagało zastosowania szeregu założeń opartych o różne źródła. Należy też podkreślić niepewność zapisu dot. „niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy” we wskazaniu refundacyjnym. Zgodnie z wytycznymi PTD 2024 cele indywidualne w zakresie glikemii obejmują poziom HbA1c w przedziale od 6% do 8%. Wnioskodawca w przedstawionych analizach przyjmuje ogólny próg HbA1c $\geq 7\%$.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ na dzień 1 września 2023 r. dapagliflozyna została włączona na listę leków dostępnych bezpłatnie w populacji pacjentów 65 lat i starszych. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przetestował założenie, w którym lek Forxiga będzie dostępny bezpłatnie dla pacjentów starszych w ocenianym wskazaniu. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy włączenie leku Forxiga do listy D2 będzie wiązać się ze [redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 11 rekomendacji **pozytywnych** (NICE 2016a, NICE 2016b, HAS 2020, HAS 2015, HAS 2014, NCPE 2015, PBAC 2015, SMC 2014, SMC 2015, PBAC 2013, PHARMAC 2019);
- 4 rekomendacji **pozytywnych warunkowo** (CADTH 2024, ZN 2021a, SMC 2012, SMC 2014);
- 2 rekomendacje **negatywne** (PHARMAC 2024, ZN 2018);
- 2 opinie oceniające występowanie dodatkowej korzyści klinicznej (G-BA 2022, G-BA 2019);

Większość odnalezionych zaleceń odnosiła się ogólnie do pacjentów z cukrzycą typu 2. 10 rekomendacji zalecało stosowanie leku Forxiga (dapagliflozyny) w **terapii w podwójnej** z:

- metforminą (NICE 2016b, HAS 2020, HAS 2015, HAS 2014, SMC 2012⁵¹, ZN 2021a, CADTH 2024, PBAC 2013);
- insuliną (NICE 2016b, NCPE 2015, PBAC 2015, SMC 2014, CADTH 2024);
- pochodną sulfonilmocznika (HAS 2020, HAS 2014, ZN 2021a, CADTH 2024, PBAC 2013);
- innymi lekami przeciwcukrzycowymi (NCPE 2015).

2 rekomendacje zalecały stosowanie dapagliflozyny w monoterapii, gdy metformina jest przeciwwskazana lub nietolerowana (NICE 2016a, NCPE 2015).

⁵¹ Rekomendacja SMC 2012 dotyczyła refundacji dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą, w rekomendacji SMC 2014 uaktualniono zapis o stosowanie dapagliflozyny również w terapii skojarzonej z insuliną.

Kilka z nich dotyczyło również zastosowania dapagliflozyny w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. 1 opinia (G-BA 2019⁵²) wskazała na występowanie niewielkiej dodatkowej korzyści⁵³ w przypadku pacjentów dorosłych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w połączeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, gdy jeden doustny lek hipoglikemizujący (inny niż insulina) jest niewystarczający oraz w terapii skojarzonej z insuliną, gdy leczenie insuliną (z lub bez innych leków) nie wystarcza do kontroli glikemii.

W 2019 r. PHARMAC wydał pozytywną rekomendację dot. finansowania dapagliflozyny w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (średni priorytet) na podstawie badania DECLARE.

Także pozytywna warunkowa rekomendacja ZN 2021a dotyczyła chorych z bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych: którzy nie mogą być leczeni kombinacją metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, nie stosowali insuliny i stosują dapagliflozynę jako terapię podwójną lub potrójną w połączeniu z metforminą i/lub pochodną sulfonilomocznika.

W rekomendacjach **pozytywnych**, **pozytywnych warunkowo** oraz w opinii stwierdzającej **niewielką dodatkową korzyść** uwagę zwrócono głównie na:

- korzyści związane z utratą masy ciała w przypadku dodania dapagliflozyny do metforminy lub insuliny (NICE 2016b, SMC 2012);
- skuteczność DAPA w przypadku redukcji HbA1c (NICE 2016b, SMC 2012, SMC 2014, PBAC 2013, PHARMAC 2019) w opinii (HAS 2014 była ona umiarkowana,)
- zwiększone ryzyko zakażeń układu moczowego i narządów płciowych podczas stosowania dapagliflozyny. (SMC 2014, PBAC 2013, PHARMAC 2019);
- zmniejszenie hospitalizacji z powodu niewydolności serca (PHARMAC 2019, G-BA 2019), spowolnienia progresji choroby nerek (PHARMAC 2019) w przypadku stosowania dapagliflozyny;
- porównywalny wpływ dapagliflozyny (ang. non-inferior) vs. placebo na MACE (PHARMAC 2019);
- preferowanie inhibitorów SGLT2 jako bardziej efektywnej i opłacalnej alternatywy terapeutycznej w porównaniu z SU, inhibitorami DPP-4 oraz, w niektórych przypadkach, agonistami GLP-1, szczególnie gdy metformina jest nieskuteczna, przeciwwskazana lub nietolerowana (CADTH 2024);

Ponadto HAS 2020/2014 uznał, że rzeczywista korzyść ze stosowania leku Forxiga jest niewystarczająca w przypadku monoterapii i terapii skojarzonej z insuliną.

W rekomendacjach **pozytywnych warunkowo** ograniczenie dotyczyło refundacji dapagliflozyny w momencie spełnienia określonych kryteriów klinicznych (CADTH 2024), w terapii w skojarzeniu z insuliną (SMC 2014) lub metforminą (SMC 2012), w terapii podwójnej z MET lub SU (ZN 2021a).

Negatywne rekomendacje dotyczące dapagliflozyny obejmują:

- **brak finansowania z powodu proceduralnego** – w rekomendacji PHARMAC 2024 odrzucono możliwość finansowania leku Forxiga wyłącznie z powodu niezłożenia odpowiedniego wniosku przez producenta. **Decyzja ta nie wynikała z kwestionowania skuteczności ani bezpieczeństwa leku.** PHARMAC w 2019 r. uznał finansowanie dapagliflozyny jako średni priorytet w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.
- **brak wartości terapeutycznej** – w rekomendacji ZN 2018 negatywną opinię dla całej grupy inhibitorów SGLT2 dodanych do schematu insulinoaterapii bazowo-bolusowej, oparto m.in. na braku dowodów dla dapagliflozyny na klinicznie istotną poprawę w punktach końcowych dotyczących układu sercowo-naczyniowego.

Ponadto na stronach AWMSG odnaleziono 2 informacje wskazujące na odstępianie od oceny ze względu na wcześniejszą ocenę NICE 2016a i NICE 2016b (AWMSG 2012, AWMSG 2015)

Uwagi dodatkowe

Brak.

⁵² Opinia G-BA z 2022 roku uwzględniona w Tabeli 42, oceniająca występowanie dodatkowej korzyści klinicznej, dotyczyła leczenia cukrzycy typu 2 u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat, w której dodatkowa korzyść DAPA nie została udowodniona.

⁵³ we wskazaniu tożsamym z wnioskowanym, pozostała niewielka dodatkowa korzyść została również stwierdzona w przypadku terapii potrójnej – grupa c2 według G-BA

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

Tabela 44 Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach analizy klinicznej (AKL)		
<p>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><u>Wyjaśnienie:</u> (...) Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. (...) do leków refundowanych w zbliżonej populacji należą zarówno inhibitory SGLT-2 (empagliflozyna, kanagliflozyna), jak i agoniści receptora GLP-1 (semaglutyd). (...) należy podkreślić zasadność porównania dapagliflozyny względem empagliflozyny i kanagliflozyny (...).</p> <p>(...) zgodnie z wytycznymi PTD z 2024 r. w przypadku nieskuteczności terapii w modelu jedno lub dwulekowym z metforminą i/lub innym lekiem/lekami, zaleca się dołączenie w pierwszej kolejności inhibitora SGLT2 lub agonisty receptora GLP-1, 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>(...) Proszę również o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych tak, aby zachowały spójność w zakresie wybranych komparatorów.</p>	?	Przedstawiono wyjaśnienia.
W ramach analizy ekonomicznej (AE)		
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2 (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analizy klinicznej przedstawiono 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.</p> <p>W związku z tym, w opinii analityków Agencji należy przedstawić oszacowania cen wynikających z art. 13 ustawy o refundacji.</p>	NIE	Przedstawiono wyjaśnienie. Wnioskodawca zaznaczył, że dapagliflozyna stosowana będzie jako terapia dodana do dotychczasowego leczenia, <i>nie jest więc zasadnym porównywanie jej kosztów do składowych leczenia standardowego, które jest elementem nie tylko w ramieniu komparatora, ale i interwencji.</i>

PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, OAD – doustny lek przeciwcukrzycowy (ang. oral antidiabetic drug), OADS – doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. oral antidiabetic drugs), DAPA – dapagliflozyna, PLA – placebo, SoC – standardowe leczenie (ang. standard of care), iSGLT2 – inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego typu 2,

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Furtado 2019** 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.
- Wiviott 2019** Wiviott SD., Raz I, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes" *N Engl J Med* 2019;380(4) 347-57.
- Norhammar 2019** Norhammar A, Bodegård J, Nyström T, Thuresson M, Nathanson D, Eriksson JW. Dapagliflozin and cardiovascular mortality and disease outcomes in a population with type 2 diabetes similar to that of the DECLARE-TIMI 58 trial: A nationwide observational study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2019 21:5 (1136-1145).

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AACE 2023** Samson, S. L., et al.: American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: comprehensive type 2 diabetes management algorithm—2023 update. *Endocrine Practice*, 2023, 29.5: 305-340. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.02.001>
- ACP 2024** Amir Q., et al.: Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Newer Pharmacologic Treatments in Adults With Type 2 Diabetes: A Clinical Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*.2024;177:658-666. [Epub 19 April 2024]. doi:[10.7326/M23-2788](https://doi.org/10.7326/M23-2788)
- ADA 2023** Elsayed, Nuha A., et al. on behalf of the American Diabetes Association, 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Care in Diabetes—2023*. *Diabetes Care* 1 January 2023; 46 (Supplement_1): S140–S157. <https://doi.org/10.2337/dc23-S009>
- ADA 2024** American Diabetes Association Professional Practice Committee; 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Care in Diabetes—2024*. *Diabetes Care* 1 January 2024; 47 (Supplement_1): S158–S178. <https://doi.org/10.2337/dc24-S009>
- ADS 2023** Australian Diabetes Society, Guidance concerning the use of glycated haemoglobin (HbA1c) for the diagnosis of diabetes mellitus ADS Position Statement, May 2023, <https://www.diabetessociety.com.au/wp-content/uploads/2023/05/Guidance-concerning-the-use-of-glycated-haemoglobin-for-the-diagnosis-of-diabetes-mellitus-Final-May-2023.pdf>
- AWMSG 2012** All Wales Therapeutics and Toxicology Centre, numer referencyjny 860, dapagliflozin (Forxiga) 14/08/2012, <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/dapagliflozin-forxiga2/>
- AWMSG 2015** All Wales Therapeutics and Toxicology Centre, numer referencyjny 2745, dapagliflozin (Forxiga), 09/06/2015, <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/dapagliflozin-forxiga/>
- CADTH 2015/2024** Canadian Drug Expert Committee, Final Recommendation Dapagliflozin (Forxiga — AstraZeneca Canada Inc.) Indication: Type 2 Diabetes, Project numer: SR0428-000, Project Line: Reimbursement Review, Final Recommendation 20.11.2015, last updated 24.07.2024 <https://www.cda-amc.ca/dapagliflozin>
- ESC 2023** Marx, N., et al.: 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *European heart journal*, ESC Scientific Document Group (2023). 44(39), 4043–4140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
- 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, https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-6237/2019-12-19_AM-RL-XII_D-461_Dapagliflozin_TrG_EN.pdf
- G-BA 2022** 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 (new therapeutic indication: type 2 diabetes mellitus, ≥ 10 years) of 16 June 2022, https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-8577/2022-06-16_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-760_TrG_EN.pdf
- HAS 2014** Transparency Committee 23.04.2014, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-01/forxiga_en_ct13349_prlabo.pdf (data dostępu: 23.12.2024 r.)
- HAS 2015** Commission de la Transparence Avis 7.10.2015, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14270_FORXIGA_PIC_EI_Avis2_CT14273&14270.pdf (data dostępu: 23.12.2024 r.)
- HAS 2020** Transparency Committee Summary 18.11.2020, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/forxiga_18112020_summary_ct18815.pdf (data dostępu: 23.12.2024 r.)
- NCPE 2015** NCPE Rapid Review (Drug Assessment), Dapagliflozin (Forxiga) (31.12.2013), updated December 2015 <https://www.ncpe.ie/dapagliflozin-forxiga/> data dostępu: 23.12.2024 r.)

NICE 2016a	National Institute for Health and Care Excellence, Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin as monotherapies for treating type 2 diabetes, Technology appraisal guidance (TA390), Published: 25.05.2016, https://www.nice.org.uk/guidance/ta390
NICE 2016b	National Institute for Health and Care Excellence, Dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes, Technology appraisal guidance (TA288), Published: 26.06.2013, updated: 23.11.2016 https://www.nice.org.uk/guidance/ta288
PBAC 2013	PBAC Submission type: Re-submission, dapagliflozin (Forxiga), https://m.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/dapagliflozin-psd-07-2013.pdf (data dostępu: 23.12.2024 r.)
PBAC 2015	PBAC Submission type: Re-submission, dapagliflozin (Forxiga), https://m.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/dapagliflozin-psd-11-2014.pdf (data dostępu: 23.12.2024 r.)
PHARMAC 2019	https://pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2019-02.pdf
PHARMAC 2024	https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/decision-to-decline-inactive-funding-applications-july-24
PTD 2024	Araszkiewicz, A., et al.: Standards of Care in Diabetes. The position of Diabetes Poland – 2024. Current Topics in Diabetes, 2023;3(3-4), 1-348. https://doi.org/10.5114/ctd/183052
RACGP 2024	The Royal Australian College of General Practitioners Ltd.: Management of type 2 diabetes: A handbook for general practice, 2024, https://www.racgp.org.au/clinical-resources/clinical-guidelines/key-racgp-guidelines/view-all-racgp-guidelines/management-of-type-2-diabetes/introduction
SMC 2012	SMC Medicines advice, dapagliflozin 5mg and 10mg film-coated tablets(Forxiga), SMC No. 799/12 (7.09.2012), https://scottishmedicines.org.uk/media/2654/dapagliflozan_forxiga_final_september_2012_amended_041012_for_website.pdf (data dostępu 23.12.2024 r.)
SMC 2014	SMC Medicines advice re-submission, dapagliflozin 5mg and 10mg film-coated tablets (Forxiga), SMC No. 799/12 https://scottishmedicines.org.uk/media/2653/dapagliflozin_forxiga_resubmission_final_february_2014_for_website.pdf (7.02.2014), (data dostępu 23.12.2024 r.)
ZN 2018	SGLT2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: relaxing List 2 conditions https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2018/07/31/sgl2-inhibitors-for-the-treatment-of-type-2-diabetes-relaxing-list-2-conditions (data dostępu: 23.12.2024 r.)
ZN 2021	GVS advice SGLT-2 inhibitors, https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2021/06/22/gvs-advice-sgl2-inhibitors (data dostępu: 23.12.2024 r.)
ZN 2021a	Extension of further conditions for SGLT2 inhibitors following recent GVS advice (22.06.2021, https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2021/09/20/extension-of-further-conditions-for-sgl2-inhibitors (data dostępu: 23.12.2024 r.)

Pozostałe publikacje

ChPL Forxiga	Charakterystyka Produktu Leczniczego Forxiga https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pl.pdf
---------------------	--

13. Załączniki

Załącznik 1. Analizy wnioskodawcy

- [REDACTED], Forxiga® (dapagliflozyna) w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, Analiza problemu decyzyjnego, HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, 2024;
- [REDACTED], Forxiga® (dapagliflozyna) w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, Analiza kliniczna, HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, 2024;
- [REDACTED], Forxiga® (dapagliflozyna) w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, Analiza ekonomiczna, HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, 2024;
- [REDACTED], Forxiga® (dapagliflozyna) w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, Analiza wpływu na budżet, HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, 2024;
- [REDACTED], Forxiga® (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2, Uzupelnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań, HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, 2024.