FORMEDIS
HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

DIAFLIX® (DAPAGLIFLOZYNA) W ZAKRESIE WSKAZAŃ ZGODNYCH Z ZAREJESTROWANYMI CUKRZYCA TYPU 2

ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.1

Poznań, styczeń 2026

WYKONAWCA

HTA FORMEDIS Sp. z o. o.

ul. Matejki 6/4

60-770 Poznań

NIP / VAT 783-178-09-84

tel. + 48 799 048 842

biuro@formedis.pl

AUTORZY

ZAMAWIAJĄCY

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A

KONFLIKT INTERESÓW

Opracowanie przygotowane na zlecenie i sfinansowane przez Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

Brak innego konfliktu interesów u wszystkich autorów.

OŚWIADCZENIA

- Wykonawca przy sporządzeniu niniejszego Opracowania:
- Dołożył należytej staranności zawodowej wymaganej przy opracowywaniu tego typu dokumentów.
- Współpracował z osobami, które dołożyły należytej staranności zawodowej wymaganej przy opracowywaniu tego typu dokumentów.
- Przedmiot Umowy został wykonany zgodnie z ustaleniami, przepisami prawa oraz jest kompletny z punktu widzenia celu, któremu ma służyć.

Spis treści

WYKAZ SKRÓTÓW **4**

STRESZCZENIE **6**

1. KONTEKST WNIOSKU O OBJĘCIE REFUNDACJĄ **15**

2. CEL ANALIZY **16**

3. METODYKA **18**

3.1 ŹRÓDŁA DANYCH PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH 18
3.2 STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH 18
3.3 KRYTERIA SELEKCJI BADAŃ PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH 18
3.4 SELEKCJA BADAŃ 21

4. BADANIA WŁĄCZONE DO ANALIZY **22**

4.1 SPIS WŁĄCZONYCH BADAŃ PIERWOTNYCH 23
4.2 OPRACOWANIA WTÓRNE 23
4.3 KLASYFIKACJA BADAŃ KLINICZNYCH WEDŁUG ZGODNOŚCI Z POPULACJAMI DOCELOWYMI 24
4.4 OCENA JAKOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY 26
4.5 OCENA HETEROGENICZNOŚCI BADAŃ 28

5. WYNIKI – OCENA SKUTECZNOŚCI NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH **34**

5.1 DAPA (+SOC) VS PLC (+SOC) 34
5.1.1 Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE) *34*
5.1.2 Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca *35*
5.1.3 Złożony nerkowy punkt końcowy *36*
5.1.4 Zgon niezależnie od przyczyny *37*
5.1.5 Hospitalizacje z powodu niewydolności serca (HHF) *37*
5.1.6 Zawał mięśnia sercowego *38*
5.1.7 Udar niedokrwienny *39*
5.1.8 Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych *39*
5.1.9 Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe *40*
5.1.10 Poziom hemoglobiny glikowanej *40*
5.1.11 Poziom ciśnienia skurczowego (SBP) *41*
5.1.12 Poziom ciśnienia rozkurczowego (DBP) *41*
5.1.13 Masa ciała *41*
5.1.14 Podsumowanie *43*
5.2 DAPA+MET VS MET+PLC 46
5.2.1 Poziom hemoglobiny glikowanej *46*
5.2.2 Poziom ciśnienia skurczowego (SBP) *46*
5.2.3 Poziom ciśnienia rozkurczowego (DBP) *46*
5.2.4 Masa ciała *47*
5.2.5 Podsumowanie *48*
5.3 DAPA+MET VS SU+MET 49
5.3.1 Poziom hemoglobiny glikowanej *49*
5.3.2 Poziom ciśnienia skurczowego (SBP) *49*
5.3.3 Poziom ciśnienia rozkurczowego (DBP) *50*
5.3.4 Masa ciała *50*
5.3.5 Podsumowanie *51*

6. WYNIKI – OCENA BEZPIECZEŃSTWA NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH **52**

6.1 DAPA (+SOC) VS PLC (+SOC) 52
6.2 DAPA+MET VS MET+PLC 57
6.3 DAPA+MET VS SU+MET 60

7. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ **65**

7.1 DAPA (+SOC) VS SOC 65

8. DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA – URPL, WHO, FDA **70**

8.1 URPLWMIPB 70
8.2 EMA 70
8.3 FDA 71
8.4 CHPL DIAFLIX® 71
8.5 BAZY DANYCH RAPORTOWANYCH DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH 82

9. PODSUMOWANIE I DYSKUSJA 86

10. OGRANICZENIA 89

11. ZGODNOŚĆ ANALIZ Z WYMAGANIAMI ROZPORZĄDZENIA W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ 91

12. ZAŁĄCZNIKI 92

12.1 STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ OCENIAJĄCYCH STOSOWANIE DAPAGLIFLOZYNY 92
12.2 NARZĘDZIA OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ 96
12.2.1 Kwestionariusz ROB-2 96
12.2.2 Kwestionariusz AMSTAR 98
12.2.3 Kwestionariusz skali NOS 102
12.3 OCENA JAKOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY 103
12.3.1 Ocena jakości badań randomizowanych włączonych do analizy 103
12.3.2 Ocena jakości badań obserwacyjnych włączonych do analizy 120
12.4 CHARAKTERYSTYKA BADAŃ RCT WŁĄCZONYCH DO ANALIZY 121
12.4.1 DECLARE-TIMI 58 121
12.4.2 DAPA-HF 127
12.4.3 Henry 2012 130
12.4.4 Nauck 2011 132
12.5 CHARAKTERYSTYKA BADAŃ OBSERWACYJNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY 138
12.6 POWODY ODRZUCENIA PUBLIKACJI NA ETAPIE ANALIZY PEŁNYCH TEKSTÓW 141
12.7 WYNIKI METAANALIZY SIECIOWEJ NICE – PORÓWNANIE INHIBITORÓW SGLT-2 150

13. SPIS TABEL 154

14. SPIS RYSUNKÓW 156

15. BIBLIOGRAFIA 157

Wykaz skrótów

WYKAZ SKRÓTÓW METODYCZNYCH

AEs	zdarzenia niepożądane	*Adverse Events*
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	-
b.d.	brak danych	-
CFB	zmiana od poziomu wyjściowego	*Change from baseline*
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego	
CI	przedział ufności	*Confidence Interval*
EMA	Europejska Agencja Leków	*European Medicines Agency*
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	*Food and Drug Administration*
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej	*Global Trade Item Number*
HTA	Ocena Technologii Medycznych	*Health Technology Assessment*
HR	współczynnik ryzyka	*Hazard Ratio*
IQR	rozstęp międzykwartylowy	*Interquartile Range*
IS	istotność statystyczna	-
ITT	analiza zgodnie z zamiarem leczenia	*Intention-To-Treat*
MD	średnia różnica	*Mean Difference*
NICE		*National Institute for Health and Care Excellence*
NMA	metaanaliza sieciowa	*Network Meta-Analysis*
n.d.	nie dotyczy	-
NOS		*Newcastle–Ottawa Scale*
PP	analiza zgodna z protokołem	*Per Protocol*
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne	*Randomized Controlled Trial*
RoB-2		*Risk of Bias 2*
RWE	dane z rzeczywistej praktyki klinicznej	*Real-World Evidence*
SAEs	poważne zdarzenia niepożądane	*Serious Adverse Events*
SD	odchylenie standardowe	*Standard Deviation*
SE	błąd standardowy	*Standard Error*
SOC	systematyka układowa	*System Organ Class*
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych	
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia	*World Health Organizastion*

WYKAZ SKRÓTÓW DZIEDZINOWYCH

ACE	enzym konwertujący angiotensynę	*Angiotensin-Converting Enzyme*
ARB	antagonista receptora angiotensyny II	*Angiotensin Receptor Blocker*
ASCVD	miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa	*Atherosclerotic Cardiovascular Disease*
BMI	wskaźnik masy ciała	*Body Mass Index*
CKD	przewlekła choroba nerek	*Chronic Kidney Disease*
CV	sercowo-naczyniowy	*cardiovascular*
CVD	choroba sercowo-naczyniowa	*Cardiovascular Disease*
CVD/HHF	zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacje z powodu niewydolności serca	*Cardiovasular Deaths or Hospitalization for Heart Failure*
DAPA	dapagliflozyna	*dapagliflozin*
DBP	ciśnienie rozkurczowe	*Diastolic Blood Pressure*
DKA	cukrzycowa kwasica ketonowa	*Diabetic Ketoacidosis*
DMT2	cukrzyca typu 2	*Diabetes Mellitus Type 2*
DPP-4	dipeptydylopeptydaza-4	*Dipeptidyl Peptidase-4*
eGFR	szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego	*estimated Glomerular Filtration Rate*
ESDR	schyłkowa niewydolność nerek	*End-Stage Renal Disease*
FAERS	system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA	*FDA Adverse Event Reporting System*

FPG	glukoza na czczo	*Fasting Plasma Glucose*
GLP-1	peptyd glukagonopodobny 1	*Glucagon-Like Peptide-1*
HbA1c	hemoglobina glikowana	*Glycated Hemoglobin*
HDL	lipoproteina o wysokiej gęstości	*High Density Lipoprotein*
HF	niewydolność serca	*Heart Failure*
HHF	hospitalizacja z powodu niewydolności serca	*Hospitalization For Heart Failure*
HFrEF	niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory	*Heart Failure with Reduced Ejection Fraction*
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory	*Left Ventricular Ejection Fractio*
MACE	poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe	*Major Adverse Cardiovascular Events*
MET	metformina	*metformine*
MRA	antagonista receptora mineralokortykoidowego	*Mineralocorticoid Receptor Antagonist*
NT-proBNP	fragment prohormonu peptydu natriuretycznego typu B	*N-Terminal pro–B-type Natriuretic Peptide*
NYHA	klasyfikacja czynnościowa niewydolności serca	*New York Heart Association Functional Classification*
OAD/OADs	doustne leki przeciwcukrzycowe/hipoglikemizujące	*Oral Antidiabetic Drugs*
PLC	placebo	*placebo*
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne	-
SBP	skurczowe ciśnienie krwi	*Systolic Blood Pressure*
SGLT-2	inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2	*Sodium-Glucose Transport Protein 2*
SoC	terapia standardowa	*Standard of Care*
SU	pochodne sulfonylomocznika	*Sulfonylureas*

WYKAZ PRZYWOŁANYCH AKTÓW PRAWNYCH I DOKUMENTÓW

Obwieszczenie refundacyjne	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r. (Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia z 2025 r. poz. 67).
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	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 ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2023 r. poz. 2345 z późn. zm.).
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907).
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.).
Wytyczne HTA	Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016 Wytyczne oceny technologii medycznych. Wyroby medyczne. Część I. Wyroby o zastosowaniu profilaktycznym u terapeutycznym, wersja 1.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, czerwiec 2021

Streszczenie

CEL

Przedmiotem wniosku o objęcie refundacją jest objęcie finansowaniem produktu leczniczego Diaflix (dapagliflozyna) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi.

W zakresie cukrzycy typu 2 literalne brzmienie wskazań do stosowania jest następujące: „Diaflix 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.

Celem niniejszej Analizy klinicznej jest ocena skuteczności klinicznej, praktycznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Diaflix® (dapagliflozyna) w zakresie wskazań stanowiących rozszerzenie względem istniejącego wskazania refundacyjnego dla dapagliflozyny (produkt leczniczy Forxiga), tj. *„Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c ≥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”*.

Analiza obejmuje populacje, które uzupełniają refundowany zakres wskazań do zakresu zgodnego z określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (wskazanie rejestracyjne) leku Diaflix, oraz równocześnie zalecanego zgodnych z aktualnymi zaleceniami stosowania dapagliflozyny w cukrzycy typu 2 w obowiązujących polskich i międzynarodowych wytycznych klinicznych.

W ramach przedmiotowego zakresu wyodrębniono następujące subpopulacje:

1. Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych z HbA1c ≥7%, rozpoczynając leczenie w skojarzeniu z innym lekiem stosowanym w leczeniu cukrzycy, u pacjentów stosujących dietę i ćwiczenia fizyczne: zakwalifikowani jako pacjenci bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego 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 i ≥60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

2. Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych z HbA1c ≥7%, rozpoczynając leczenie w skojarzeniu z innym lekiem stosowanym w leczeniu cukrzycy, u pacjentów stosujących dietę i ćwiczenia fizyczne: zakwalifikowani jako pacjenci wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego rozumianym jako:

    - czas trwania cukrzycy ≥10 lat oraz
    - bez uszkodzenia innych narządów objawiających się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię oraz
    - z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥55 lat dla mężczyzn i ≥60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

3. Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych z HbA1c ≥7% w skojarzeniu z innym lekiem stosowanym w leczeniu cukrzycy, u pacjentów stosujących dietę i ćwiczenia fizyczne: którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy, niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, z wyłączeniem pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

4. Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych z HbA1c ≥7% w skojarzeniu z innym lekiem stosowanym w leczeniu cukrzycy, u pacjentów stosujących dietę i ćwiczenia fizyczne, z przewlekłą chorobą nerek i eGFR ≥20 ml/min/1,73 m^2 do <90 ml/min/1,73 m^2, niezależnie od albuminurii lub białkomoczu.

5. Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych z HbA1c ≥7% w monoterapii w przypadku braku tolerancji na metforminę lub przeciwwskazaniami do stosowania metforminy, u pacjentów stosujących dietę i ćwiczenia fizyczne, niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego.

Z uwagi na istniejące wskazanie refundacyjne dla dapagliflozyny, wyszczególnione powyżej subpopulacje chorych z cukrzycą typu 2 stanowiące populacje docelową analizy, uzupełniają lukę refundacyjną dla dapagliflozyny do pełnego zakresu wskazania rejestracyjnego.

Zdefiniowana populacja docelowa spełnia kryteria określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (wskazanie rejestracyjne) leku Diaflix i jest zgodna z aktualnymi zaleceniami stosowania dapagliflozyny w cukrzycy typu 2 w obowiązujących polskich i międzynarodowych wytycznych klinicznych.

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona na podstawie badań klinicznych, które zostały zidentyfikowane i opracowane zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* oraz *Wytycznymi HTA* Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie ze strategią wyszukiwania, opartą na hasłach dotyczących charakterystyki wnioskowanej populacji, ocenianej technologii oraz przyjętego komparatora.

Kryteria jakości poszukiwanego materiału dowodowego obejmowały badania randomizowane, badania obserwacyjne w tym badania rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) oraz badania wtórne z przeprowadzoną metaanalizą.

Przedstawiano wyniki dla istotnych klinicznie efektów zdrowotnych (punktów końcowych):

- MACE,
- zgon z przyczyn CV lub hospitalizacje z powodu HF,
- złożone „nerkowe" punkty końcowe,
- 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,
- poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c),
- masa ciała,
- poziom ciśnienia skurczowego,
- poziom ciśnienia rozkurczowego.

Dodatkowo uwzględniono ocenę bezpieczeństwa, w ramach której analizowano wyniki dla punktów końcowych, tj.:

- zdarzenie niepożądane ogółem,
- najważniejsze zdarzenia niepożądane,
- poważne zdarzenia niepożądane.

W ramach analizy klinicznej uwzględniano publikacje w języku polskim i angielskim o charakterze publikacji pełnotekstowych.

DOWODY NAUKOWE

W ramach wykonanego przeglądu do analizy włączono łącznie 9 publikacji, w których przedstawiono dane z 5 badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 spełniających definicję populacji docelowej. Do włączonych badań pierwotnych należą 4 badania eksperymentalne będące randomizowanymi badaniami klinicznymi (RCT, ang. Randomised Controlled Trial) oraz 1 badanie obserwacyjne. Nie odnaleziono badań wtórnych spełniających przyjęte w niniejszej analizie kryteria włączenia porównujące skuteczność stosowania dapagliflozyny względem objętych w analizie komparatorów.

Z uwagi na złożoną populację docelową obejmującą kilka subpopulacji pacjentów z cukrzycą typu 2, poniżej przedstawiono tabelę syntetyzującą kluczowe cechy włączonych badań, ułatwiającą ocenę ich porównywalności z populacją docelową i transparentną interpretację wyników.

Tabela 1. Charakterystyka badań klinicznych uwzględnionych w analizie, z uwzględnieniem zgodności z populacją docelową oraz określeniem rodzaju badania, porównywanych interwencji i komparatorów

Badanie	Populacja docelowa	Rodzaj badania	Porównanie interwencja + komparator
DECLARE-TIMI 58	2.,4.	RCT	DAPA (+SoC) vs PLC (+SoC)
DAPA-HF	1., 4.	RCT	DAPA (+SoC) vs PLC (+SoC)
Henry 2012	1.	RCT	DAPA+MET vs MET+PLC
Nauck 2011	3.	RCT	DAPA+MET vs SU+MET
Norhammar 2019	2.	obserwacyjne	DAPA (+SoC) vs SoC

Wykaz skrótów: DAPA – dapagliflozyna; MET – metformina; PLC – placebo; RCT – randomizowane badanie kontrolne (ang. *Randomized Controlled Trial)*; SoC – terapia standardowa (ang. *Standard of Care*); SU – pochodne sulfonylomocznika

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Subpopulacja 1.

Wyniki DAPA (+SoC) vs PLC (+SoC):

- Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub HHF: HR=0,75 (95% CI: 0,63; 0,90).
- Zgon niezależnie od przyczyny: HR=0,78 (95% CI: 0,61; 0,99).
- Hospitalizacje z powodu niewydolności serca (HHF): HR=0,76 (95% CI: 0,61; 0,95).
- Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: HR=0,79 (95% CI: 0,63; 1,01).

Wykazano istotny statystycznie korzystny wpływ stosowania dapagliflozyny na redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca (złożony punkt końcowy), zgonu niezależnie od przyczyny oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca (jako osobny punkt końcowy). Odnotowano również niższe ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (jako osobny punkt końcowy), jednak zmiana ta nie osiągnęła istotności statystycznej.

Wyniki DAPA+MET vs MET+PLC:

- Poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c) [%]: MD = -0,54 (95% CI: -0,75; -0,33).
- Poziom ciśnienia skurczowego (SBP) [mmHg]: CFB: DAPA: =-3,3±0,9 vs PLC: -1,2±1,0.
- Poziom ciśnienia rozkurczowego (DBP) [mmHg]: CFB: DAPA=-1,8±0,6 vs PLC: 0,0±0,6.

- Masa ciała [kg]: MD = -1,97 (95% CI: -2,64; -1,30).

Stosowanie dapagliflozyny pozwalało na osiągnięcie istotnej statystycznie oraz klinicznie wyższej redukcji poziomu hemoglobiny glikowanej. Odnotowano także istotną statystycznie, wyższą redukcję masy ciała niż w grupie placebo, jednak nie były to zmiany istotne klinicznie. Ocena parametrów związanych z ciśnieniem skurczowym oraz rozkurczowym potwierdziła zastosowanie dapagliflozyny w redukcji ich poziomu, jednak nie uzyskano istotności klinicznej zmian.

Subpopulacja 2.

Wyniki DAPA (+SoC) vs PLC (+SoC):

- MACE: HR=0,93 (95%CI: 0,84; 1,03).
- Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub HHF: HR=0,83 (95% CI: 0,73; 0,95).
- Złożony nerkowy punkt końcowy: 40% spadek eGFR do <60 ml/min/1,73 m^2, ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych: HR=0,76 (95% CI: 0,67; 0,87).
- Złożony nerkowy punkt końcowy: 40% spadek eGFR do <60 ml/min/1,73 m^2, ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych: HR=0,53 (95% CI: 0,43; 0,66).
- Zgon niezależnie od przyczyny: HR=0,93 (95% CI: 0,82;1,04).
- Hospitalizacje z powodu niewydolności serca (HHF): HR=0,73 (95% CI: 0,61; 0,88).
- Zawał mięśnia sercowego: HR=0,89 (95% CI: 0,77; 1,01).
- Udar niedokrwienny: HR=1,01 (95% CI: 0,84; 1,21).
- Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: HR=0,98 (95% CI: 0,82; 1,17).
- Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe: HR=0,88 (95% CI: 0,73; 1,06).
- Poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c) [%]: P<0,05.
- Masa ciała [kg]: p<0,05.
- Poziom ciśnienia skurczowego (SBP) [mmHg]: p<0,05.

Wykazano wpływ stosowania dapagliflozyny na istotną statystycznie redukcję zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca (złożony punkt końcowy), hospitalizacji z powodu niewydolności serca (jako osobny punkt końcowy) oraz zdarzeń z zakresu złożonych punktów nerkowych (40% spadek eGFR do <60 ml/min/1,73 m^2, ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych i/lub sercowo-naczyniowych). W przypadku pozostałych punktów końcowych (MACE, zgon niezależnie od przyczyny, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe) odnotowano również niższe ryzyko w grupie dapagliflozyny, jednak nie wykazano istotności statystycznej. W grupie tej dostępne były również wyniki dotyczące zmiany poziomu HbA1c, ciśnienia skurczowego, i masy ciała – zgodnie z wynikami analizy *post-hoc* we wszystkich powyższych parametrach odnotowano istotną statystycznie redukcję na korzyści dapagliflozyny względem grupy kontrolnej, dodatkowo wyniki te osiągnięto niezależnie od statusu stosowania metforminy przed rozpoczęciem stosowania przydzielonej w badaniu interwencji.

Subpopulacja 3.

Wyniki DAPA+MET vs SU+MET:

- Poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c) [%]: 52 tydz.: MD=0,00 (95% CI: -0,11; 0,11), 104 tydz.: MD = -0,18 (95% CI: -0,33; -0,03), 208 tydz.: MD: -0,30 (95% CI: -0,51; -0,09).
- Poziom ciśnienia skurczowego (SBP) [mmHg]: 52 tydz.: MD=-5,0 (95% CI: -6,7; -3,4), 104 tydz.: MD=-3,9 (95% CI: -6,1; -1,7), 208 tydz.: MD=-3,67 (95% CI: -5,92; -1,41).
- Poziom ciśnienia rozkurczowego (DBP) [mmHg]: 52 tydz.: MD=-1,2 (95% CI: -2,3; -0,2).

- Masa ciała [kg]: 52 tydz.: MD=-4,65 (95% CI: -5,14; -4,17), 104 tydz.: MD=-5,1 (95% CI: -5,7; -4,4),
  208 tydz.: MD=-4,38 (95% CI: -5,31; -3,46).

Stosowanie dapagliflozyny wiązało się z bardziej korzystnym profilem metabolicznym i hemodynamicznym w porównaniu z grupą kontrolną. U pacjentów przyjmujących dapagliflozynę obserwowano istotną statystycznie oraz klinicznie redukcję masy ciała, a także ciśnienia skurczowego i rozkurczowego (również w długim, 4-letnim okresie obserwacji). Dodatkowo, leczenie dapagliflozyną prowadziło do istotnego statystycznie obniżenia poziomu HbA1c, obserwowanego w 104. i 208 tyg. badania – zmiany nie były istotne klinicznie.

Subpopulacja 4.

Wyniki DAPA (+SoC) vs PLC (+SoC):

- MACE: eGFR 60 do <90 ml/min/1,73m^2: HR=0,95 (95% CI: 0,82; 1,09); eGFR <60ml/min/1,73m^2 HR=0,92 (95% CI: 0,69; 1,23).
- Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub HHF: eGFR 60 do <90 ml/min/1,73m^2: HR=0,79 (95% CI: 0,66; 0,95); eGFR <60ml/min/1,73m^2: HR=0,78 (95% CI: 0,55; 1,09); populacja ogólna DAPA-HF: HR=0,75 (95% CI: 0,63; 0,90).
- Złożony nerkowy punkt końcowy 40% spadek eGFR do <60 ml/min/1,73 m^2, ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych: eGFR 60 do <90 ml/min/1,73m^2: HR=0,54 (95% CI: 0,40; 0,73); eGFR <60ml/min/1,73m^2: HR=0,60 (95% CI: 0,35; 1,02).
- Zgon niezależnie od przyczyny: populacja ogólna DAPA-HF: HR=0,78 (95%CI: 0,61; 0,99).
- Hospitalizacje z powodu niewydolności serca (HHF): populacja ogólna DAPA-HF: HR=0,76 (95% CI: 0,61; 0,95).
- Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: populacja ogólna DAPA-HF: HR=0,79 (95% CI: 0,63; 1,01).

Stosowanie dapagliflozyny wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca, zgonu z jakiejkolwiek przyczyny oraz złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizację z powodu niewydolności serca. Należy przy tym podkreślić, że zgodnie z wynikami z badania DECLARE-TIMI 58, w którym wyniki przedstawiono w podziale na określone parametry nerkowe, u pacjentów z eGFR 60 do <90 ml/min/1,73m^2 odnotowano istotnie niższe ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacji spowodowanych niewydolnością serca oraz istotnie niższe ryzyko wystąpienia złożonego punktu nerkowo-sercowego. W podgrupie pacjentów z eGFR <60 ml/min/1,73m^2 stosowanie dapagliflozyny także przekładało się na nominalne redukcje ryzyka w analizowanych punktach końcowych, jednak zmiany te nie osiągnęły istotności statystycznej. W aspekcie redukcji wystąpienia MACE wykazano nominalny spadek ryzyka związany ze stosowaniem dapagliflozyny w obydwu podgrupach eGFR, bez stwierdzonej istotności statystycznej.

SKUTECZNOŚĆ PRAKTYCZNA

Subpopulacja 2.

Wyniki DAPA (+SoC) vs SoC:

- HHF lub zgon z powodu CV: HR=0,79 (95% CI: 0,69; 0,92).
- MACE: HR=0,90 (95% CI: 0,79; 1,03).
- HHF: HR=0,79 (95% CI: 0,67; 0,93).
- Zgon z powodu CV: HR=0,75 (95% CI: 0,57; 0,97).
- Zgon z jakiejkolwiek przyczyny: HR=0,63 (95% CI: 0,54; 0,74).
- Zawał serca: HR=0,91 (95% CI: 0,74; 1,11).

- Udar mózgu: HR=1,06 (95% CI: 0,87; 1,30).
- Migotanie przedsionków: HR=0,94 (95% CI: 0,80; 1,10).
- Ciężka hipoglikemia: HR=0,91 (95% CI: 0,78; 1,06).

Dapagliflozyna wykazywała istotne korzyści w zakresie redukcji hospitalizacji z powodu niewydolności serca, zgonów CV oraz zgonów całkowitych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Profil bezpieczeństwa był korzystny, bez istotnego statystycznie wzrostu ryzyka dla udaru, zawału, hipoglikemii czy migotania przedsionków.

BEZPIECZEŃSTWO

Subpopulacja 1.

Wyniki DAPA (+SoC) vs PLC (+SoC):

- SAEs: OR=0,77 (95% CI: 0,65; 0,91).
- AEs prowadzące do dyskontynuacji uczestnictwa w badaniu: OR=0,74 (95% CI: 0,49; 1,11).
- Ciężka hipoglikemia: OR=0,99 (95% CI: 0,25; 3,97).
- Amputacja: OR=1,32 (95% CI: 0,56; 3,16)
- Złamanie: OR=0,87 (95% CI: 0,49; 1,55)
- Objawy hipowolemii: OR=1,00 (95% CI: 0,73; 1,38)
- Ostre uszkodzenie nerki/ AEs związane z nerkami: OR=0,98 (95% CI: 0,72; 1,32).

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa wskazywały, że dapagliflozyna istotnie zmniejszała ryzyko SAEs w porównaniu do grupy placebo. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w przerwaniach leczenia z powodu AEs ani w poszczególnych kategoriach zdarzeń niepożądanych (ciężka hipoglikemia, amputacje, złamania, objawy hipowolemii, AEs nerkowe) – brak dowodów na efekt leczenia względem kontroli.

Wyniki DAPA+MET vs MET+PLC:

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa dla porównania DAPA+MET vs MET+PLC mają charakter opisowy (liczba i odsetek), bez testów statystycznych między grupami.

W ramieniu dapagliflozyny częściej odnotowano ≥1 AE (59,7% vs 56,7%) i ≥1 AE związane z leczeniem (16,1% vs 15,4%), natomiast przerwania leczenia z powodu AE były rzadsze niż w metforminy (1,9% vs 3,8%). SAE i zgony występowały rzadko i częściej w kontroli (1,9% vs 1,4%). Wśród AE raportowanych ≥5% spośród wszystkich w DAPA częstsze były nudności, infekcje układu moczowego, dyslipidemia, grzybica sromu i pochwy; w ramieniu kontroli zaś biegunka i infekcje górnych dróg oddechowych. W zdarzeniach szczególnego zainteresowania DAPA miała wyższe odsetki hipoglikemii (3,3% vs 2,9%), infekcji układu moczowego (7,6% vs 4,3%) i infekcji narządów płciowych (8,5% vs 2,4%; częściej u kobiet).

Subpopulacja 2.

Wyniki DAPA (+SoC) vs PLC (+SoC):

- SAEs: HR=0,91 (95% CI: 0,87; 0,96).
- AEs prowadzące do dyskontynuacji uczestnictwa w badaniu: HR=1,15 (95% CI: 1,03; 1,28).
- Ciężka hipoglikemia: HR=0,68 (95% CI: 0,49; 0,95).
- Cukrzycowa kwasica ketonowa: HR=2,18 (95% CI: 1,10; 4,30).
- Amputacja: HR=1,09 (95% CI: 0,84; 1,40).
- Złamanie: HR=1,04 (95% CI: 0,91; 1,18).

- Objawy hipowolemii: HR=1,00 (95% CI: 0,83; 1,21).
- Ostre uszkodzenie nerki/ AEs związane z nerkami: HR=0,69 (95% CI: 0,55; 0,87).
- Infekcje narządów płciowych: HR=8,36 (95% CI: 4,19; 16,68).
- Infekcje układu moczowego: HR=0,93 (95% CI: 0,73; 1,18).
- Nowotwór: HR=0,99 (95% CI: 0,87; 1,12).
- Nowotwór pęcherza: HR=0,57 (95% CI: 0,35; 0,93).
- Nowotwór piersi: HR=1,02 (95% CI: 0,64; 1,63).
- Nadwrażliwość: HR=0,87 (95% CI: 0,54; 1,40).
- Zdarzenie wątrobowe: HR=0,92 (95% CI: 0,68; 1,25).

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa wskazywały, że DAPA istotnie zmniejszała SAEs, ale częściej prowadziła do dyskontynuacji z powodu AEs w porównaniu do grupy placebo. Analizując poszczególne AEs, dapagliflozyna istotnie zmniejszała ciężką hipoglikemię, nowotwór pęcherza i ostre uszkodzenie nerek/AE nerkowe, natomiast istotnie zwiększała ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej i infekcji narządów płciowych w porównaniu do placebo. W przypadku pozostałych AEs (amputacje, złamania, objawy hipowolemii, infekcje układu moczowego, nadwrażliwość, zdarzenia wątrobowe, nowotwory ogółem, nowotwór piersi) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między interwencją a kontrolą.

Subpopulacja 3.

Wyniki DAPA+MET vs SU+MET:

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa dla porównania DAPA+MET vs SU+MET mają charakter opisowy (liczba i odsetek), bez testów statystycznych między grupami, dodatkowo wyniki z okresów przedłużenia mają charakter eksploracyjny.

Występowanie AEs, w tym AEs związanych z leczeniem w badaniu było podobne grupami. Przerwania leczenia z powodu AEs częściej zdarzały się w grupie dapagliflozyny niż w grupie sulfonylomocznika w całym okresie badania (odpowiednio: 9,1-13,3% vs 5,9-11,3%), natomiast SAEs były odsetkowo nieco częstsze w SU+MET niż w DAPA+MET w całym okresie badania (odpowiednio: 11,3-19,9% vs 8,6-18,5%), a zgony rzadkie i częstsze w grupie SU+MET na każdym etapie obserwacji w badaniu. Przechodząc do AE szczególnego zainteresowania, hipoglikemia była zdecydowanie częstsza w grupie sulfonylomocznika niż w grupie dapagliflozyny w całym okresie badania (51,5% vs 5,4%), natomiast częściej w grupie dapafliflozyny niż w grupie sulfonylomocznika występowały infekcje narządów płciowych w całym okresie badania (14,3% vs 2,9%) oraz infekcje układu moczowego w całym okresie badania (13,5% vs 9,3%). W parametrach nerkowych obniżony klirens kreatyniny był częstszy w grupie DAPA+MET niż w grupie kontrolnej (4,9% vs 3,2%), uszkodzenie nerek podobnie rzadkie (2,5% vs 2,7%), spadek eGFR – bardzo rzadki w obu ramionach (ok. 0-1%). W grupie SU+MET częściej notowano objawy autonomiczne/ośrodkowe niż w grupie DAPA+MET, m.in.: zawroty głowy (9,1% vs 3,7%), nadpotliwość (7,8% vs 1,5%), drżenie (7,8% vs 0,5%) oraz nadciśnienie tętnicze (15,2% vs 10,8%) i infekcje górnych dróg oddechowych (11,3% vs 7,6%) w dłuższym horyzoncie czasowym analizy. Co ważne, dla infekcji narządów płciowych i układu moczowego (zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania) najwyższe wartości obserwowano zwykle w pierwszym roku, po czym ich częstość spadała, choć przewaga dapagliflozyny nad sulfonylomocznikiem utrzymywała się.

Subpopulacja 4.

Wyniki DAPA (+SoC) vs PLC (+SoC):

- SAEs: Populacja ogólna DECLARE-TIMI 58: HR=0,91 (95% CI: 0,87; 0,96); Populacja ogólna DAPA-HF: OR=0,77 (95% CI: 0,65; 0,91).

- AEs prowadzące do dyskontynuacji uczestnictwa w badaniu: Populacja ogólna DECLARE-TIMI 58: HR=1,15 (95% CI: 1,03; 1,28); Populacja ogólna DAPA-HF: OR=0,74 (95% CI: 0,49; 1,11).
- Ciężka hipoglikemia: Populacja ogólna DECLARE-TIMI 58: HR=0,68 95% CI: (0,49; 0,95); Populacja ogólna DAPA-HF: OR=0,99 (95% CI: 0,25; 3,97).
- Cukrzycowa kwasica ketonowa: Populacja ogólna DECLARE-TIMI 58: HR=2,18 (95% CI: 1,10; 4,30).
- Amputacja: Populacja ogólna DECLARE-TIMI 58: HR=1,09 (95% CI: 0,84; 1,40); Populacja ogólna DAPA-HF: OR=1,32 (95% CI: 0,56; 3,16).
- Złamanie: Populacja ogólna DECLARE-TIMI 58: HR=1,04 (95% CI: 0,91; 1,18); Populacja ogólna DAPA-HF: OR=0,87 (95% CI: 0,49; 1,55).
- Objawy hipowolemii: Populacja ogólna DECLARE-TIMI 58: HR=1,00 (95% CI: 0,83; 1,21); Populacja ogólna DAPA-HF: OR=1,00 (95% CI: 0,73; 1,38).
- Ostre uszkodzenie nerki/ AEs związane z nerkami: Populacja ogólna DECLARE-TIMI 58: HR=0,69 (95% CI: 0,55; 0,87); Populacja ogólna DAPA-HF: OR=0,98 (95% CI: 0,72; 1,32).
- Infekcje narządów płciowych: Populacja ogólna DECLARE-TIMI 58: HR=8,36 (95% CI: 4,19; 16,68).
- Infekcje układu moczowego: Populacja ogólna DECLARE-TIMI 58: HR=0,93 (95% CI: 0,73; 1,18).
- Nowotwór: Populacja ogólna DECLARE-TIMI 58: HR=0,99 (95% CI: 0,87; 1,12).
- Nowotwór pęcherza: Populacja ogólna DECLARE-TIMI 58: HR=0,57 (95% CI: 0,35; 0,93).
- Nowotwór piersi: Populacja ogólna DECLARE-TIMI 58: HR=1,02 (95% CI: 0,64; 1,63).
- Nadwrażliwość: Populacja ogólna DECLARE-TIMI 58: HR=0,87 (95% CI: 0,54; 1,40).
- Zdarzenie wątrobowe: Populacja ogólna DECLARE-TIMI 58: HR=0,92 (95% CI: 0,68; 1,25).

Z uwagi na to, że wyniki dot. bezpieczeństwa z obu badań pochodzą z populacji ogólnych, wyniki bezpieczeństwa w populacji 4. są analogiczne jak te przedstawione dla subpopulacji 1. oraz 2. Analizując dostępne wyniki, w dwóch badaniach wykazano, że dapagliflozyna powoduje istotnie mniej SAEs. Dyskontynuacja z powodu AE, zgodnie z danymi z badania DECLARE-TIMI 58, była istotnie częstsza w grupie dapagliflozyny niż w grupieplacebo, czego nie udowodniono w badaniu DAPA-HF. W poszczególnych AEs obserwowano istotnie mniej ciężkiej hipoglikemii, raka pęcherza i AEs nerkowych/AKI w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo. Z drugiej strony, cukrzycowa kwasica ketonowa i zakażenia narządów płciowych występowały istotnie częściej w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo. Należy przy tym podkreślić, że przedstawione powyżej istotne statystycznie różnice w ramach poszczególnych AEs wykazano tylko w badaniu DECLARE-TIMI 58, w przypadku badania DAPA-HF nie wykazano istotnych statystycznie różnic, bądź powyższe AE nie były przedmiotem oceny. W przypadku pozostałych AEs (amputacje, złamania, objawy hipowolemii, infekcje układu moczowego, nadwrażliwość, zdarzenia wątrobowe, nowotwory ogółem, nowotwór piersi) – brak dowodów na efekt leczenia względem kontroli.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

- Dapagliflozyna, stosowana jako uzupełnienie standardowej opieki, wykazuje korzystny wpływ na rokowanie sercowo-naczyniowe i ryzyko niewydolności serca u pacjentów z cukrzycą typu 2. W badaniach obejmujących bardzo wysokie oraz objawową niewydolność serca lub wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe z obecnością czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, dapagliflozyna prowadziła do istotnej statystycznie redukcji złożonego punktu końcowego obejmującego zgon sercowo-naczyniowy lub hospitalizację z powodu niewydolności serca, a także do zmniejszenia liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca jako pojedynczego punktu końcowego. Efekty te były spójne w szerokich podgrupach pacjentów, w tym u chorych ze zróżnicowaną funkcją nerek, przy czym największe korzyści bezwzględne obserwowano u pacjentów o wyższym wyjściowym ryzyku sercowo-nerkowym. Dodatkowo, dapagliflozyna istotnie zmniejszała ryzyko złożonego nerkowego punktu końcowego. W analizie według

wyjściowego eGFR korzyści utrzymywały się przy eGFR 60–<90 ml/min/1,73 m² a przy eGFR <60 ml/min/1,73 m² obserwowano podobny kierunek efektu, choć bez istotności statystycznej.

+ W zakresie kontroli metabolicznej u chorych z cukrzycą typu 2 dapagliflozyna prowadziła do umiarkowanego, lecz istotnego statystycznie i klinicznie obniżenia HbA1c oraz do systematycznej redukcji masy ciała i ciśnienia tętniczego. Zmiany te, choć korzystne z perspektywy ogólnego profilu metabolicznego, mają ograniczone znaczenie kliniczne jako samodzielne punkty terapii, natomiast wspierają poprawę ogólnego ryzyka sercowo-naczyniowego.
+ Wyniki dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że dapagliflozyna ma korzystny lub neutralny profil w odniesieniu do poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym hipoglikemii i uszkodzenia nerek. Charakterystycznym i potwierdzonym zdarzeniem niepożądanym występującym w ramieniu dapagliflozyny jest zwiększone ryzyko zakażeń narządów płciowych, zwykle o łagodnym przebiegu i reagujących na leczenie. U pacjentów z cukrzycą typu 2 obserwuje się także zwiększone ryzyko kwasicy ketonowej. Nie stwierdzono istotnego zwiększenia ryzyka amputacji, złamań, ani nowotworów (z wyjątkiem raka pęcherza w jednym badaniu, bez potwierdzenia w innych analizach i danych długoterminowych).
+ Badanie RWE wskazują na istotną statystycznie poprawę związaną ze stosowaniem wnioskowanej technologii. Dapagliflozyna wykazywała istotne korzyści w zakresie redukcji hospitalizacji z powodu niewydolności serca, zgonów CV oraz zgonów całkowitych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Profil bezpieczeństwa był korzystny, bez istotnego statystycznie wzrostu ryzyka dla udaru, zawału, hipoglikemii czy migotania przedsionków.
+ Przeprowadzona analiza kliniczna potwierdza udowodnioną skuteczność dapagliflozyny zarówno w warunkach badań randomizowanych w porównaniu z placebo, jak i w analizach z aktywnymi komparatorami. Wyniki te stanowią istotne podstawy do objęcia technologii finansowaniem ze środków publicznych.

1. Kontekst wniosku o objęcie refundacją

Zgodnie ze złożonym przez Zleceniodawcę wnioskiem, przedmiotem wniosku refundacyjnego jest objęcie finansowaniem ze środków publicznych leku Diaflix® (dapagliflozyna) 10 mg, tabletki powlekane, 30 tabl. w blistrze, nr GTIN: 05903060625624, w zakresie uzupełnienia wskazań dotąd nierefundowanych, zgodnie ze wskazaniami zarejestrowanymi. Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Diaflix [1] zarejestrowane wskazania dla leku to:

- Cukrzyca typu 2: 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 lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2.
- Niewydolność serca: do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca.
- Przewlekła choroba nerek: do stosowania u osób dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.

Równolegle do niniejszego postępowania toczy się odrębna procedura dotycząca objęcia refundacją leku Diaflix w wskazaniach tożsamych z aktualnie refundowanymi dla produktu referencyjnego Forxiga (dapagliflozyna), jako leku generycznego.

W konsekwencji, analizy HTA przedstawione w przedmiotowym wniosku (analiza problemu decyzyjnego, analiza kliniczna, analiza ekonomiczna oraz ocena wpływu na budżet płatnika) koncentrują się na wskazaniach obecnie nieobjętych finansowaniem publicznym, które dopełniają obowiązujący zakres refundacji dla dapagliflozyny i odpowiadają zakresowi wskazań rejestracyjnych dla wnioskowanego leku. Analizę problemu decyzyjnego, analizę kliniczną oraz analizę ekonomiczną opracowano oddzielnie dla każdego obszaru terapeutycznego (cukrzyca typu 2, przewlekła niewydolność serca, przewlekła choroba nerek), natomiast analizę wpływu na budżet płatnika publicznego sporządzono jako jeden dokument wykazujący całkowity wpływ wprowadzenia leku Diaflix do refundacji w zakresie wskazań rejestracyjnych, z uwzględnieniem założeń z toczącego się postępowania dla leku Diaflix jako leku generycznego dla produktu referencyjnego Forxiga w części wskazań aktualnie refundowanych.

Niniejszy raport dotyczy analizy klinicznej dla Diaflix® (dapagliflozyna) w leczeniu w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych oraz u dzieci od 10. roku życia i stanowi element materiału dowodowego na potrzeby postępowania prowadzonego zgodnie z Ustawą o refundacji [2].

2. Cel analizy

Celem Analizy Klinicznej jest ocena skuteczności klinicznej, praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Diaflix® (dapagliflozyna) w leczeniu dorosłych oraz dzieci od 10. roku życia, u których nie osiągnięto wystraczającej kontroli cukrzycy typu 2. Zdefiniowana populacja docelowa spełnia kryteria określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (wskazanie rejestracyjne) leku Diaflix, zgodnie z aktualnymi zaleceniami stosowania dapagliflozyny w cukrzycy typu 2 w obowiązujących polskich i międzynarodowych wytycznych klinicznych.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* [3] analiza skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Diaflix® (dapagliflozyna) została przeprowadzona w porównaniu z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (komparatorami) stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną w Polsce.

Opracowane w ramach analizy problemu decyzyjnego pytanie badawcze raportu sformułowane w ramach schematu PICOS, przedstawiono w Tabela 2.

Tabela 2. Protokół raportu oceny technologii medycznej Diaflix® (dapagliflozyna) w leczeniu dorosłych oraz dzieci od 10. roku życia, u których nie osiągnięto wystraczającej kontroli cukrzycy typu 2

Element PICO	Opis
Populacja (P)	1. Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych z HbA1c ≥7%*, rozpoczynając leczenie w skojarzeniu z innym lekiem stosowanym w leczeniu cukrzycy, u pacjentów stosujących dietę i ćwiczenia fizyczne: zakwalifikowani jako pacjenci bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego 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 i ≥60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość. 2. Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych z HbA1c ≥7%*, rozpoczynając leczenie w skojarzeniu z innym lekiem stosowanym w leczeniu cukrzycy, u pacjentów stosujących dietę i ćwiczenia fizyczne: zakwalifikowani jako pacjenci wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego rozumianym jako: + czas trwania cukrzycy ≥10 lat oraz + bez uszkodzenia innych narządów objawiających się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię oraz + z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥55 lat dla mężczyzn i ≥60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość. 3. Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych z HbA1c ≥7%* w skojarzeniu z innym lekiem stosowanym w leczeniu cukrzycy, u pacjentów stosujących dietę i ćwiczenia fizyczne: którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy, niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, z wyłączeniem pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. 4. Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych z HbA1c ≥7%* w skojarzeniu z innym lekiem stosowanym w leczeniu cukrzycy, u pacjentów stosujących dietę i ćwiczenia fizyczne, z przewlekłą chorobą nerek i eGFR ≥20 ml/min/1,73 m2 do <90 ml/min/1,73 m2, niezależnie od albuminurii lub białkomoczu. 5. Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych z HbA1c ≥7%* w monoterapii w przypadku braku tolerancji na metforminę lub przeciwwskazaniami do stosowania metforminy, u pacjentów stosujących dietę i ćwiczenia fizyczne, niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego.
Interwencja (I)	Dapagliflozyna (Diaflix) w dawce 10 mg w skojarzeniu z innym lekiem stosowanym w leczeniu cukrzycy lub w monoterapii w przypadku braku tolerancji na metforminę lub przeciwwskazaniami do stosowania metforminy.
Komparator (C)	+ Standardowa terapia inicjująca farmakoterapię (metformina lub pochodne sulfonylomocznika w przypadku nietolerancji/ przeciwwskazań do stosowania metforminy). + Pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą w przypadku niepowodzenia leczenia metforminą.
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: + poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, ang. Major Adverse Cardiovascular Events), tj. zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny,

	+ zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca, + złożone "nerkowe" punkty końcowe (utrwalony spadek eGFR ≥40% do <60 ml/min/1,73 m^2, schyłkowa niewydolność nerek, zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych), + zgon niezależnie od przyczyny, + hospitalizacje z powodu niewydolności serca, + zawał mięśnia sercowego, + udar niedokrwienny, + zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, + zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe, + poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c), + masa ciała, + poziom ciśnienia skurczowego (SBP, ang. Systolic Blood Pressure), + poziom ciśnienia rozkurczowego (DBP, ang. Diastolic Blood Pressure). Ocena bezpieczeństwa: + zdarzenia niepożądane ogółem, + zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania, + poważne zdarzenia niepożądane (SAEs, ang. Serious Adverse Events).
Typy badań (S)	+ Efektywność kliniczna – badania eksperymentalne z randomizacją i grupą kontrolną. + Opracowania wtórne – przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy i raporty HTA. + Badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – badania obserwacyjne z grupą kontrolną.

*cel: <7% HbA1c w populacji ogółem; <6,5% dla populacji młodszej z niskim ryzykiem hipoglikemii i/lub krótkotrwałą cukrzycą; 8-8,5% u osób w zaawansowanym wieku i istotnymi powikłaniami z przewidywanym czasem przeżycia krótszym niż 10 lat (PTD 2025[1])

3. Metodyka

Niniejszy przegląd systematyczny został przeprowadzony spełniając wymogi formalne rozporządzenia, wymogi *Wytycznych HTA* Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [4] oraz zgodnie z wytycznymi przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration [5].

Przegląd systematyczny zrealizowano uwzględniając następujące etapy:

- Opracowanie strategii wyszukiwania,
- Przeszukanie określonych medycznych baz danych,
- Selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- Ekstrakcja i ocena istotności statystycznej wyników,
- Analiza danych,
- Opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych.

3.1 Źródła danych pierwotnych i wtórnych

Wyszukiwanie badań pierwotnych oraz wtórnych przeprowadzono w bazach medycznych Cochrane Library, Medline (via Pubmed) oraz Embase. Dodatkowo przeszukiwano strony takie jak: ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register oraz w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa, strony Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB), Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) oraz Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organizastion*).

W ramach wyszukiwania uzupełniającego wykonano przegląd niesystematyczny z pomocą przeglądarki internetowej i przeszukiwano odniesienia bibliograficzne z publikacji włączonych do Analizy Klinicznej.

3.2 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Analiza efektywności klinicznej składa się z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę jej wykonania oparto o zalecenia umieszczone w aktualnych na dzień złożenia wniosku wytycznych AOTMiT 2016 [4], zgodnie ze schematem PICOS, zdefiniowanej i przedstawionej w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego (APD Diaflix 2025).

Strategię opracowano uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując wyniki odnalezionych badań pierwotnych, opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny oraz badań oceniających efektywność praktyczną dapagliflozyny zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

Deskryptory i słowa kluczowe zastosowane do zdefiniowania obszaru wyszukiwania zapewniały wysoką czułość procesu. Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, dla optymalizacji czułości wyszukiwania, nie zastosowano słów kluczowych odnoszących się do komparatora oraz parametrów skuteczności i bezpieczeństwa.

3.3 Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność stosowania leku Diaflix (dapagliflozyna) w leczeniu dorosłych oraz dzieci od 10. roku życia, u których nie osiągnięto wystraczającej kontroli cukrzycy typu 2 przeprowadzono wyszukiwanie uwzględniające w strategii wyłącznie słowa kluczowe określające jednostkę chorobową i interwencję, dostosowane do specyfiki poszczególnych baz medycznych. Dodatkowo w bazie Medline (via Pubmed) oraz Embase zastosowano gotowe filtry lub słowa kluczowe dotyczące rodzaju badań, ograniczając strategię do wyszukiwania badań klinicznych na ludziach.

Jednocześnie w ramach tego przeglądu włączano również odnalezione i zgodne z kryteriami włączenia badania wtórne. Kwerendy i wyniki wyszukiwania przedstawiono w załączniku 12.1.

Tabela 3. Kryteria włączenia i wyłączenia badań pierwotnych i wtórnych dla substancji czynnej dapagliflozyna do analizy w ramach wykonanego przeglądu systematycznego

Kategoria	Kryteria	
	Włączenia	**Wykluczenia**
Populacja (P)	1. Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych z HbA1c ≥7%, rozpoczynając leczenie w skojarzeniu z innym lekiem stosowanym w leczeniu cukrzycy, u pacjentów stosujących dietę i ćwiczenia fizyczne: zakwalifikowani jako pacjenci bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego 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 i ≥60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość. 2. Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych z HbA1c ≥7%, rozpoczynając leczenie w skojarzeniu z innym lekiem stosowanym w leczeniu cukrzycy, u pacjentów stosujących dietę i ćwiczenia fizyczne: zakwalifikowani jako pacjenci wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego rozumianym jako: + czas trwania cukrzycy ≥10 lat oraz + bez uszkodzenia innych narządów objawiających się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię oraz + z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥55 lat dla mężczyzn i ≥60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość. 3. Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych z HbA1c ≥7% w skojarzeniu z innym lekiem stosowanym w leczeniu cukrzycy, u pacjentów stosujących dietę i ćwiczenia fizyczne: którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy, niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, z wyłączeniem pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. 4. Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych z HbA1c ≥7% w skojarzeniu z innym lekiem stosowanym w leczeniu cukrzycy, u pacjentów stosujących dietę i ćwiczenia fizyczne, z przewlekłą chorobą nerek i eGFR ≥20 ml/min/1,73 m2 do <90 ml/min/1,73 m2, niezależnie od albuminurii lub białkomoczu. 5. Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych z HbA1c ≥7% w monoterapii w przypadku braku tolerancji na metforminę lub przeciwwskazaniami do stosowania metforminy, u pacjentów stosujących dietę i	Inna niż określona w kryteriach włączenia. Dodatkowe kryteria wykluczenia badań: + mała liczebność populacji (<100 osób), + badania niededykowane chorym z cukrzycą i CVD, do których włączano pacjentów z i bez cukrzycy lub z i bez CVD), o ile nie są dostępne osobne wyniki dla podgrupy pacjentów z cukrzycą i CVD, + >50% uczestników badania należących do rasy innej niż rasa biała, o ile nie są dostępne osobne wyniki dla podgrupy uczestników rasy białej.

	ćwiczenia fizyczne, niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego.	
Interwencja (I)	Dapagliflozyna (Diaflix) w dawce 10 mg w skojarzeniu z innym lekiem stosowanym w leczeniu cukrzycy lub w monoterapii w przypadku braku tolerancji na metforminę lub przeciwwskazaniami do stosowania metforminy.	Inna niż określona w kryteriach włączenia. Wykluczano badania, w których nie wyszczególniano osobnych wyników dla analizowanej interwencji we właściwej dawce.
Komparator (C)	+ Standardowa terapia inicjująca farmakoterapię (metformina lub pochodne sulfonylomocznika w przypadku nietolerancji/ przeciwwskazań do stosowania metforminy), + Pochodne sulfonylomocznika w przypadku niepowodzenia leczenia metforminą.	Inny niż określony w kryteriach włączenia.
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: + poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, ang. Major Adverse Cardiovascular Events), tj. zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny, + zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca, + złożone "nerkowe" punkty końcowe (utrwalony spadek eGFR ≥40% do <60 ml/min/1,73 m^2, schyłkowa niewydolność nerek, zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych), + zgon niezależnie od przyczyny, + hospitalizacje z powodu niewydolności serca, + zawał mięśnia sercowego, + udar niedokrwienny, + zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, + zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe, + poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c), + masa ciała, + poziom ciśnienia skurczowego (SBP, ang. Systolic Blood Pressure), + poziom ciśnienia rozkurczowego (DBP, ang. Diastolic Blood Pressure). Ocena bezpieczeństwa: + zdarzenia niepożądane ogółem, + zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania, + poważne zdarzenia niepożądane (SAEs, ang. Serious Adverse Events).	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki. Badania, w których pierwszorzędowe punkty końcowe nie dotyczą twardych punktów końcowych (poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny lub zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych; zgony niezależenie od przyczyny; zgony z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe; hospitalizacje z powodu niewydolności serca; złożony nerkowy punkt końcowy) lub jakości życia.
Rodzaj włączonych badan (S)	+ Efektywność kliniczna – badania eksperymentalne z randomizacją i grupą kontrolną. + Opracowania wtórne – przeglądy systematyczne z metaanalizą. + Badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – badania obserwacyjne z grupą kontrolną.	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, analizy zbiorcze, badania jednoramienne.
Zakres czasowy publikacji	Nie określono.	n.d.
Język publikacji	Język angielski lub polski.	Inny niż określony w kryteriach włączenia.
Dostępność tekstu publikacji	Pełen tekst dostępny online.	Streszczenia/Abstrakty/Publikacje niepełno tekstowe.

3.4 Selekcja badań

Selekcja badań pierwotnych i wtórnych, została przeprowadzona przez dwóch analityków (D.R. i B.K.). W przypadku niezgodności między analitykami, dotyczących zasadności włączenia badania do analizy, dążono do porozumienia z pomocą trzeciej osoby.

Selekcję badań przeprowadzono w oparciu o kontekst kliniczny według schematu PICOS z uwzględnieniem określonych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. W pierwszym etapie dokonywano selekcji badań na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Etap selekcji badań przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia RAYYAN [6].

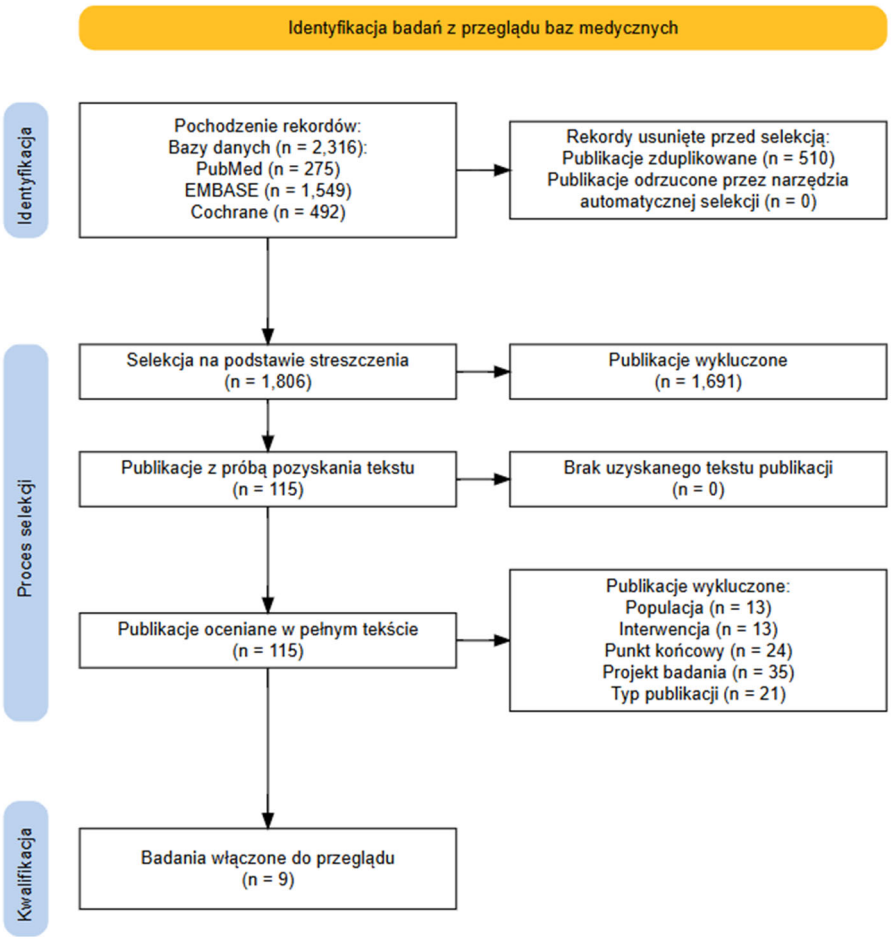
4. Badania włączone do analizy

Wyszukiwanie systematyczne badań pierwotnych i wtórnych, oceniających skuteczność stosowania Diaflix® (dapagliflozyna) w leczeniu dorosłych oraz dzieci od 10. roku życia, u których nie osiągnięto wystraczającej kontroli cukrzycy typu 2, przeprowadzono w dniach 02-03.10.2025 r.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach medycznych do przeglądu włączono w sumie 2 316 rekordów (wszystkie pochodziły z przeszukiwanych baz medycznych). Po procesie deduplikacji objętych przeglądem pozostało 1806 abstraktów. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 115 publikacji. Współczynnik zgodności między analitykami wynosił 100% na etapie włączenia badań na podstawie tytułów i streszczeń.

W wyniku przeglądu do analizy włączono łącznie 9 publikacji, w których przedstawiono dane z 5 badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 spełniających definicję populacji docelowej. Do włączonych badań pierwotnych należą 4 badania eksperymentalne będące randomizowanymi badaniami klinicznymi (RCT, ang. *Randomised Controlled Trial*) oraz 1 badanie obserwacyjne.

Poniżej załączono diagram PRISMA, na którym przedstawiono proces identyfikacji i selekcji badań w ramach przeglądu systematycznego. Na etapie przeglądu tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów wskazano liczbę wykluczonych publikacji wraz z uzasadnieniem decyzji o ich odrzuceniu w przypadku analizowania publikacji w pełnym tekście. Przyczyny wykluczenia badań na etapie oceny w pełnym tekście przedstawiono w załączniku 12.6.



Rysunek 1. Diagram PRISMA dla przeglądu systematycznego dla Diaflix® (dapagliflozyna)

4.1 Spis włączonych badań pierwotnych

Do włączonych w ramach przeglądu systematycznego badań RCT należą:

Badanie rejestracyjne DECLARE-TIMI 58 [NCT01730534]:

- Wiviott 2019 (publikacja główna) [7],
- Cahn 2020 (analiza *post-hoc* wyników w zależności od stosowanego leczenia standardowego; z uwagi na predefiniowane kryteria selekcji badań, do niniejszej analizy włączono wyniki dla podgrupy, która wyjściowo stosowała metforminę, by ocenić czy efekt leczenia dapagliflozyną nie zależał od jej stosowania na początku) [8],
- Mosenzon 2019 (analiza eksploracyjna wyników nerkowych) [9].

Badanie RCT DAPA-HF [NCT03036124]:

- Petrie 2020 (analiza eksploracyjna badania DAPA-HF oceniająca wpływ dapagliflozyny u chorych z cukrzycą i bez cukrzycy; z uwagi na predefiniowane kryteria selekcji badań, do niniejszej analizy włączono wyniki dla podgrupy pacjentów z cukrzycą i CVD) [10].

Badanie RCT [NCT00859898]:

- Henry 2012 (publikacja główna; przedstawiono wyniki 2 badań RCT oceniających dapagliflozynę w różnych dawkach oraz kombinacjach – monoterapia/skojarzenie z metforminą; z uwagi na predefiniowane kryteria selekcji badań, do niniejszej analizy włączono badanie oceniające dapagliflozynę w dawce 10 mg oraz ograniczono ekstrakcję wyników do porównania DAPA+MET vs MET+PLC) [11].

Badanie RCT [NCT00660907]:

- Nauck 2011 (publikacja główna) [12],
- Nauck 2014 (długoterminowa eksploracyjna analiza wyników z 2-letniego okresu przedłużenia badania) [13],
- Del Prato 2015 (długoterminowa eksploracyjna analiza wyników z 4-letniego okresu przedłużenia badania) [14].

Wyniki badań RCT dla zdefiniowanych w PICO punktów końcowych, porównujące dapagliflozynę z odpowiednimi komparatorami przedstawiono w rozdziale 5. Szczegółową charakterystykę badań RCT oraz dodatkowych analiz (*post-hoc*/eksploracyjnych/długoterminowych) do włączonych badań RCT przedstawiono w załączniku 12.4.

Do włączonych badań rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) należą:

Badanie obserwacyjne:

- Norhammar 2019 (publikacja główna, ocena dapagliflozyny w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej po zastosowaniu głównych kryteriów włączenia i punktów końcowych z badania DECLARE-TIMI 58) [15].

Wyniki badania RWE zostały przedstawione w rozdziale 7. W załączniku 12.5 przedstawiono charakterystykę włączonego badania RWE.

4.2 Opracowania wtórne

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań wtórnych spełniających przyjęte w niniejszej analizie kryteria włączenia porównujące skuteczność stosowania dapagliflozyny względem objętych w analizie komparatorów.

4.3 Klasyfikacja badań klinicznych według zgodności z populacjami docelowymi

Celem tej części analizy jest uporządkowanie dostępnych badań klinicznych w celu:

1. Zidentyfikowania, które badania dostarczają dowodów dla konkretnych subpopulacji z wnioskowanej populacji docelowej (pacjenci z cukrzycą typu 2, z określonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, z zaburzoną funkcją nerek, z nietolerancją/ przeciwwskazaniami do leczenia metforminą lub niepowodzeniem leczenia metforminą).
2. Wskazania, które interwencje i komparatory były stosowane w danych grupach pacjentów.
3. Określenia obszarów terapeutycznych, dla których istnieją dowody kliniczne, a gdzie są luki lub ograniczenia w dostępnych danych.
4. Zwiększenia przejrzystości całej analizy klinicznej – dzięki zastosowaniu schematu PICOS jako ramy porządkującej.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

DECLARE-TIMI 58 [7-9]:

+ Populacja: najbardziej zbliżona do **subpopulacji 2. oraz 4.** z wnioskowanej populacji docelowej – pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c ≥7%; większość pacjentów nie miała rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej (59,4%), co wymagało występowania ≥1 czynnika ryzyka; u większości pacjentów czas trwania cukrzycy wynosił ≥10 lat; większość pacjentów z pogorszoną funkcją nerek i eGFR <90 ml/min/1,73 m² (52,5%).
+ Interwencja: DAPA w dawce 10 mg jako terapia *add-on* do standardowej terapii przeciwcukrzycowej (SoC, ang. *Standard of Care*) – **DAPA (+SoC)**.
+ Komparator: placebo (PLC) w skojarzeniu z SoC (w tym metformina) – **PLC (+SoC)**.
+ Wyniki: pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące **twardych punktów końcowych** (poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny lub zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych; zgony niezależenie od przyczyny; zgony z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe; hospitalizacje z powodu niewydolności serca; złożony nerkowy punkt końcowy), pozostałe dotyczyły skuteczności kardiometabolicznej (poziom HbA1c, masa ciała, poziom ciśnienia tętniczego) i bezpieczeństwa.

DAPA-HF (osobna analiza dla podgrupy pacjentów z cukrzycą i CVD) [10]:

+ Populacja: najbardziej zbliżona do **subpopulacji 1. oraz 4.** z wnioskowanej populacji docelowej – pacjenci z cukrzycą typu 2 w większości z HbA1c ≥7%; wszyscy pacjenci mieli rozpoznaną chorobę sercowo-naczyniową w postaci niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF, ang. *Heart Failure with reduced Ejection Fraction*); pacjenci z pogorszoną funkcją nerek i eGFR <90 ml/min/1,73 m² (średnia eGFR=63,9 ml/min/1,73 m² w ramieniu DAPA).
+ Interwencja: DAPA w dawce 10 mg jako terapia *add-on* do SoC – **DAPA (+SoC)**.
+ Komparator: PLC w skojarzeniu z SoC (w tym metformina) – **PLC (+SoC)**.
+ Wyniki: pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące **twardych punktów końcowych** (zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych; zgony niezależenie od przyczyny; hospitalizacje z powodu niewydolności serca), pozostałe dotyczyły bezpieczeństwa.

Henry 2012 (badanie dla dapagliflozyny w dawce 10 mg) [11]:

+ Populacja: najbardziej zbliżona do **subpopulacji 1.** z wnioskowanej populacji docelowej – pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c ≥7% bez wcześniejszego leczenia farmakologicznego.
+ Interwencja: DAPA w dawce 10 mg jako terapia inicjująca leczenie w skojarzeniu z metforminą (MET) – **DAPA+MET**.
+ Komparator: MET w skojarzeniu z PLC – **MET+PLC**.

- Wyniki: pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące **skuteczności kardiometabolicznej** (poziom HbA1c, masa ciała, poziom ciśnienia tętniczego), pozostałe dotyczyły bezpieczeństwa.

Nauck 2011 [12-14] :

- Populacja: najbardziej zbliżona do **subpopulacji 3.** z wnioskowanej populacji docelowej – pacjenci z cukrzycą typu 2 w większości z HbA1c ≥7%, niewystarczająco kontrolowani za pomocą metforminy.
- Interwencja: DAPA w dawce 10 mg jako dodatek do MET – **DAPA+MET**.
- Komparator: pochodne sulfonylomocznika (SU) jak dodatek do MET – **SU+MET**.
- Wyniki: pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące **skuteczności kardiometabolicznej** (poziom HbA1c, masa ciała, poziom ciśnienia tętniczego), pozostałe dotyczyły bezpieczeństwa.

Norhammar 2019 [15]:

- Populacja: najbardziej zbliżona do **subpopulacji 2.** z wnioskowanej populacji docelowej – pacjenci z cukrzycą typu 2; większość pacjentów nie miała rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej (65%), co wymagało występowania ≥1 czynnika ryzyka.
- Interwencja: DAPA w dawce 10 mg jako terapia *add-on* do SoC – **DAPA (+SoC)**.
- Komparator: SoC (w tym MET) – **SoC**.
- Wyniki: pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące **twardych punktów końcowych** (poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny lub zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych; zgony niezależenie od przyczyny; hospitalizacje z powodu niewydolności serca), pozostałe dotyczyły bezpieczeństwa.

Podsumowując, włączone do analizy klinicznej badania w różnym stopniu odpowiadają założeniom PICO, jednak żadne z nich nie spełnia w pełni szczegółowych kryteriów określonych dla poszczególnych subpopulacji wchodzących w skład wnioskowanej populacji docelowej. Badania obejmują pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 o różnym stopniu ryzyka sercowo-naczyniowego, z HbA1c ≥7%, lecz zakres danych dotyczących czasu trwania choroby, obecności konkretnych powikłań narządowych, liczby czynników ryzyka czy parametrów nerkowych jest zróżnicowany i nie zawsze kompletny.

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu dedykowanych subpopulacji 5. Z populacji docelowej oraz badań obejmujących populację pediatryczną (od 10. roku życia, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem). W rozdziale 9 szerzej omówiono potencjalne przyczyny prowadzące do braku dostępnych danych w obu tych populacjach.

Przechodząc do interwencji, we wszystkich badaniach dapagliflozyna była stosowana w schemacie i dawkowaniu zgodnym z założonym w PICO – w przypadku wnioskowanej subpopulacji 1. dapagliflozyna stanowiła terapię inicjującą leczenie w skojarzeniu z SoC, w pozostałych wnioskowanych subpopulacjach, dla których dostępne są dane z badań, dapagliflozyna jest terapią *add-on* do SoC (w tym MET).

Komparator we włączonych badaniach jest na ogół zgodny z założonymi w PICO komparatorami. Należy przy tym podkreślić, że w badaniach porównujących dapagliflozynę z placebo wskazuje się, że w ramach placebo pacjenci otrzymywali standardową terapię przeciwcukrzycową (z wyłączeniem leków z grupy flozyn, do których należy oceniana interwencja), która stanowiła tło leczenia w grupie kontrolnej. W skład tej terapii najczęściej wchodziła metformina. Oznacza to, że metformina była obecna w grupie kontrolnej, spełniając tym samym założenie komparatora w analizie PICO — czyli porównanie dapagliflozyny z leczeniem standardowym opartym na metforminie.

Zakres ocenianych punktów końcowych różni się między badaniami — tylko niektóre obejmują pełne spektrum skuteczności i bezpieczeństwa zgodne z PICO. Głównym źródłem danych dla pierwszorzędowych punktów końcowych sercowo-naczyniowych są badania: DECLARE-TIMI 58, DAPA-HF i Norhammar 2019, dostarczające wyników dla twardych punktów końcowych w subpopulacjach chorych 1., 2., 4. (uzasadnienie populacji opisane powyżej). Dodatkowo w badaniach DECLARE-TIMI 58 i DAPA-HF uwzględniono punkty końcowe dot. skuteczności metabolicznej.

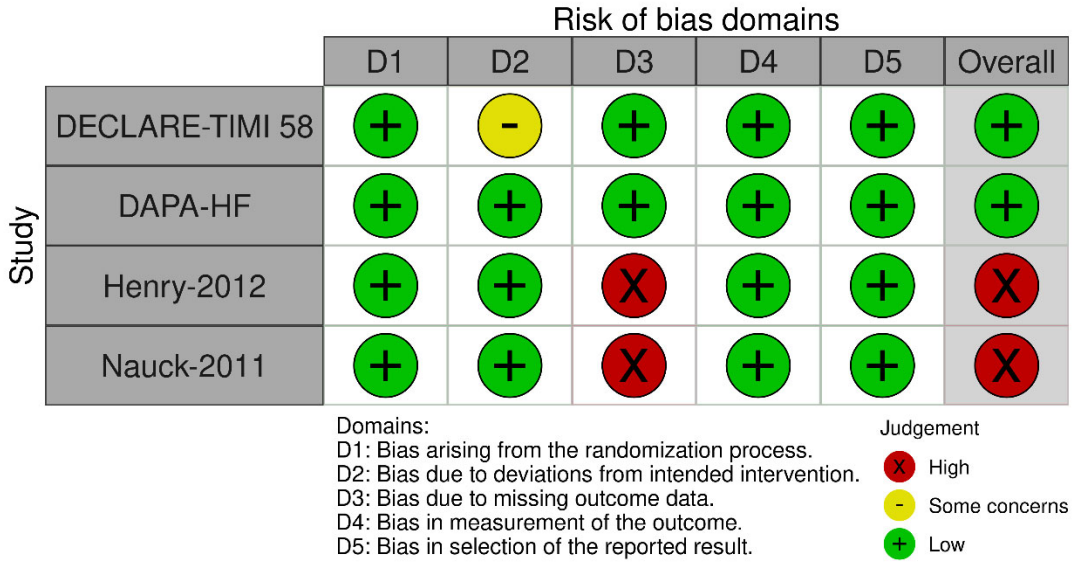
Odnalezione w ramach przeglądu systematycznego badania Henry 2012 oraz Nauck 2011 nie skupiają się na ocenie twardych punktów końcowych, co powinno być jednym z powodów wykluczenia tych badań w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Należy jednak podkreślić, że badania Henry 2012 oraz Nauck 2011 są jedynymi badaniami, w których przedstawiono bezpośrednie porównanie dapagliflozyny z aktywnym komparatorem (metformina/ pochodne sulfonylomocznia+metformina) w subpopulacjach 1., 3. (u pacjentów rozpoczynających leczenie dapagliflozyną oraz po niepowodzeniu leczenia metforminą). Dlatego postanowiono je włączyć do analizy klinicznej jako źródło danych uzupełniających dla drugorzędowych punktów końcowych dot. skuteczności metabolicznej.

W celu syntezy danych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa z włączonych powyżej badań, oceniono je pod względem heterogeniczności klinicznej, szczegóły przedstawiono w rozdziale 4.5.

4.4 Ocena jakości badań włączonych do analizy

Ocenę wiarygodności odnalezionych badań RCT w ramach głównego przeglądu systematycznego przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook i Wytycznymi AOTMiT 2016, za pomocą narzędzia RoB2 (ang. *Risk of Bias 2*). Odnalezione badania RWE oceniono za pomocą skali NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) dla badań kohortowych, a badania wtórne stanowiące przeglądy systematyczne z metaanalizą oceniono narzędziem AMSTAR-2 (ang. *A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews 2*). Narzędzia zastosowane do przeprowadzenia oceny zostały załączone w załączniku 12.212.2.

Metodyki badań DECLARE-TIMI 58 i DAPA-HF oceniono jako niskiego ryzyka popełnienia błędu systematycznego, z zastrzeżeniem w DECLARE-TIMI 58 pacjenci mogli być świadomi przydzielonej im interwencji na podstawie wyższej częstości występowania w grupie terapeutycznej kwasicy ketonowej. Mając jednak na uwadze niskie prawdopodobieństwo faktu komunikacji między pacjentami nie stwierdza się, iż było to poważne ograniczenie metodyki badania. Badanie Henry 2012 oceniono jako niskiej jakości ze względu na niski odsetek (~85%) pacjentów, dla których dostępne były wyniki skuteczności, nie opisano również metodyki korekcji wyników ze względu na wspomnianą utratę pacjentów z badania. Analogicznie, badanie Nauck 2011 również zostało ocenione jako niskiej jakości ze względu na niski odsetek (78%) pacjentów, dla których dostępne były dane dotyczące skuteczności.



Rysunek 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT wg kwestionariusza RoB2

Dokładny opis oceny jakości każdego z badań opisano w załączniku 12.3.112.4.

Pojedyncze badanie obserwacyjne włączone do analizy – Norhammar 2019 – oceniono na maksymalną liczbę punktów w 9-cio punktowej skali NOS. Nie stwierdzono żadnych zastrzeżeń dotyczących metodyki projektu badania, wraz z metodyką przeprowadzonych analiz statystycznych. Dokładny opis oceny jakości przedstawiono w załączniku 12.3.2.

4.5 Ocena heterogeniczności badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 5 badań pierwotnych (9 publikacji, w tym 4 badania eksperymentalne (NCT01730534, NCT03036124, NCT00859898 oraz NCT00660907) i 1 badanie obserwacyjne (Norhammar 2019 [15]), które spełniły przyjęte kryteria włączenia do analizy. W kolejnych częściach przedstawiono zestawienie charakterystyk tych badań, skupiając się na populacji, interwencji i komparatorze. Celem jest porównanie badań w zakresie powyższych parametrów oraz określenie stopnia heterogeniczności pomiędzy nimi, to z kolei pozwoli na określenie metody syntezy danych w zakresie wyników dla poszczególnych punktów końcowych z badań.

POPULACJA

Tabela 4. Zestawienie kryteriów włączenia oraz charakterystyk populacji badań pierwotnych włączonych do analizy

Badania eksperymentalne RCT				
Badanie (nr/akronim/publikacja)	**NCT01730534 DECLARE-TIMI 58 Wiviott 2019 [7] Cahn 2020 [8] Monsenzon 2019[9]**	**NCT03036124 DAPA-HF Petrie 2020 [10]**	**NCT00859898 Henry 2012 [11]**	**NCT00660907 Nauck 2011 [12] Nauck 2014 [13] DelPrato 2015 [14]**
Kryteria włączenia	+ Wiek: ≥40 lat. + Cukrzyca typu 2. + Poziom HbA1c co najmniej 6,5%, ale poniżej 12,0%. + Klirens kreatyniny wynoszący ≥60 ml/min. + Występowanie czynników ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (wiek ≥55 u mężczyzn lub ≥60 u kobiet, występowanie ≥1 czynnika ryzyka w tym: nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia lub palenie tytoniu) lub stwierdzona choroba sercowo-naczyniowa (zdefiniowana jako zdefiniowane jako klinicznie widoczna choroba niedokrwienna serca, niedokrwienna choroba	+ Wiek ≥18 lat. + Objawy niewydolności serca w klasie II–IV według NYHA. + Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) ≤40%. + Podwyższony poziom NT-proBNP w osoczu. + Stosowanie standardowej farmakoterapii i ewentualnie leczenia urządzeniami wspomagającymi niewydolność serca. + U pacjentów z cukrzycą typu 2 – kontynuacja leczenia przeciwcukrzycowego.	+ Wiek 18-77 lat. + Cukrzyca typu 2. + Poziom HbA1c 7,5-12%. + BMI ≤ 45 kg/m^2. + Stężenie peptydu C ≥0,33 nmol/l.	+ Wiek ≥18 lat. + Cukrzyca typu 2. + Poziom HbA1c >6,5% i ≤10%). + Stosowanie MET lub MET + 1 inny doustny lek przeciwcukrzycowy (OAD) w dawce do połowy maksymalnej przez co najmniej 8 tygodni przed włączeniem do badania. + Stężenie glukozy na czczo (FPG) ≤15 mmol/l. + Stężenie peptydu C ≥0,33 nmol/l.

Badania eksperymentalne RCT				
Badanie (nr/akronim/publikacja)	**NCT01730534 DECLARE-TIMI 58 Wiviott 2019 [7] Cahn 2020 [8] Monsenzon 2019[9]**	**NCT03036124 DAPA-HF Petrie 2020 [10]**	**NCT00859898 Henry 2012 [11]**	**NCT00660907 Nauck 2011 [12] Nauck 2014 [13] DelPrato 2015 [14]**
	naczyń mózgowych lub choroba tętnic obwodowych).			
Charakterystyka wejściowa populacji*	+ Wiek: 64 lata. + Płeć: 36,9% kobiet. + Czas trwania cukrzycy: Mediana: 11 lat (IQR: 6-16 lat). + Występowanie chorób sercowo-naczyniowych: 40,6% miało rozpoznaną miażdżycową chorobę sercowo-naczyniową (ASCVD). + Poziom HbA1c: 8,3% ± 1,2%. + Poziom eGFR: 85,2 ml/min/1,73 m².	+ Wiek: 66,5 lat. + Płeć: 22,3% kobiet. + Czas trwania cukrzycy: Mediana: 7,41 lat (IQR: 2,73–13,5). + Występowanie chorób sercowo-naczyniowych: 100% miało HFrEF. + Poziom HbA1c: 7,4%. + Poziom eGFR: 63,4 mL/min/1,73 m².	+ Wiek: 51,85 lat. + Płeć: 51,6% kobiet. + Czas trwania cukrzycy: 2,05 lat. + Występowanie chorób sercowo-naczyniowych: osoby z chorobami CV były wykluczone z badania + Poziom HbA1c: 9,06%. + Poziom eGFR: nie podano.	+ Wiek: 58,4 lat. + Płeć: 44,9% kobiet. + Czas trwania cukrzycy: 6,3 lat. + Występowanie chorób sercowo-naczyniowych: nie podano. + Poziom HbA1c: 7,72%. + Poziom eGFR: 89,9 mL/min/1,73 m².
Badanie obserwacyjne				
Badanie	**Norhammar 2019 [15]**			
Kryteria włączenia	+ Wiek ≥40 lat. + Cukrzyca typu 2. + Rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa lub wiele czynników ryzyka (mężczyźni w wieku ≥55 lat i kobiety w wieku ≥60 lat z nadciśnieniem tętniczym lub dyslipidemią).			
Charakterystyka wejściowa populacji*	+ Wiek: 66 lat. + Płeć: 34% kobiet. + Czas trwania cukrzycy: 7,4-7,5 lat. + Występowanie chorób sercowo-naczyniowych: 35% miało choroby sercowo-naczyniowe. + Poziom HbA1c: nie podano. + Poziom eGFR: nie podano.			

*podane wartości dotyczą średnich wartości z populacji ogólnej uczestniczącej w badaniu (obliczenia własne, uwzględniając dane z obu grup), w przypadku badania DAPA-HF wzięto pod uwagę dane przedstawione dla subpopulacji pacjentów z cukrzycą, w przypadku badania Henry 2012 wzięto pod uwagę dane przedstawione z badania 2 (Study 2) z grup DAPA+MET i MET+PLC

Wykaz skrótów: ASCVD – miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. *Atherosclerotic Cardiovascular Disease*); BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); OAD – doustne leki hipoglikemiczne (*Oral Antidiabetic Drugs*); DAPA – dapagliflozyna; PLC – placebo; SoC – terapia standardowa (ang. *Standard of Care*), IQR – rozstęp międzykwartylowy (ang. *Interquartile Range*); SU – pochodne sulfonylomocznika; MET – metformina; eGFR – szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate)*

Badania włączone do analizy wykazały heterogeniczność pod kątem przyjętych kryteriów włączenia dla populacji. Cukrzyca typu 2 była kryterium włączenia w badaniach DECLARE-TIMI 58, Henry 2012, Nauck 2011 i Norhammar 2019, natomiast nie była wymagana w DAPA-HF (włączano chorych z cukrzycą, jak i bez cukrzycy). Pozostając przy chorobie przewodniej w badaniach, należy zauważyć, że obecność choroby sercowo-naczyniowej była kryterium włączenia w badaniu DAPA-HF, w badaniu DECLARE-TIMI 58 również włączano pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową lub jeśli jej nie posiadali – musieli wykazywać czynniki ryzyka choroby sercowo-naczyniowej. Zróżnicowanie w zakresie stopnia ryzyka sercowo-naczyniowego w badaniach utrudnia bezpośrednie porównanie wyników pomiędzy publikacjami oraz może ograniczać możliwość przeprowadzenia wiarygodnej analizy. Dodatkowo, w badaniu DAPA-HF, Henry 2012 oraz Nauck 2011 wymagane kryterium wieku wynosiło ≥18 lat, natomiast w badaniu DECLARE-TIMI 58 oraz Norhammar 2019 było to ≥40 lat. Kolejną różnicę stanowiły progi poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) stanowiącej kryterium włączenia w badaniach. Badanie DAPA-HF oraz Norhammar 2019 nie określały wymaganych progów glikemicznych. Odnotowano również istotne zróżnicowanie pod względem charakterystyki populacji wyjściowej w badaniach. Poszczególne populacje różniły się średnim wiekiem uczestników (od 51,85 lat w Henry 2012 do 66,5 lat w DAPA HF), strukturą płci, czasem trwania choroby podstawowej oraz częstością występowania chorób sercowo-naczyniowych. Różnice te mogą wpływać na odpowiedź na leczenie oraz na częstość występowania zdarzeń niepożądanych, stanowiąc potencjalne źródło heterogeniczności klinicznej. W interpretacji wyników należy zatem uwzględnić różnice w charakterystyce badanych populacji oraz potencjalny wpływ tych czynników na skuteczność i bezpieczeństwo ocenianych interwencji.

INTERWENCJA

Tabela 5. Zestawienie interwencji ocenianych w badaniach pierwotnych włączonych do analizy

Badania eksperymentalne RCT				
Badanie	**NCT01730534 DECLARE-TIMI 58 Wiviott 2019 [7] Cahn 2020 [8] Monsenzon 2019[9]**	**NCT03036124 DAPA-HF Petrie 2020 [10]**	**NCT00859898 Henry 2012 [11]**	**NCT00660907 Nauck 2011 [12] Nauck 2014 [13] DelPrato 2015 [14]**
Stosowana interwencja	+ DAPA (+SoC) vs PLC (+SoC)	+ DAPA (+SoC) vs PLC (+SoC)	+ DAPA + MET	+ DAPA + MET
Szczegóły dotyczące podania dapagliflozyny	+ Dawka: 10 mg + Liczba dawek:1x/dzień	+ Dawka: 10 mg + Liczba dawek:1x/dzień	+ Dawka: 10 mg + Liczba dawek:1x/dzień	+ Dawka: 10 mg + Liczba dawek:1x/dzień
Badanie obserwacyjne				
Badanie	**Norhammar 2019 [15]**			
Stosowana interwencja	+ DAPA (+SoC)			
Szczegóły dotyczące podania dapagliflozyny	+ Dawka: 10 mg + Liczba dawek: 1x/dzień			

Wykaz skrótów: DAPA – dapagliflozyna; MET – metformina; PLC – placebo; RCT – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. *Randomized Controlled Trial*); SoC – terapia standardowa (ang. *Standard of Care*);

Badania włączone do analizy wykazały heterogeniczność pod kątem schematu stosowania ocenianej interwencji. W trzech badaniach – DECLARE TIMI 58, DAPA HF, Norhammar 2019 – dapagliflozyna była podawana w skojarzeniu z leczeniem standardowym jako terapia *add-on* DAPA (+SoC). W badaniach Henry 2012 oraz Nauck 2011 oceniano wpływ dapagliflozyny w skojarzeniu z MET (+SoC), jednak z pewną różnicą – w badaniu Henry 2012 terapia ta była terapią inicjującą leczenie, natomiast w badaniu Nauck 2011 stosowano ją jako terapię *add-on*. Zróżnicowanie sposobu podania leku wynika z odmiennych cech populacji badanych, w tym stopnia zaawansowania choroby, wcześniejszej ekspozycji na leczenie oraz potencjalnych interakcji pomiędzy stosowanymi terapiami. Taka heterogeniczność interwencji powinna być uwzględniona w interpretacji wyników oraz w syntezie dowodów klinicznych.

KOMPARATOR

Tabela 6. Zestawienie komparatorów ocenianych w badaniach pierwotnych włączonych do analizy

Badania eksperymentalne RCT				
Badanie (nr/akronim/publikacja)	**NCT01730534 DECLARE-TIMI 58 Wiviott 2019 [7] Cahn 2020 [8] Monsenzon 2019[9]**	**NCT03036124 DAPA-HF Petrie 2020 [10]**	**NCT00859898 Henry 2012 [11]**	**NCT00660907 Nauck 2011 [12] Nauck 2014 [13] DelPrato 2015 [14]**
Stosowane komparatory	PLC (+SoC) W ramach SoC pacjenci mogli otrzymywać inne leki przeciwcukrzycowe: + Metformina – 82,2%. + Insulina – 40,2%. + Sulfonylomocznik – 43,2%. + Inhibitory DPP-4 – 17,1%. + Agoniści receptora GLP-1 – 4,1%.	PLC (+SoC) W ramach SoC pacjenci mogli otrzymywać inne leki przeciwcukrzycowe: + Metformina – 48,4%. + Insulina – 25,0%. + Sulfonylomocznik – 19,8%. + Inhibitory DPP-4 – 14,0%. + Agoniści receptora GLP-1 – 0,9%.	MET + PLC	SU + MET
Badanie obserwacyjne				
Badanie	**Norhammer 2019 [15]**			
Stosowane komparatory	SoC W ramach SoC pacjenci mogli otrzymywać inne leki przeciwcukrzycowe: + Metformina – 81,5%. + Insulina – 44,9%. + Sulfonylomocznik – 24,5%. + Inhibitory DPP-4 – 27,0%. + Agoniści receptora GLP-1 – 17,4%. + Metyglinidy – 5,3% + Tiazolidynodiony – 2,4% + Akarboza – 0,8%			

Uwzględnione w analizie badania kliniczne różniły się pod względem stosowanych komparatorów – od placebo (standard opieki jako terapia tła opierający się na lekach przeciwcukrzycowych z wyłączeniem leków z grupy flozyn), po inne aktywne terapie farmakologiczne tj. metformina lub pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą. Zróżnicowanie komparatorów wynika z odmiennych celów badawczych, charakterystyki populacji oraz kontekstu klinicznego, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny.

PODSUMOWANIE

W ramach oceny heterogeniczności włączonych do analizy badań zidentyfikowano różnice między włączonymi badaniami w zakresie populacji, interwencji i komparatorów. Zaobserwowane różnice mogą być uznane za czynnik ograniczający porównywalność wyników pomiędzy badaniami oraz możliwość ich syntezy. Należy przy tym podkreślić, że każde z włączonych badań stanowi źródło danych umożliwiających wnioskowanie w odniesieniu do określonych subpopulacji wchodzących w skład populacji docelowej. Poniżej przedstawiono przyporządkowanie poszczególnych badań do subpopulacji wraz z uwzględnieniem rodzaju badania i schematów porównania interwencji i komparatora.

Tabela 7. Charakterystyka badań klinicznych uwzględnionych w analizie, z uwzględnieniem zgodności z populacją docelową oraz określeniem rodzaju badania, porównywanych interwencji i komparatorów

Badanie	Populacja docelowa	Rodzaj badania	Porównanie interwencja + komparator
DECLARE-TIMI 58 [7] [8] [9]	2.,4.	RCT	DAPA (+SoC) vs PLC (+SoC)
DAPA-HF [10]	1., 4.	RCT	DAPA (+SoC) vs PLC (+SoC)
Henry 2012 [11]	1.	RCT	DAPA+MET vs MET+PLC
Nauck 2011 [12] [13] [14]	3.	RCT	DAPA+MET vs SU+MET
Norhammar 2019 [15]	2.	obserwacyjne	DAPA (+SoC) vs SoC

Synteza wyników powinna uwzględniać powyższy podział, co pozwala na właściwą interpretację danych klinicznych w kontekście poszczególnych obszarów terapeutycznych oraz adekwatność dowodów względem populacji docelowej. Istniejące kombinacje interwencji i komparatora oraz rodzaj badania pozwalają na połączenie wyników z badania DECLARE-TIMI 58 oraz DAPA-HF – wyniki dla DAPA (+SoC) vs PLC (+SoC). Jednak z uwagi na znaczną heterogeniczność w charakterystyce populacji obu badań, założono, że wyniki z tych badań zostaną zestawione razem, ale bez syntezy ilościowej (metaanalizy). Wyniki z pozostałych badań (Henry 2012, Nauck 2011, Norhammar 2019) z uwagi na odmienność pod względem porównań interwencji i komparatora oraz rodzaju badań, zostaną przedstawione osobno, odpowiednio dla DAPA+MET vs MET+PLC, DAPA+MET vs SU+MET, DAPA (+SoC) vs SoC.

W konsekwencji wyniki z włączonych badań dla poszczególnych punktów końcowych zostaną poddane syntezie jakościowej (zestawienie tabelaryczne). Analiza zostanie przeprowadzona osobno dla randomizowanych badań kontrolowanych (RCT) i badań obserwacyjnych, z uwzględnieniem poszczególnych porównań (interwencja vs komparator) oraz wyszczególnieniem populacji, której dotyczą dane wyniki.

5. Wyniki – ocena skuteczności na podstawie randomizowanych badań klinicznych

Poniżej przedstawiono w formie tabelarycznej zestawienie wyników z randomizowanych badań klinicznych dla każdego ze zdefiniowanych punktów końcowych dot. skuteczności, w podziale na poszczególne porównania, tj. DAPA (+SoC) vs PLC (+SoC), DAPA+MET vs MET+PLC, DAPA+MET vs SU+MET oraz z wyszczególnieniem populacji, której dotyczą dane wyniki.

5.1 DAPA (+SoC) vs PLC (+SoC)

Porównanie **DAPA (+SOC) vs PLC (+SOC)** opiera się na wynikach z badania **DECLARE-TIMI 58** (publikacje Wiviott 2019 [7], Cahn 2020 [8], Mosenzon 2019 [9]) oraz **DAPA-HF** (publikacja Petrie 2020 [10]), które dostarczają dowodów naukowych dla następujących subpopulacji z populacji docelowej:

- **Subpopulacja 1** – pacjenci z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową niewydolnością serca (DAPA-HF),
- **Subpopulacja 2** – pacjenci z cukrzycą typu 2 w większości bez rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej, ale z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka (DECLARE-TIMI 58),
- **Subpopulacja 4** – pacjenci z cukrzycą typu 2 i współistniejącą pogorszoną funkcją nerek <90 ml/min/1,73 m² (DECLARE-TIMI 58 i DAPA-HF).

5.1.1 Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE)

Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE), zdefiniowane jako złożony punkt końcowy obejmujący zgon sercowo-naczyniowy, zawał mięśnia sercowego oraz udar mózgu, stanowiły punkt końcowy w 2 publikacjach opisujących badanie DECLARE-TIMI 58 (Wiviott 2019 [7], Cahn 2020 [8]). Stosowanie schematu DAPA+SoC wiązało się z nominalnie, z 7% niższym ryzykiem wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych niż w grupie kontrolnej PLC+SoC (HR=0,93; 95% CI: 0,84; 1,03; p=0,17), zmiany te nie była istotne statystycznie. Analiza w podgrupach wyodrębnionych na podstawie wartości eGFR wykazała nominalnie niższy stopień ryzyka zdarzeń w ramieniu stosującym DAPA+SoC niż PLC+SoC, zarówno w grupie eGFR 60 do <90 ml/min/1,73m² (HR=0,95; 95% CI: 0,82; 1,09), jak i eGFR <60ml/min/1,73m² (HR=0,92, 95% CI: 0,69; 1,23), zmiany te nie były istotne statystycznie. Analogiczne wyniki otrzymano w analizie *post-hoc* Cahn 2020, w której dokonano podziału na podgrupy w zależności od statusu stosowania metforminy w punkcie rozpoczęcia badania. W obu przypadkach ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych było niższe w grupie stosującej schemat DAPA+SoC niż w grupie PLC+SoC (redukcja ryzyka wynosiła odpowiednio 15% w podgrupie stosującej metforminę i 4% w grupie bez wcześniejszego stosowania metforminy), nie stwierdzono istotności statystycznej (dla podgrupy stosującej metforminę HR=0,96; 95% CI:0,85; 1,07; dla grupy niestosującej metforminę: HR=0,86; 95% CI: 0,70; 1,05). Na podstawie powyższych wyników można wnioskować o braku wpływu wcześniej stosowanej metforminy na efekt leczenia uzyskiwany po włączeniu do terapii dapagliflozyny.

Tabela 8. Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE) – zestawienie wyników z badań dla DAPA (+SoC) vs PLC (SoC)

Badanie	DAPA+SoC n/N, %	PLC+SoC n/N, %	HR (95%CI)	Wartość p
Wiviott 2019 [DECLARE-TIMI 58] [7]	Populacja generalna: 756/8 582 (8,8%)	Populacja generalna: 803/8 578 (9,4%)	Populacja generalna: 0,93 (0,84; 1,03)	Populacja generalna: 0,17
	eGFR 60 do <90 ml/min/1,73m²: 367/3 838	eGFR 60 do <90 ml/min/1,73m²: 390/3 894	eGFR 60 do <90 ml/min/1,73m²: 0,95 (0,82; 1,09)	eGFR 60 do <90 ml/min/1,73m²: b.d.
	eGFR <60ml/min/1,73m²: 85/606	eGFR <60ml/min/1,73m²: 104/659	eGFR <60ml/min/1,73m²: 0,92 (0,69; 1,23)	eGFR <60ml/min/1,73m²: b.d.

Cahn 2020 [DECLARE-TIMI 58] [8]	Wcześniejsze stosowanie metforminy: 584/7 020 (8,3%)	Wcześniejsze stosowanie metforminy: 613/7 048 (8,7%)	Wcześniejsze stosowanie metforminy: 0,96 (0,85; 1,07)	Wcześniejsze stosowanie metforminy: 0,4284
	Brak wcześniejszego stosowania metforminy: 172/1 562 (11,0%)	Brak wcześniejszego stosowania metforminy: 190/1 530 (12,4%)	Brak wcześniejszego stosowania metforminy: 0,86 (0,70; 1,05)	Brak wcześniejszego stosowania metforminy: 0,1376

Wykaz skrótów: b.d. – brak danych; CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*); DAPA – dapagliflozyna; eGFR – szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate)*; HR – współczynnik ryzyka (ang. *Hazard Ratio*); PLC – placebo; SoC – terapia standardowa (ang. *Standard of Care*)

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

Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacje z powodu niewydolności serca (CVD/HHF, ang. *Cardiovascular Death or Hospitalization for Heart failure*) stanowił złożony punkt końcowy w trzech analizowanych publikacjach. Stosowanie schematu DAPA+SoC wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 17% w stosunku do schematu PLC+SoC (**HR=0,83; 95% CI: 0,73; 0,95; p=0,0027**). Analiza przeprowadzana w podgrupach wyodrębnionych na podstawie parametrów nerkowych (ze względu na wartość eGFR) wykazała istotną statystycznie różnicę między interwencją a kontrolą w przypadku pacjentów z wyjściową wartością wskaźnika eGFR 60 do <90 ml/min/1,73m^2 - u pacjentów stosujących schemat DAPA+SoC odnotowano o 21% niższe ryzyko zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca (**HR=0,79; 95% CI: 0,66; 0,95**) niż w grupie PLC+SOC. Na podstawie analizy *post-hoc* Cahn 2020, oceniającą wpływ interwencji w podgrupach stosujących oraz niestosujących metforminy w punkcie wyjściowym badania, odnotowano także istotną statystycznie redukcję ryzyka tych zdarzeń w podgrupach stosujących metforminę oraz schemat DAPA+SoC w stosunku do grupy stosującej metforminę i schemat PLC+SoC (**HR=0,81; 95% CI: 0,69; 0,94; p=0,0354**). Nie stwierdzono istotności statystycznej w redukcji ryzyka pomiędzy interwencją a kontrolą w grupie niestosującej metforminy, co pozwala na wnioskowanie o braku wpływu wcześniej stosowanej metforminy na efekt leczenia uzyskiwany po włączeniu do terapii dapagliflozyny (DAPA+SoC).

Bezpośrednie porównanie dapagliflozyna vs placebo, przeprowadzone w podgrupie chorych na cukrzycę i obarczonych bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (potwierdzona niewydolność serca) w badaniu DAPA-HF (Petrie 2020) potwierdziło, że pacjenci stosujący DAPA charakteryzowali się o 25% istotnym statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia CVD/HHF niż pacjenci z grupy PLC (**HR=0,75; 95% CI: 0,63; 0,90; p=0,002**).

Tabela 9. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca (CVD/HHF) – zestawienie wyników z badań dla DAPA (+SoC) vs PLC (SoC)

Badanie	DAPA+SoC n/N, %	PLC+SoC n/N, %	HR (95%CI)	Wartość p
Wiviott 2019 [DECLARE-TIMI 58] [7]	Populacja generalna: 417/8 582 (4,9%)	Populacja generalna: 496/8 578 (5,8%)	Populacja generalna: **0,83 (0,73; 0,95)**	Populacja generalna: **0,0027**
	eGFR 60 do <90 ml/min/1,73m^2: 199/3 838	eGFR 60 do <90 ml/min/1,73m^2: 252/3 894	eGFR 60 do <90 ml/min/1,73m^2: **0,79 (0,66; 0,95)**	eGFR 60 do <90 ml/min/1,73m^2: b.d.
	eGFR <60ml/min/1,73m^2: 55/606	eGFR <60ml/min/1,73m^2: 81/659	eGFR <60ml/min/1,73m^2: 0,78 (0,55; 1,09)	eGFR <60ml/min/1,73m^2: b.d.
Cahn 2020 [DECLARE-TIMI 58] [8]	Wcześniejsze stosowanie metforminy: 293/7 020 (7,9%)	Wcześniejsze stosowanie metforminy: 362/7 048 (5,1%)	Wcześniejsze stosowanie metforminy: **0,81 (0,69;0,94)**	Wcześniejsze stosowanie metforminy: **0,0354**
	Bez wcześniejszego stosowania metforminy: 124/1 562 (7,9%)	Bez wcześniejszego stosowania metforminy: 134/1 530 (8,8%)	Bez wcześniejszego stosowania metforminy: 0,88 (0,69; 1,12)	Bez wcześniejszego stosowania metforminy: 0,2914

Petrie 2020* [DAPA HF] [10]	213/1 075 (19,8%)	268/1 064 (25,2%)	**0,75 (0,63; 0,90)**	**0,002**

*analiza dla podgrupy z cukrzycą typu 2

Wykaz skrótów: b.d. – brak danych; CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*); CV – sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular*); DAPA – dapagliflozyna; eGFR – szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*); PLC – placebo; SoC – terapia standardowa (ang. *Standard Of Care*)

5.1.3 Złożony nerkowy punkt końcowy

W aspekcie złożonego nerkowego punktu końcowego, tj. 40% spadek eGFR do <60 ml/min/1,73 m^2, ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych, stwierdzono istotną statystycznie redukcję ryzyka pogorszenia stanu zdrowia pacjenta o 24% (**HR=0,76; 95%CI: 0,67; 0,87; p<0,0001**).

Złożony nerkowy punkt końcowy, definiowany jako 40% spadek eGFR do <60 ml/min/1,73 m^2, schyłkowa niewydolność nerek (ESRD, ang. *End-Stage Renal Disease*) lub zgon z przyczyn nerkowych, stanowił punkt końcowy w 3 publikacjach dla badania DECLARE-TIMI 58 (Wiviott 2019 [7], Monsenzon 2019 [9] oraz Cahn 2020 [8]). Stosowanie schematu DAPA+SoC wiązało się z 47% istotnie niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń nerkowych niż w grupie stosującej schemat PLC+SoC (**HR=0,53; 95% CI: 0,43; 0,66; p<0,0001**). Analiza eksploracyjna, stratyfikująca wyniki według wyjściowej wartości wskaźnika eGFR (Monsenzon 2019), wykazała istotną statystycznie przewagę w redukcji ryzyka wystąpienia zdarzeń nerkowych u pacjentów stosujących schemat DAPA+SoC z eGFR 60 do <90ml/min/1,73 m^2 (**HR=0,54; 95% CI:0,40-0,71; p<0,0001**) niż u pacjentów stosujących PLC+SoC. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowanym schematem terapeutycznym a ryzykiem wystąpienia zdarzeń nerkowych dla grupy z wyjściową wartością eGFR<60ml/min/1, 73m^2.

Analiza podgrup wydzielonych względem faktu stosowania metforminy lub braku jej stosowania, w okresie wyjściowym badania, wykazała istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zdarzeń nerkowych w grupie stosującej wcześniej metforminę (**HR=0,48; 95% CI: 0,38; 0,61; p<0,001**). Różnice ryzyk pomiędzy schematem DAPA+SoC a PLC+SoC w podgrupie niestosującej metforminy w punkcie wyjściowym nie wykazały istotności statystycznej (HR=0,76; 95% CI: 0,47; 1,23; p=0,268).

Tabela 10. Złożony nerkowy punkt końcowy – zestawienie wyników z badań dla DAPA (+SoC) vs PLC (+SoC)

Punkt końcowy	Badanie	DAPA+SoC n/N, %	PLC+SoC n/N, %	HR (95%CI)	p
40% spadek eGFR do <60 ml/min/1,73 m^2, ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych *(composite cardiorenal outcome)*	**Wiviott 2019 Monsenzon 2019 [DECLARE-TIMI 58] [7] [9]**	370/8 582 (4,3%)	480/8 578 (5,6%)	**0,76 (0,67; 0,87)**	**<0,0001**
40% spadek eGFR do <60 ml/min/1,73 m^2, ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych *(composite renal-specific outcome)*	**Wiviott 2019 Monsenzon 2019 Cahn 2020 [DECLARE-TIMI 58] [7] [8] [9]**	127/8 582 (1,5%)	238/8 578 (2,8%)	**0,53 (0,43; 0,66)**	**<0,0001**
	Monsenzon 2019	eGFR 60 do <90 ml/min/1,73m^2: 65/3 838 (1,7%)	eGFR 60 do <90 ml/min/1,73m^2: 121/3 894 (3,1%)	eGFR 60 do <90 ml/min/1,73m^2: **0,54 (0,40; 0,73)**	eGFR 60 do <90 ml/min/1,73m^2: **<0,0001**

	[DECLARE-TIMI 58] [9]	eGFR <60ml/min/1,73m²: 21/606 (3,5%)	eGFR <60ml/min/1,73m²: 38/659 (5,8%)	eGFR <60ml/min/1,73m²: 0,60 (0,35; 1,02)	eGFR <60ml/min/1,73m²: 0,059
	Cahn 2020 [DECLARE-TIMI 58] [8]	Wcześniejsze stosowanie metforminy: 97/7 020 (1,4%)	Wcześniejsze stosowanie metforminy: 200/7 048 (2,8%)	Wcześniejsze stosowanie metforminy: **0,48 (0,38; 0,61)**	Wcześniejsze stosowanie metforminy: **<0,0001**
		Brak wcześniejszego stosowania metforminy: 30/1 562 (9,1%)	Brak wcześniejszego stosowania metforminy: 38/1 530 (2,5%)	Brak wcześniejszego stosowania metforminy: 0,76 (0,47; 1,23)	Brak wcześniejszego stosowania metforminy: 0,2680

Wykaz skrótów: DAPA – dapagliflozyna; eGFR – szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate)*; ESDR – schyłkowa niewydolność nerek (ang. *End-Stage Renal Disease*); PLC – placebo; SoC –terapia standardowa (ang. *Standard of care*)

5.1.4 Zgon niezależnie od przyczyny

Zgon niezależenie od przyczyny (ang. *death from any cause*) stanowił punkt końcowy w dwóch analizowanych publikacjach, opisujących 2 badania RCT (Wiviott 2019 [7] – DECLARE-TIMI 58 oraz Petrie 2020 [10] – DAPA-HF). W badaniu DECLARE-TIMI 58 u pacjentów stosujących schemat DAPA+SoC odnotowano nominalnie niższe o 7% ryzyko zgonów niezależnie od przyczyny, jednak nie wykazano istotności statystycznej różnicy (HR=0,93; 95% CI: 0,82; 1,04). W badaniu DAPA-HF w grupie pacjentów z cukrzycą typu 2 i bardzo wysokim obciążeniem sercowo-naczyniowym stosowanie DAPA wiązało się z IS niższym ryzykiem zgonów (o 22%) niż w grupie PLC (**HR=0,78; 95% CI: 0,63; 0,97; p=0,027**). Analiza *post hoc* Cahn 2020 nie wykazała istotnych statystycznie różnic w redukcji ryzyka zgonu z jakiejkolwiek przyczyny między ramionami, zarówno w subpopulacji stosującej metforminę, jak i w subpopulacji wcześniej nieleczonej za pomocną metforminy.

Tabela 11. Zgon niezależnie od przyczyny – zestawienie wyników z badań dla DAPA (+SoC) vs PLC (SoC)

Badanie	DAPA+SoC n/N, %	PLC+SoC n/N, %	HR (95%CI)	Wartość p
Wiviott 2019 [DECLARE-TIMI 58] [7]	529/8 582 (6,2%)	570/8 578 (6,6%)	0,93 (0,82; 1,04)	b.d.
Cahn 2020-supp [DECLARE-TIMI 58] [8]	Wcześniejsze stosowanie metforminy: 389/7 020 (5,5%)	Wcześniejsze stosowanie metforminy: 421/7 048 (6,0%)	Wcześniejsze stosowanie metforminy: 0,93 (0,81; 1,07)	Wcześniejsze stosowanie metforminy: 0,2991
	Brak wcześniejszego stosowania metforminy: 140/1 562 (9,0%)	Brak wcześniejszego stosowania metforminy: 149/1 530 (9,7%)	Brak wcześniejszego stosowania metforminy: 0,90 (0,71; 1,13)	Brak wcześniejszego stosowania metforminy: 0,3572
Petrie 2020* [DAPA HF] [10]	143/1 075 (13,3%)	178/1 064 (16,7%)	**0,78 (0,63; 0,97)**	**0,027**

*analiza dla podgrupy z cukrzycą typu 2

Wykaz skrótów: b.d. – brak danych; DAPA – dapagliflozyna; PLC – placebo; SoC – terapia standardowa (ang. *Standard of Care*)

5.1.5 Hospitalizacje z powodu niewydolności serca (HHF)

Hospitalizacje z powodu niewydolności serca (HHF, ang. *Hospitalization for Heart Failure*) stanowiły punkt końcowy w 4 publikacjach, w tym 3 z badania DECLARE-TIMI 58 oraz 1 z badania DAPA HF. W badaniu DECLARE-TIMI 58 stosowanie schematu DAPA+SoC wiązało się z istotnym statystycznie, 27% niższym ryzykiem hospitalizacji z powodu niewydolności serca niż w przypadku schematu PLC+SoC (**HR=0,73; 95% CI: 0,61; 0,88, p<0,001**). Analiza *post-hoc* dla pacjentów stosujących wcześniej metforminę, wykazała również IS, 33% niższe

ryzyko HHF u pacjentów stosujących schemat DAPA+SoC niż w grupie kontrolnej (**HR=0,67; 95% CI: 0,54; 0,83; p<0,0002**). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami w subpopulacji, która nie stosowała metforminy w czasie rozpoczęcia badania (HR=0,90; 95% CI: 0,64; 1,26; p=0,5471). Wyniki badania DAPA HF, oceniające pacjentów z bardzo wysokim obciążeniem sercowo-naczyniowym (definiowane poprzez diagnozę przewlekłej niewydolności serca) oraz cukrzycą typu 2 wykazały IS redukcję ryzyka HHF w grupie DAPA+SoC vs PLC+SoC o 24% (**HR=0,76; 95% CI: 0,61; 0,95, p=0,017**).

Tabela 12. Hospitalizacje z powodu niewydolności serca (HHF) – zestawienie wyników z badań dla DAPA (+SoC) vs PLC (SoC)

Badanie	DAPA+SoC n/N, %	PLC+SoC n/N, %	HR (95%CI)	Wartość p
Wiviott 2019, Cahn 2020 [DECLARE-TIMI 58] [7]	212/8 582 (2,5%)	286/8 578 (3,3%)	**0,73 (0,61; 0,88)**	**p<0,001**
Cahn 2020 [DECLARE-TIMI 58] [8]	Wcześniejsze stosowanie metforminy: 146/7 020 (2,1%)	Wcześniejsze stosowanie metforminy: 217/7 048 (3,1%)	Wcześniejsze stosowanie metforminy: **0,67 (0,54; 0,83)**	Wcześniejsze stosowanie metforminy: **0,0002**
	Bez wcześniejszego stosowania metforminy 66/1 562 (4,2%)	Bez wcześniejszego stosowania metforminy 69/1 530 (4,5%)	Bez wcześniejszego stosowania metforminy 0,90 (0,64; 1,26)	Bez wcześniejszego stosowania: 0,5471
Petrie 2020* [DAPA HF] [10]	138/1 075 (12,8)	172/1 064 (16,2)	**0,76 (0,61; 0,95)**	**0,017**

*analiza dla podgrupy z cukrzycą typu 2

Wykaz skrótów: CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*); DAPA – dapagliflozyna; SoC – terapia standardowa (ang. *Standard of Care*); PLC - placebo

5.1.6 Zawał mięśnia sercowego

Ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego stanowiło punkt końcowy w badaniu DECLARE-TIMI 58 (Wiviott 2019). Zgodnie z analizą, stosowanie schematu DAPA+SoC wiązało się z nominalną redukcją ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego o 11%, zmiana nie była istotna statystycznie (HR=0,89; 95% CI: 0,77; 1,01). Analiza *post hoc* Cahn 2020 wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść dapagliflozyny w subpopulacji stosującej metforminę. Istotności nie wykazano w subpopulacji wcześniej nieleczonej za pomocną metforminy.

Tabela 13. Zawał mięśnia sercowego – zestawienie wyników z badań dla DAPA(+SoC) vs PLC (SoC)

Badanie	DAPA+SoC n/N, %	PLC+SoC n/N, %	HR (95%CI)	Wartość p
Wiviott 2019 [DECLARE-TIMI 58] [7]	393/8 582 (4,6%)	441/8 578 (5,1%)	0,89 (0,77; 1,01)	b.d.
Cahn 2020-supp [DECLARE-TIMI 58] [8]	Wcześniejsze stosowanie metforminy: 310/7 020 (4,4%)	Wcześniejsze stosowanie metforminy: 363/7 048 (5,2%)	Wcześniejsze stosowanie metforminy: **0,86 (0,74; 1,00)**	Wcześniejsze stosowanie metforminy: **0,0466**
	Bez wcześniejszego stosowania metforminy 83/1 562 (5,3%)	Bez wcześniejszego stosowania metforminy 78/1 530 (5,1%)	Bez wcześniejszego stosowania metforminy 1,01 (0,74; 1,38)	Bez wcześniejszego stosowania metforminy 0,9288

Wykaz skrótów: b.d. – brak danych; CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*); DAPA – dapagliflozyna; HR – współczynnik ryzyka (ang. *Hazard Ratio*); PLC – placebo; SoC – terapia standardowa (ang. *Standard of Care*)

5.1.7 Udar niedokrwienny

Ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego stanowiło punkt końcowy w badaniu DECLARE-TIMI 58 (publikacji Wiviott 2019). Na podstawie analizy nie stwierdzono istotnej statystycznie redukcji ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego pomiędzy grupami stosującymi schemat leczenia DAPA+SoC vs. PLC+SoC. W obu ramionach odsetek odnotowanych epizodów wynosił 2,7% (HR=1,01; 95% CI: 0,84; 1,21). Analiza *post hoc* Cahn 2020 nie wykazała istotnych statystycznie różnic w redukcji ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego między ramionami, zarówno w subpopulacji stosującej metforminę, jak i w subpopulacji wcześniej nieleczonej za pomocną metforminy.

Tabela 14. Udar niedokrwienny – zestawienie wyników z badań dla DAPA(+SoC) vs PLC (SoC)

Badanie	DAPA+SoC n/N (%)	PLC+SoC n/N (%)	HR (95%CI)	Wartość p
Wiviott 2019 [DECLARE-TIMI 58] [7]	235/8 582 (2,7%)	231/8 587 (2,7%)	1,01 (0,84; 1,21)	0,53
Cahn 2020-supp [DECLARE-TIMI 58] [8]	Wcześniejsze stosowanie metforminy: 187/7 020 (2,7%)	Wcześniejsze stosowanie metforminy: 168/7 048 (2,4%)	Wcześniejsze stosowanie metforminy: 1,12 (0,91; 1,38)	Wcześniejsze stosowanie metforminy: 0,2989
	Bez wcześniejszego stosowania metforminy 48/1 562 (3,1%)	Bez wcześniejszego stosowania metforminy 63/1 530 (4,1%)	Bez wcześniejszego stosowania metforminy 0,72 (0,50; 1,05)	Bez wcześniejszego stosowania metforminy 0,0916

Wykaz skrótów: CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*); DAPA-dapagliflozyna; HR – współczynnik ryzyka (ang. *Hazard Ratio*); PLC – placebo; SoC – terapia standardowa (ang. *Standard of Care*)

5.1.8 Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

Ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych stanowiło punkt końcowy w 3 z analizowanych publikacji, w tym dwóch z badania DECLARE-TIMI 58 oraz w jednej publikacji opisującej badanie DAPA-HF (Petrie 2020). W badaniu Wiviott 2019 zarówno w ramieniu DAPA+SoC, jak i ramieniu PLC+SoC odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych wynosił 2,9% (HR=0,98; 95% CI: 0,82; 1,17). Analiza w populacji obciążonej ryzykiem – Petrie 2020 – również nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaną interwencja a ryzykiem zgonu sercowo-naczyniowego (HR=0,79; 95% CI: 0,63; 1,01). Analiza *post hoc* Cahn 2020 nie wykazała istotnych statystycznie różnic w redukcji ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych między ramionami, zarówno w subpopulacji stosującej metforminę, jak i w subpopulacji wcześniej nieleczonej za pomocną metforminy.

Tabela 15. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – zestawienie wyników z badań dla DAPA+SoC vs PLC+SoC

Badanie	DAPA+SoC n/N (%)	PLC+SoC n/N (%)	HR (95%CI)	Wartość p
Wiviott 2019, Monsenzon 2019 [DECLARE-TIMI 58] [7] [9]	245/ 8 582(2,9)	249/8 578 (2,9)	0,98 (0,82; 1,17)	0,83
Cahn 2020-supp [DECLARE-TIMI 58] [8]	Wcześniejsze stosowanie metforminy: 173/7 020 (2,5%)	Wcześniejsze stosowanie metforminy: 173/7 048 (2,5%)	Wcześniejsze stosowanie metforminy: 1,01 (0,81; 1,24)	Wcześniejsze stosowanie metforminy: 0,9567
	Bez wcześniejszego stosowania metforminy 72/1 562 (4,6%)	Bez wcześniejszego stosowania metforminy 76/1 530 (5,0%)	Bez wcześniejszego stosowania metforminy 0,90 (0,65; 1,25)	Bez wcześniejszego stosowania metforminy 0,5405
Petrie 2020*	121/1 075 (11,3)	148/1 064 (13,9)	0,79 (0,63; 1,01)	0,06

[DAPA-HF] [10]				

*analiza dla podgrupy z cukrzycą typu 2

Wykaz skrótów: CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*); DAPA – dapagliflozyna; HR – współczynnik ryzyka (ang. *Hazard Ratio*); PLC – placebo; SoC – terapia standardowa (ang. *Standard of Care*)

5.1.9 Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe

Ryzyko zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe stanowiło punkt końcowy w publikacji opisującej badanie DECLARE-TIMI 58. W porównaniu ze schematem PLC+SoC, stosowanie schematu DAPA+SoC wiązało się z nominalnie 12% niższym ryzykiem wystąpienia zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe (HR=0,88; 95%CI: 0,73; 1,06). Różnica między ramionami nie była istotna statystycznie.

Tabela 16. Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe – zestawienie wyników z badań dla DAPA+SoC vs PLC+SoC

Badanie	DAPA+SoC n/N (%)	PLC+SoC n/N (%)	HR (95%CI)	Wartość p
Wiviott 2019 [DECLARE-TIMI 58] [7]	211/ 8 582 (2,5%)	238/8 578 (2,8%)	0,88 (0,73; 1,06)	b.d.

Wykaz skrótów: b.d. – brak danych; CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*); DAPA-dapagliflozyna; HR – współczynnik ryzyka (ang. *Hazard Ratio*); PLC – placebo; SoC – terapia standardowa (ang. *Standard of Care*)

5.1.10 Poziom hemoglobiny glikowanej

W głównej publikacji do badania DECLARE-TIMI 58 [7] pacjenci w grupie dapagliflozyny mieli istotnie niższe poziomy hemoglobiny glikowanej przez cały okres badania niż pacjenci w grupie placebo. Zgodnie z wynikami analizy *post-hoc* Cahn 2020 [8] z badania DECLARE-TIMI 58 stosowanie lub brak stosowania metforminy przed rozpoczęciem interwencji nie wpływało na procentową redukcję poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) – w obu podgrupach stosowanie dapagliflozyny wiązało się z osiągnięciem istotnie statystycznie niższego poziomu HbA1c względem ramienia PLC+SoC (**p<0,01**).

Tabela 17. Zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej HbA1c [%] – zestawienie wyników z badań dla DAPA+SoC vs PLC+SoC

Badanie	DAPA+SoC (średnia±SE)	PLC+SoC (średnia±SE)	MD (95%CI)	Wartość p
Wiviott 2019 [DECLARE-TIMI 58] [7]	b.d.	b.d.	**0,42 (0,40; 0,45)**	b.d.
Cahn 2020 [DECLARE-TIMI 58] [8]	Wcześniejsze stosowanie metforminy: 7,83 ± 0,02	Wcześniejsze stosowanie metforminy: 8,08 ± 0,02	b.d.	Wcześniejsze stosowanie metforminy: **p<0,01**
	Brak wcześniejszego stosowania metforminy: 7,95 ± 0,04	Brak wcześniejszego stosowania metforminy: 8,14 ± 0,04	b.d.	Brak wcześniejszego stosowania metforminy: **p<0,01**

Wykaz skrótów: b.d. – brak danych; CI- przedział ufności (ang. *Confidence Interval*); DAPA-dapagliflozyna; MD – średnia różnica (ang. *Mean Difference*); PLC – placebo; SE – błąd standardowy (ang. *Standard Error*); SoC – terapia standardowa (ang. *Standard of Care*)

5.1.11 Poziom ciśnienia skurczowego (SBP)

Zgodnie z główną publikacją do badania DECLARE-TIMI 58 [7], wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w zakresie redukcji ciśnienia skurczowego. Zmiana poziomu SBP stanowiła punkt końcowy również w analizie *post-hoc* Cahn 2020 (DECLARE TIMI 58) [8]. Odnotowano istotną statystycznie różnicę w poziomie ciśnienia skurczowego pomiędzy ramieniem stosującym schemat DAPA+SoC a PLC+SoC, niezależnie od statusu stosowania metforminy przed rozpoczęciem stosowania przydzielonej w badaniu interwencji (**p<0,01**).

Tabela 18. Poziom ciśnienia skurczowego (SBP) [mmHg] – zestawienie wyników z badań dla DAPA(+SoC) vs PLC(+SoC)

Badanie	DAPA+SoC (średnia±SE)	PLC+SoC (średnia±SE)	MD (95%CI)	Wartość p
Wiviott 2019 [DECLARE-TIMI 58] [7]	b.d.	b.d.	**2,7 (2,4; 3,0)**	b.d.
Cahn 2020 [DECLARE-TIMI 58] [8]	Wcześniejsze stosowanie metforminy: 132,51 ± 0,21	Wcześniejsze stosowanie metforminy: 135,03 ± 0,21	b.d.	Wcześniejsze stosowanie metforminy: **p<0,01**
	Brak wcześniejszego stosowania metforminy: 132,26 ± 0,47	Brak wcześniejszego stosowania metforminy: 133,97 ± 0,49	b.d.	Brak wcześniejszego stosowania metforminy: **p<0,01**

Wykaz skrótów: b.d. – brak danych; CI – przedział ufności (ang. *Confidence interval*); DAPA – dapagliflozyna; MD – średnia różnica (ang. *Mean Difference*); PLC – placebo; SE – błąd standardowy (ang. *Standard Error*); SoC – terapia standardowa (ang. *Standard of Care*)

5.1.12 Poziom ciśnienia rozkurczowego (DBP)

Zgodnie z główną publikacją do badania DECLARE-TIMI 58 [7], wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w zakresie redukcji ciśnienia rozkurczowego.

Tabela 19. Poziom ciśnienia rozkurczowego (DBP) [mmHg] – zestawienie wyników z badań dla DAPA(+SoC) vs PLC(+SoC)

Badanie	DAPA+SoC (średnia±SE)	PLC+SoC (średnia±SE)	MD (95%CI)	Wartość p
Wiviott 2019 [DECLARE-TIMI 58] [7]	b.d.	b.d.	**0,7 (0,6; 0,9)**	b.d.

Wykaz skrótów: b.d. – brak danych; CI – przedział ufności (ang. *Confidence interval*); DAPA – dapagliflozyna; MD – średnia różnica (ang. *Mean Difference*); PLC – placebo; SE – błąd standardowy (ang. *Standard Error*); SoC – terapia standardowa (ang. *Standard of Care*)

5.1.13 Masa ciała

Zgodnie z główną publikacją do badania DECLARE-TIMI 58 [7], wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w zakresie redukcji masy ciała. Zmiana masy ciała stanowiła punkt końcowy również w badaniu Cahn 2020 (DECLARE-TIMI 58) [8]. W podgrupie stosującej wcześniej metforminę stosowanie schematu DAPA+SoC wiązało się z osiągnięciem niższej średniej masy ciała (86,73± 0,08 kg) niż w schemacie PLC+SoC (88,77 ± 0,08 kg; **p<0,001**). W podgrupie DAPA+SOC, która nie stosowała wcześniej metforminy średnia masa ciała również była istotnie niższa niż w grupie PLC+SOC (DAPA+SoC: 88,17 ± 0,20 kg vs PLC+SoC: 89,58 ± 0,21 kg; **p<0,001**).

Tabela 20. Zmiana masy ciała [kg] – zestawienie wyników z badań dla schematu DAPA (+SoC) vs PLC (+SoC)

Badanie	DAPA +SoC (średnia± SE)	PLC +SoC (średnia± SE)	MD (95%CI)	Wartość p
Wiviott 2019 [DECLARE-TIMI 58] [7]	b.d.	b.d.	**1,8 (1,7; 2,0)**	b.d.
Cahn 2020 [DECLARE-TIMI 58] [8]	Wcześniejsze stosowanie metforminy: 86,73 ± 0,08	Wcześniejsze stosowanie metforminy: 88,77 ± 0,08	b.d.	Wcześniejsze stosowanie metforminy: **p<0,001**
	Brak wcześniejszego stosowania metforminy: 88,17 ± 0,20	Brak wcześniejszego stosowania metforminy: 89,58 ± 0,21	b.d.	Brak wcześniejszego stosowania metforminy: **p<0,001**

Wykaz skrótów: b.d. – brak danych; CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*); DAPA – dapagliflozyna; MD – średnia różnica (ang. *Mean Difference*); PLC – placebo; SE – błąd standardowy (ang. *Standard Error*); SoC – terapia standardowa (ang. *Standard of Care*);

5.1.14 Podsumowanie

Tabela 21. Wyniki analizy porównawczej DAPA (+SOC) vs PLC (+SOC) dla wybranych punktów końcowych dot. skuteczności u pacjentów z populacji 1,2 i 4

Punkty końcowe	Wyniki DAPA (+SoC) vs PLC (+SoC)		
	Subpopulacja 1 (DAPA-HF)	**Subpopulacja 2 (DECLARE-TIMI 58*)**	**Subpopulacja 4 (DECLARE-TIMI 58** i DAPA-HF)**
MACE	b.d.	HR= 0,93 (95% CI: 0,84; 1,03)	eGFR 60 do <90 ml/min/1,73m²: HR=0,95 (95% CI: 0,82; 1,09) eGFR <60ml/min/1,73m² HR=0,92 (95% CI: 0,69; 1,23)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub HHF	**HR=0,75 (95% CI: 0,63; 0,90)**	**HR=0,83 (95% CI: 0,73; 0,95)**	eGFR 60 do <90 ml/min/1,73m²: **HR=0,79 (95% CI: 0,66; 0,95)** eGFR <60ml/min/1,73m²: HR=0,78 (95% CI: 0,55; 1,09) populacja ogólna DAPA-HF: **HR=0,75 (95% CI: 0,63; 0,90)**
Złożony nerkowy punkt końcowy: 40% spadek eGFR do <60 ml/min/1,73 m², ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych *(ang. composite cardiorenal outcome)*	b.d.	**HR=0,76 (95% CI: 0,67; 0,87)**	b.d.
Złożony nerkowy punkt końcowy: 40% spadek eGFR do <60 ml/min/1,73 m², ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych (ang. *composite renal-specific outcome*)	b.d.	**HR=0,53 (95% CI: 0,43; 0,66)**	eGFR 60 do <90 ml/min/1,73m²: **HR=0,54 (95% CI: 0,40; 0,73)** eGFR <60ml/min/1,73m²: HR=0,60 (95% CI: 0,35; 1,02)
Zgon niezależnie od przyczyny	**HR=0,78 (95% CI: 0,61; 0,99)**	HR=0,93 (95% CI: 0,82;1,04)	populacja ogólna DAPA-HF: **HR=0,78 (95% CI: 0,61; 0,99)**
Hospitalizacje z powodu niewydolności serca (HHF)	**HR=0,76 (95% CI: 0,61; 0,95)**	**HR=0,73 (95% CI: 0,61; 0,88)**	populacja ogólna DAPA-HF: **HR=0,76 (95% CI: 0,61; 0,95)**
Zawał mięśnia sercowego	b.d.	HR=0,89 (95% CI: 0,77; 1,01)	b.d.
Udar niedokrwienny	b.d.	HR=1,01 (95% CI: 0,84;1,21)	b.d.
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	HR=0,79 (95% CI: 0,63; 1,01)	HR=0,98 (95% CI: 0,82;1,17)	populacja ogólna DAPA-HF: HR=0,79 (95% CI: 0,63; 1,01)
Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe	b.d.	HR=0,88 (95% CI: 0,73; 1,06)	b.d.
Poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c) [%]	b.d.	**MD=0,42 (95% CI: 0,40; 0,45)**	b.d.
Masa ciała [kg]	b.d.	**MD=1,8 (95% CI: 1,7; 2,0)**	b.d.
Poziom ciśnienia skurczowego (SBP) [mmHg]	b.d.	**MD=2,7 (95% CI: 2,4; 3,0)**	b.d.
Poziom ciśnienia rozkurczowego (DBP) [mmHg]	b.d.	**MD=0,7 (95% CI: 0,6; 0,9)**	b.d.

*wyniki z publikacji głównej Wiviott 2019, jeśli wyniki nie były dostępne w publikacji głównej uzupełniająco przedstawiano wyniki z analizy post-hoc na podstawie publikacji Cahn 2020

**wyniki z publikacji Mosenzon 2019, w której przedstawiono wyniki u pacjentów z eGFR 60 do <90 ml/min/1,73m² i eGFR <60ml/min/1,73m²

Wykaz skrótów: b.d. – brak danych; CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*); DAPA – dapagliflozyna; eGFR – szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate)*; ESDR – schyłkowa niewydolność nerek (ang. *End-Stage Renal Disease*); HHF – hospitalizacja

z powodu niewydolności serca (ang. *Hospitalization for Heart* Failure); HR – współczynnik ryzyka (ang. *Hazard Ratio*); MACE – poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *Major Adverse Cardiovascular Events*); PLC –placebo; SoC – terapia standardowa (ang. *Standard of Care*)

W **subpopulacji 1.**, definiowanej jako pacjenci z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową niewydolnością serca (DAPA-HF), wykazano istotny statystycznie korzystny wpływ stosowania dapagliflozyny na redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca (złożony punkt końcowy), zgonu niezależnie od przyczyny oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca (jako osobny punkt końcowy).

Odnotowano również niższe ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (jako osobny punkt końcowy), jednak zmiana ta nie osiągnęła istotności statystycznej. Nie raportowano wyników dotyczących pozostałych analizowanych punktów końcowych dla tej subpopulacji.

Należy przy tym podkreślić, że badanie DAPA-HF obejmowało chorych z chorobą sercowo-naczyniową (bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe), niezależnie od statusu występowania cukrzycy typu 2, analiza skuteczności w podgrupie z DMT2 miała charakter eksploracyjny, dlatego przenoszenie wniosków z badania DAPA-HF na ogólną populację pacjentów z cukrzycą typu 2 jest ograniczone.

Dodatkowym ograniczeniem DAPA-HF jest to, że dapagliflozyna była oceniana jako terapia dodawana do leczenia podtrzymującego, a nie jako leczenie rozpoczynające terapię zgodnie z definicją subpopulacji 1. Komparator w badaniu DAPA-HF stanowiło placebo na tle standardowej opieki (SoC), w ramach której dopuszczalne były równoległe terapie hipoglikemizujące – w tym metformina u części chorych. Tym samym ramię kontrolne nie odzwierciedla bezpośredniego porównania *head-to-head* z metforminą i poprzez istnienie w grupie kontrolnej różnych terapii, utrudnia jednoznaczne mapowanie wyników dot. skuteczności na założony w analizie komparator.

W **subpopulacji 2.**, definiowanej jako pacjenci z cukrzycą typu 2 w większości bez rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej, ale z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka (DECLARE-TIMI 58), wykazano wpływ stosowania dapagliflozyny na istotną statystycznie redukcję zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca (złożony punkt końcowy), hospitalizacji z powodu niewydolności serca (jako osobny punkt końcowy) oraz zdarzeń z zakresu złożonych punktów nerkowych (40% spadek eGFR do <60 ml/min/1,73 m^2, ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych i/lub sercowo-naczyniowych). W przypadku pozostałych punktów końcowych (MACE, zgon niezależnie od przyczyny, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe) odnotowano również niższe ryzyko w grupie dapagliflozyny, jednak nie wykazano istotności statystycznej. W grupie tej dostępne były również wyniki dotyczące zmiany poziomu HbA1c, ciśnienia skurczowego i rozkurczowego oraz masy ciała –we wszystkich powyższych parametrach odnotowano istotną statystycznie redukcję na korzyści dapagliflozyny względem grupy kontrolnej, dodatkowo w analizie *post-hoc* wyniki te osiągnięto niezależnie od statusu stosowania metforminy przed rozpoczęciem stosowania przydzielonej w badaniu interwencji.

Pomimo że badanie DECLARE–TIMI 58 dostarcza dowodów dla subpopulacji 2. (pacjenci wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, w większości bez rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej i z czynnikami ryzyka), przedstawione wyniki pochodzą z populacji ogólnej, w której znaleźli się również pacjenci z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową. Choć stanowili oni mniejszość, ich obecność mogła wpływać na wyniki dot. skuteczności (m.in. przez większe obciążenie chorobowe). W konsekwencji wyniki te należy traktować z ostrożnością, z możliwością częściowego zaniżenia lub zawyżenia efektów w stosunku do rzeczywistego efektu w populacji bez rozpoznanej choroby-sercowo-naczyniowej. Komparator w badaniu DECLARE-TIMI 58 stanowiło placebo na tle standardowej opieki (SoC), w ramach której dopuszczalne było stosowanie różnych terapii hipoglikemizujących – w tym metforminy u części chorych. Tym samym ramię kontrolne nie odzwierciedla bezpośredniego porównania *head-to-head* z metforminą i poprzez istnienie w grupie kontrolnej różnych terapii, utrudnia jednoznaczne mapowanie wyników dot. skuteczności na założony w analizie komparator.

W **subpopulacji 4.**, definiowanej jako pacjenci z cukrzycą typu 2 i współistniejącą pogorszoną funkcją nerek <90 ml/min/1,73 m^2 (DECLARE-TIMI 58 i DAPA-HF), stosowanie dapagliflozyny wiązało się z istotną statystycznie

redukcją ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca, zgonu z jakiejkolwiek przyczyny oraz złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizację z powodu niewydolności serca. Należy przy tym podkreślić, że zgodnie z wynikami z badania DECLARE-TIMI 58, w którym wyniki przedstawiono w podziale na określone parametry nerkowe, u pacjentów z eGFR 60 do <90 ml/min/1,73m^2 odnotowano istotnie niższe ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacji spowodowanych niewydolnością serca oraz istotnie niższe ryzyko wystąpienia złożonego punktu nerkowo-sercowego. W podgrupie pacjentów z eGFR <60 ml/min/1,73m^2 stosowanie dapagliflozyny także przekładało się na nominalne redukcje ryzyka w analizowanych punktach końcowych, jednak zmiany te nie osiągnęły istotności statystycznej.

W aspekcie redukcji wystąpienia MACE wykazano nominalny spadek ryzyka związany ze stosowaniem dapagliflozyny w obydwu podgrupach eGFR, bez stwierdzonej istotności statystycznej. Z uwagi na to, że wyniki dot. skuteczności z badania DAPA-HF pochodzą z populacji ogólnej, wyniki skuteczności w populacji 4. są analogiczne jak te przedstawione dla subpopulacji 1. Należy przy tym podkreślić, że badanie DAPA-HF obejmowało chorych z pogorszoną funkcją nerek, niezależnie od statusu występowania cukrzycy typu 2, analiza skuteczności w podgrupie z DMT2 miała charakter eksploracyjny, dlatego przenoszenie wniosków z badania DAPA-HF na ogólną populację pacjentów z cukrzycą typu 2 jest ograniczone.

Komparator w badaniach DECLARE-TIMI 58 i DAPA-HF stanowiło placebo na tle standardowej opieki (SoC), w ramach której dopuszczalne było stosowanie różnych terapii hipoglikemizujących – w tym metforminy u części chorych. Tym samym ramię kontrolne w obu badaniach nie odzwierciedla bezpośredniego porównania *head-to-head* z metforminą i poprzez istnienie w grupie kontrolnej różnych terapii, utrudnia jednoznaczne mapowanie wyników dot.dkuteczności na założony w analizie komparator.

5.2 DAPA+MET vs MET+PLC

Porównanie **DAPA (+SoC) vs PLC (+SoC)** opiera się na wynikach z badania **Henry 2012** [11], które dostarcza dowodów naukowych dla następującej subpopulacji z populacji docelowej:

+ **Subpopulacja 1** – pacjenci z cukrzycą typu 2 wcześniej nieleczonych farmakologicznie (*treatment-naïve*), którzy rozpoczynają leczenie dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą lub metforminą w monoterapii.

5.2.1 Poziom hemoglobiny glikowanej

Wyniki publikacji Henry 2012 [11] wskazują na istotną statystycznie wyższą procentową redukcję poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w stosunku do wartości wyjściowej podczas stosowania schematu DAPA+MET względem stosowania schematu MET+PLC (**MD=-0,54; 95% CI: -0,75; -0,33; p<0,0001**).

Tabela 22. Zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej HbA1c [%] – zestawienie wyników z badania dla DAPA+MET vs MET+PLC

DAPA+MET (n=202) CFB (95%CI)	MET+PLC (n=203) CFB (95%CI)	MD (95%CI)	Wartość p
Baseline: 9,10 (SD=1,28) CFB= -1,98 (-2,13; -1,83)	Baseline: 9,03 (SD=1,30) CFB= -1,44 (-1,59; -1,29)	**-0,54 (-0,75; -0,33)**	**P<0,0001**

Wykaz skrótów: CFB – zmiana od poziomu wyjściowego (ang. *Change From Baseline*); CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*); DAPA – dapagliflozyna; MD – średnia różnica (ang. *Mean Difference*); MET – metformina; PLC – placebo

5.2.2 Poziom ciśnienia skurczowego (SBP)

Zgodnie z wynikami otrzymanymi w Henry 2012 [11], stosowanie schematu DAPA+MET wiązało się z wyższą redukcją poziomu SBP w stosunku do wartości wyjściowej, niż w grupie MET+PLC (CFB: -3,3 mmHg vs -1,2 mmHg), bez określenia istotności statystycznej.

Tabela 23. Zmiana poziomu ciśnienia skurczowego (SBP) [mmHg] – zestawienie wyników z badania dla DAPA+MET vs MET+PLC

DAPA+MET(n=182) (średnia±SE)	MET+PLC (n=179): (średnia±SE)	MD (95%CI)	Wartość p
Baseline: 127,6 (SD=15,6)*; CFB=-3,3±0,9	Baseline: 130,6 (SD=15,2)*, CFB=-1,2±1,0	b.d.	b.d.

*średnia w punkcie baseline±SD

Wykaz skrótów: b.d. – brak danych; CFB – zmiana od poziomu wyjściowego (ang. *Change From Baseline*); CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*); DAPA – dapagliflozyna; MD – średnia różnica (ang. *Mean Difference*); MET – metformina; PLC – placebo

5.2.3 Poziom ciśnienia rozkurczowego (DBP)

W analizie Henry 2012 [11], porównującej schemat DAPA+MET vs MET+PLC, zaobserwowano wyższą redukcję poziomu DBP w stosunku do wartości wyjściowej w grupie stosującej interwencję niż w grupie placebo (CFB=-1,8 mmHg vs 0,0 mmHg), bez określenia istotności statystycznej.

Tabela 24. Zmiana poziomu ciśnienia rozkurczowego (DBP) [mmHg] – zestawienie wyników z badania dla DAPA+MET vs MET+PLC

DAPA+MET (n=182) (średnia±SE)	MET+PLC (n=179) (średnia±SE)	MD (95%CI)	Wartość p
Baseline 79,8 (SD=8,3) * CFB=-1,8±0,6	Baseline: 80,7 (SD=8,2) * CFB=0,0±0,6	b.d.	b.d.

*średnia w punkcie baseline±SD

Wykaz skrótów: b.d. – brak danych; CFB – zmiana od poziomu wyjściowego (ang. *Change From Baseline*); CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*); DAPA – dapagliflozyna; MD – średnia różnica (ang. *Mean Difference*); MET – metformina; PLC – placebo

5.2.4 Masa ciała

W analizie Henry 2012 [11], porównującej schemat DAPA+MET vs MET+PLC, zaobserwowano wyższą redukcję średniej masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej w grupie stosującej interwencję niż w grupie placebo (CFB=-3,33 kg vs -1,36 kg). Przewaga dapagliflozyny w porównaniu do grupy kontrolnej w redukcji masy ciała była istotna statystycznie (**MD= -1,97; 95% CI: -2,64; -1,30; p<0,0001**).

Tabela 25. Zmiana masy ciała [kg] – zestawienie wyników z badania dla DAPA+MET vs MET+PLC

DAPA+MET (n=209) (CFB, 95%CI)	MET+PLC (n=208) (CFB, 95%CI)	MD (95%CI)	Wartość p
Baseline: 88,56 (SD=19,72) CFB= -3,33 (-3,80; -2,86)	Baseline: 87,24 (SD=19,42) CFB= -1,36 (-1,83; -0,89)	**-1,97 (-2,64; -1,30)**	**p <0,0001**

Wykaz skrótów: CFB – zmiana od poziomu wyjściowego (ang. *Change From Baseline*); CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*); DAPA – dapagliflozyna; MD – średnia różnica (ang. *Mean Difference*); MET – metformina; PLC – placebo

5.2.5 Podsumowanie

Tabela 26. Wyniki analizy porównawczej DAPA+MET vs MET+PLC dla wybranych punktów końcowych dot. skuteczności u pacjentów z populacji 1

Punkty końcowe	Wyniki DAPA+MET vs MET+PLC
	Subpopulacja 1
Poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c) [%]	**MD = -0,54 (95% CI: -0,75; -0,33)**
Poziom ciśnienia skurczowego (SBP) [mmHg]	CFB: DAPA: =-3,3±0,9 vs PLC: -1,2±1,0
Poziom ciśnienia rozkurczowego (DBP) [mmHg]	CFB: DAPA=-1,8±0,6 vs PLC: 0,0±0,6
Masa ciała [kg]	**MD = -1,97 (95% CI: -2,64; -1,30)**

*średnia w punkcie baseline±SD

Wykaz skrótów: CFB – zmiana od poziomu wyjściowego (ang. *Change From Baseline*); CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*); DAPA – dapagliflozyna; MD – średnia różnica (ang. *Mean Difference*); MET – metformina; PLC – placebo

W **subpopulacji 1.**, definiowanej jako pacjenci z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową niewydolnością serca (bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe), stosowanie schematu terapeutycznego DAPA+MET pozwalało na osiągnięcie istotnej statystycznie oraz klinicznie (>0,5% HbA1c[1]) wyższej redukcji poziomu hemoglobiny glikowanej, co potwierdza lepszą skuteczność DAPA+MET w kontroli glikemii niż w ramieniu MET+PLC. Analogicznie, w grupie interwencyjnej odnotowano także istotną statystycznie, wyższą redukcję masy ciała niż w grupie kontrolnej, jednak nie były to zmiany istotne klinicznie (definiowane jako redukcja o 5% masy wyjściowej[2]). Ocena parametrów związanych z ciśnieniem skurczowym oraz rozkurczowym potwierdziła zastosowanie dapagliflozyny w redukcji ich poziomu, jednak nie uzyskano istotności klinicznej zmian[3]. Głównym ograniczeniem badania Henry 2012 jest brak danych o twardych wynikach sercowo-naczyniowych czy nerkowych. Z uwagi na krótki czas obserwacji w badaniu (24 tygodnie), uzyskane wyniki dot. skuteczności metabolicznej nie przedstawiają pełnych, długoterminowych zmian HbA1c oraz nie wychwytują stabilizacji utraty masy ciała oraz późniejszych korzyści sercowo-nerkowych. Należy przy tym podkreślić, że badanie Henry 2012 obejmowało pacjentów z niekontrolowaną cukrzyca typu 2 rozpoczynających leczenie dapagliflozyną z szerokimi kryteriami wyłączeń (m.in. choroby nerek/wątroby, niedawne zdarzenia sercowo-naczyniowe), co powoduje, że uogólnienie wyników na populację 1. z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym jest ograniczone.

[1] Lenters-Westra E, Schindhelm RK, Bilo HJ, Groenier KH, Slingerland RJ. Differences in interpretation of haemoglobin A1c values among diabetes care professionals. *Neth J Med*. 2014;72(9):462-466

[2] Horn DB, Almandoz JP, Look M. What is clinically relevant weight loss for your patients and how can it be achieved? A narrative review. *Postgrad Med*. 2022;134(4):359-375. doi:10.1080/00325481.2022.2051366

[3] Rahimi K, Emdin CA, MacMahon S, et al. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet*. 2021;397(10285):1625-1636.

5.3 DAPA+MET vs SU+MET

Porównanie **DAPA+MET vs SU+MET** opiera się na wynikach z badania **Nauck 2011** [12] wraz z analizami z przedłużenia badania na podstawie publikacji **Nauck 2014** [13]; **Del Prato 2015** [14], które dostarczają dowodów naukowych dla następującej subpopulacji z populacji docelowej:

+ **Subpopulacja 3** – pacjenci z cukrzycą typu 2 niewystarczająco kontrolowaną za pomocą metforminy, którzy w kolejnej linii leczenia otrzymują dapagliflozynę lub pochodne sulfonylomocznika dodane do metforminy.

5.3.1 Poziom hemoglobiny glikowanej

Poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c, [%]) stanowił punkt końcowy w 3 analizowanych publikacjach. Istotną statystycznie wyższą redukcję poziomu HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej w grupie DAPA+MET vs SU+MET odnotowano dopiero w 104 tygodniu badania (**MD=-0,18; 95%CI: -0,33; -0,03; p=0,0211**) oraz po 208 tygodniach obserwacji (**MD=-0,30, 95%CI: -0,51; -0,09**). Nie odnotowano różnic między grupami w tygodniu 52.

Tabela 27. Zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej HbA1c [%] – zestawienie wyników z badania dla DAPA+MET vs SU+MET

Badanie	DAPA+MET (n=400) CFB (95%CI)	SU+MET (n=401) CFB (95%CI)	MD (95%CI)	Wartość p
Nauck 2011 (52 tydz.) [12]	Baseline: 7,69	Baseline:7,74	-	-
	CFB=-0,52 (-0,60; 0,44)	CFB=-0,52 (-0,60; 0,44)	0,00 (-0,11; 0,11)	b.d.
Nauck 2014 (104 tydz.) [13]	CFB = -0,32 (0,42; -0,21)	CFB = -0,14 (-0,25; -0,03)	**-0,18 (-0,33; -0,03)**	**p=0,0211**
Del Prato 2015 (208 tydz.) [14]	CFB = -0,10 (-0,25; 0,05)	CFB = 0,20 (0,05; 0,36)	**-0,30 (-0,51; -0,09)**	b.d.

Wykaz skrótów: b.d. – brak danych; CFB – zmiana od poziomu wyjściowego (ang. *Change From Baseline*); CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*); DAPA –dapagliflozyna; HbA1c – hemoglobina glikowana; MET –metformina; SU – pochodne sulfonylomocznika

5.3.2 Poziom ciśnienia skurczowego (SBP)

Stosowanie schematu DAPA+MET wiązało się z istotnie wyższą redukcją poziomu SBP w stosunku do wartości wyjściowej niż w ramieniu SU+MET, niezależnie od okresu obserwacji. Dla 52 tygodni obserwacji średnia zmiana od poziomu wyjściowego wynosiła -4,3 mmHg w ramieniu DAPA+MET vs 0 mmHg w ramieniu SU+MET (**MD = -5,0; 95% CI: -6,7; -3,4**), w 104 tygodniu odnotowano spadek wartości w ramieniu interwencyjnym oraz wzrost ciśnienia skurczowego w ramieniu stosującym komparator (odpowiednio CFB=-2,7, vs 1,2; **MD= -3,9, 95%CI: -6,1; -1,7**). W 4 letnim okresie obserwacji średnia różnica pomiędzy badanymi ramionami wynosiła **-3,67mmHG** (**95%CI: -5,92; -1,41**), z wyższą redukcją odnotowaną dla DAPA+MET (-3,69 vs -0,02).

Tabela 28. Zmiana poziomu ciśnienia skurczowego (SBP) [mmHg] – zestawienie wyników z badania dla DAPA+MET vs SU+MET

Badanie	DAPA+MET (n=400) CFB (95%CI)	SU+MET (n=401) CFB (95%CI)	MD (95%CI)	Wartość p
Nauck 2011 (52 tydz.) [12]	Baseline: 132,8	Baseline: 133,8	-	-
	CFB= -4,3	CFB = 0,7	**-5,0 (-6,7; -3,4)**	b.d.
Nauck 2014 (104 tydz.) [13]	CFB = -2,7 (-4,2; -1,2)	CFB = 1,2 (-0,4; 2,8)	**-3,9 (-6,1; -1,7)**	b.d.
Del Prato 2015 (208 tydz.) [14]	CFB = -3,69 (-5,24; -2,14)	CFB = -0,02 (-1,66; 1,61)	**-3,67 (-5,92; -1,41)**	b.d.

Poziom ciśnienia skurczowego (SBP) - zestawienie wyników badań

Przedstawione wyniki dla poszczególnych okresów obserwacji pochodzą z publikacji skupiających się na ocenie skuteczności w danym okresie obserwacji. Zauważalne są odmienne wyniki m.in. przedstawiane w badaniu Nauck 2014 dla okresu obserwacji 52 tyg. lub w badaniu Del Prato 2015 dla okresu obserwacji 104 tyg.

5.3.3 Poziom ciśnienia rozkurczowego (DBP)

Zmianę poziomu ciśnienia rozkurczowego oceniano jedynie w analizie głównej Nauck 2011 [12]. Stosowanie schematu DAPA+MET w porównaniu do SU+MET wiązało się z istotną statystycznie wyższą redukcją poziomu DBP względem poziomu wyjściowego o 1,2 mmHg (DAPA CFB=-1,6; PLC CFB=-0,4; **MD=-1,2; 95% CI:-2,3; -0,2**) w okresie 52 tygodni.

Tabela 29. Zmiana poziomu ciśnienia rozkurczowego (DBP) [mmHg] – zestawienie wyników z badania dla DAPA+MET vs SU+MET

Badanie	DAPA+MET (n=400) (CFB)	SU+MET (n=401) (CFB)	MD (95%CI)	Wartość p
Nauck 2011 (52 tydz.) [12]	Baseline: 80,6	Baseline: 80,6	-	-
	CFB: -1,6	CFB=-0,4	**MD=--1,2 (-2,3; -0,2)**	b.d.

Wykaz skrótów: b.d. – brak danych; CFB – zmiana od poziomu wyjściowego (ang. *Change From Baseline*); DAPA –dapagliflozyna; MET –metformina; SU – pochodne sulfonylomocznika

5.3.4 Masa ciała

Zmiana średniej masy ciała oceniana była w 3 publikacjach włączonych do badania: Nauck 2011 (52 tyg.) [12], Nauck 2014 (104 tyg.) [13], Del Prato 2015 (208 tyg.) [14]. Stosowanie dapagliflozyny wiązało się z istotną statystycznie różnicą w redukcji masy ciała względem grupy kontrolnej. W ramieniu DAPA+MET redukcja masy ciała wynosiła -3,22 kg, natomiast w ramieniu SU+MET odnotowano wzrost masy ciała średnio o 1,44 kg w stosunku do wartości wyjściowej (**MD= -4,65; 95% CI: -5,14; -4,17, p<0,0001**). Tendencja do redukcji masy ciała w ramieniu DAPA+MET oraz jej wzrostu w ramieniu SU+MET utrzymywała się dla pomiarów w 104. oraz 208. tygodniu badania.

Tabela 30. Zmiana masy ciała [kg] – zestawienie wyników z badania dla DAPA+MET vs SU+MET

Badanie	DAPA+MET (n=400) (CFB, 95%CI)	SU+MET (n=401) (CFB, 95%CI)	MD (95%CI)	Wartość p
Nauck 2011 (52 tydz.) [12]	Baseline: 88,4	Baseline: 87,6	-	-
	CFB = -3,22 (-3,56; -2,87)	CFB = 1,44 (1,09; 1,78)	**4,65 (-5,14; -4,17)**	**<0,0001**
Nauck 2014 (104 tydz.) [13]	CFB = -3,7 (-4,2; -3,2)	CFB = 1,4 (0,9; 1,8)	**-5,1 (-5,7; -4,4)**	b.d.
Del Prato 2015 (208 tydz.) [14]	CFB = -3,65 (-4,30; -3,01)	CFB = 0,73 (0,06; 1,40)	**-4,38 (-5,31;-3,46)**	b.d.

Wykaz skrótów: b.d. – brak danych; CFB – zmiana od poziomu wyjściowego (ang. *Change From Baseline*); CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*); DAPA –dapagliflozyna; MD – średnia różnica (ang. *Mean Difference*); MET – metformina; SU – pochodne sulfonylomocznika

5.3.5 Podsumowanie

Tabela 31. Wyniki analizy porównawczej DAPA+MET vs SU+MET dla wybranych punktów końcowych dot. skuteczności u pacjentów z subpopulacji 3

Punkty końcowe	Wyniki DAPA+MET vs SU+MET		
	Subpopulacja 3		
	52 tydz.	104 tydz.	208 tydz.
Poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c) [%]	MD=0,00 (95% CI: -0,11; 0,11)	**MD = -0,18 (95% CI: -0,33; -0,03)**	**MD: -0,30 (95% CI: -0,51; -0,09)**
Poziom ciśnienia skurczowego (SBP) [mmHg]	**MD=-5,0 (95% CI: -6,7; -3,4)**	**MD=-3,9 (95% CI: -6,1; -1,7)**	**MD=-3,67 (95% CI: -5,92; -1,41)**
Poziom ciśnienia rozkurczowego (DBP) [mmHg]	**MD=-1,2 (95% CI: -2,3; -0,2)**	b.d.	b.d.
Masa ciała [kg]	**MD=-4,65 (95% CI: -5,14; -4,17)**	**MD=-5,1 (95% CI: -5,7; -4,4)**	**MD=-4,38 (95% CI: -5,31; -3,46)**

Wykaz skrótów: b.d. – brak danych; CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*); DAPA – dapagliflozyna; MD – średnia różnica (ang. *Mean Difference*); MET – metformina; SU – pochodne sulfonylomocznika

Wyniki analizy porównawczej dapagliflozyny i sulfonylomocznika dla **subpopulacji 3.** (pacjenci z cukrzycą typu 2 z chorobą niewystarczająco kontrolowaną za pomocą metforminy, którzy w kolejnej linii leczenia otrzymują dapagliflozynę lub sulfonylomocznik dodane do metforminy) wskazują, że stosowanie schematu DAPA+MET wiązało się z bardziej korzystnym profilem metabolicznym i hemodynamicznym w porównaniu ze schematem SU+MET. U pacjentów przyjmujących DAPA+MET obserwowano istotną statystycznie oraz klinicznie redukcję masy ciała (definiowane jako redukcja o 5% masy wyjściowej[4]), a także ciśnienia skurczowego i rozkurczowego[5] (również w długim, 4-letnim okresie obserwacji). Dodatkowo, leczenie DAPA+MET prowadziło do istotnego statystycznie obniżenia poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c), obserwowanego w 104. i 208 tyg. badania – zmiany nie były istotne klinicznie (>0,5% HbA1c[6]). Zaobserwowane różnice sugerują przewagę dapagliflozyny nad sulfonylomocznikiem w zakresie skuteczności metabolicznej oraz wpływu na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. Głównym ograniczeniem badania Nauck 2011 wraz z analizami z przedłużenia badania jest brak danych o twardych wynikach sercowo-naczyniowych czy nerkowych. Dodatkowo, analizy w okresach przedłużonych miały charakter eksploracyjny, a dane pochodziły głównie od pacjentów, którzy dobrze tolerowali terapię i pozostali w badaniu. Istnieje więc ryzyko, że wykazane długoterminowe różnice w HbA1c, masie ciała i ciśnieniu tętniczym mogą wyglądać stabilniej lub korzystniej, niż wystąpiłyby w pełnej, nieselekcjonowanej populacji (tzn. zawyżenie efektów w stosunku do rzeczywistego efektu w populacji ogólnej).

[4] Horn DB, Almandoz JP, Look M. What is clinically relevant weight loss for your patients and how can it be achieved? A narrative review. *Postgrad Med*. 2022;134(4):359-375. doi:10.1080/00325481.2022.2051366

[5] Rahimi K, Emdin CA, MacMahon S, et al. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. Lancet. 2021;397(10285):1625-1636.

[6] Lenters-Westra E, Schindhelm RK, Bilo HJ, Groenier KH, Slingerland RJ. Differences in interpretation of haemoglobin A1c values among diabetes care professionals. *Neth J Med*. 2014;72(9):462-466

6. Wyniki – ocena bezpieczeństwa na podstawie randomizowanych badań klinicznych

Poniżej przedstawiono w formie tabelarycznej zestawienie wyników z randomizowanych badań klinicznych dla każdego ze zdefiniowanych punktów końcowych dot. bezpieczeństwa, w podziale na poszczególne porównania, tj. DAPA (+SoC) vs PLC (+SoC), DAPA+MET vs MET+PLC, DAPA+MET vs SU+MET oraz z wyszczególnieniem populacji, której dotyczą dane wyniki.

6.1 DAPA (+SoC) vs PLC (+SoC)

Porównanie **DAPA (+SOC) vs PLC (+SOC)** opiera się na wynikach z badania **DECLARE-TIMI 58** (publikacje Wiviott 2019 [7] oraz **DAPA-HF** (publikacja Petrie 2020 [10]), które dostarczają dowodów naukowych dla następujących subpopulacji z populacji docelowej:

- **Subpopulacja 1** – pacjenci z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową niewydolnością serca (DAPA-HF).
- **Subpopulacja 2** – pacjenci z cukrzycą typu 2 w większości bez rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej, ale z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka (DECLARE-TIMI 58),
- **Subpopulacja 4** – pacjenci z cukrzycą typu 2 i współistniejącą pogorszoną funkcją nerek <90 ml/min/1,73 m² (DECLARE-TIMI 58 i DAPA-HF).

W badaniu DECLARE-TIMI 58 odnotowano łącznie 6025 poważnych zdarzeń niepożądanych: 2925 (34,1%) w ramieniu stosującym dapagliflozynę oraz 3100 (36,2%) w grupie placebo. Stosowanie dapagliflozyny wiązało się z istotnym statystycznie, 9% niższym ryzykiem wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych (**HR=0,91; 95% CI: 0,87; 0,96; p<0,001**) niż w ramieniu placebo oraz 15% wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do dyskontynuacji uczestnictwa w badaniu (**HR=1,15; 95% CI: 1,03; 1,28; p=0,01**). W grupie dapagliflozyny istotnie statystycznie mniej pacjentów miało ciężką hipoglikemię, ostrą niewydolność nerek lub nowotwór pęcherza moczowego w porównaniu do grupy placebo. Zdarzenia niepożądane takie jak cukrzycowa kwasica ketonowa i infekcje narządów płciowych istotnie statystycznie częściej występowały w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych ich częstość występowania była zbliżona między grupami [7].

Szczegółowe wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa z badania DECLARE-TIMI 58 [7] przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Ocena bezpieczeństwa w badaniu DECLARE-TIMI 58 (Wiviott 2019) – zestawienie wyników z badań dla DAPA (+SoC) vs PLC (SoC)

Kategorie AEs	DAPA (+SoC) (n=8574), n (%)	PLC (+SoC) (n=8569), n (%)	Hazard Ratio (95% CI)	p
SAEs	2925 (34,1)	3100 (36,2)	**0,91 (0,87; 0,96)**	**<0,001**
AEs prowadzące do dyskontynuacji uczestnictwa w badaniu	693 (8,1)	592 (6,9)	**1,15 (1,03; 1,28)**	**0,01**
Poszczególne AEs				
Ciężka hipoglikemia	58 (0,7)	83 (1,0)	**0,68 (0,49; 0,95)**	**0,02**
Cukrzycowa kwasica ketonowa	27 (0,3)	12 (0,1)	**2,18 (1,10; 4,30)**	**0,02**
Amputacja	123 (1,4)	113 (1,3)	1,09 (0,84; 1,40)	0,53
Złamanie	457 (5,3)	440 (5,1)	1,04 (0,91; 1,18)	0,59
Objawy hipowolemii	213 (2,5)	207 (2,4)	1,00 (0,83; 1,21)	0,99
Ostre uszkodzenie nerki	125 (1,5)	175 (2,0)	**0,69 (0,55; 0,87)**	**0,002**
Infekcje narządów płciowych	76 (0,9)	9 (0,1)	**8,36 (4,19; 16,68)**	**<0,001**

Kategorie AEs	DAPA (+SoC) (n=8574), n (%)	PLC (+SoC) (n=8569), n (%)	Hazard Ratio (95% CI)	p
Infekcje układu moczowego	127 (1,5)	133 (1,6)	0,93 (0,73; 1,18)	0,54
Nowotwór	481 (5,6) 486 (	486 (5,7)	0,99 (0,87; 1,12)	0,83
Nowotwór pęcherza	26 (0,3)	45 (0,5)	**0,57 (0,35; 0,93)**	**0,02**
Nowotwór piersi	36 (0,4)	35 (0,4)	1,02 (0,64; 1,63)	0,92
Nadwrażliwość	32 (0,4)	36 (0,4)	0,87 (0,54; 1,40)	0,57
Zdarzenie wątrobowe	82 (1,0)	87 (1,0)	0,92 (0,68; 1,25)	0,60
SAEs występujące z częstością > 1,0%*				
Niestabilna dławica piersiowa	243 (2,8)	238 (2,8)	b.d.	b.d.
Ostry zawał mięśnia sercowego	228 (2,7)	195 (2,3)	b.d.	b.d.
Zapalenie płuc	138 (1,6)	146 (1,7)	b.d.	b.d.
Niewydolność serca	120 (1,4)	165 (1,9)	b.d.	b.d.
Zastoinowa niewydolność serca	89 (1,0)	122 (1,4)	b.d.	b.d.
Migotanie przedsionków	94 (1,1)	121 (1,4)	b.d.	b.d.
Choroba wieńcowa	94 (1,1)	69 (0,8)	b.d.	b.d.
Choroba zwyrodnieniowa stawów	91 (1,1)	76 (0,9)	b.d.	b.d.
Zawał serca	84 (1,0)	96 (1,1)	b.d.	b.d.
Ciężkie uszkodzenie nerek	67 (0,8)	101 (1,2)	b.d.	b.d.

*Wymieniono AE o częstotliwości występowania > 1,0% w obu grupach terapeutycznych. Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia w więcej niż jednej kategorii, są liczeni w każdej kategorii. Pacjenci, u których wystąpiło wiele zdarzeń w tej samej kategorii, są liczeni tylko raz w tej kategorii. Zbiór danych obejmuje poważne zdarzenia niepożądane, które wystąpiły po podaniu pierwszej dawki badanego leku do 30 dni po podaniu ostatniej dawki badanego leku lub do wizyty końcowej, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. Poważne zdarzenia niepożądane zakodowano przy użyciu słownika Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) w wersji 21.0.

W analizie eksploracyjnej dla populacji diabetologicznej z badania DAPA HF odnotowano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych (włączając zgony) w grupie stosującej dapagliflozynę, gdzie ryzyko było o 23% niższe (**OR=0,77; 95% CI: 0,65; 0,91**) w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie wykazano istotności statystycznej w zakresie pozostałych kategorii zdarzeń niepożądanych między dapagliflozyną a placebo, tj. dyskontynuacja stosowania leczenia z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego (OR=0,74; 95% CI: 0,49; 1,11) oraz wystąpienie poszczególnych zdarzeń niepożądanych [10].

Szczegółowe wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa z badania DAPA-HF przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Ocena bezpieczeństwa (analiza dla podgrupy z cukrzycą typu 2) w badaniu DAPA HF (Petrie 2020) – zestawienie wyników z badań dla DAPA (+SoC) vs PLC (SoC)

Kategorie AEs	DAPA (+SoC) (n=1073)[a], n (%)	PLC (+SoC) (n=1063)[a], n (%)	OR (95%CI)[b]	p
SAEs (włączając zgon)	447 (41,7)	513 (48,3)	0,77 (0,65;0,91)	b.d.
Dyskontynuacja stosowania badanego leku z powodu wystąpienia AEs	43 (4,0)	57 (5,4)	0,74 (0,49;1,11)	b.d.
Objawy hipowolemii	84 (7,8)	83 (7,8)	1,00 (0,73; 1,38)	b.d.
AEs związane z nerkami	91 (8,5)	92 (8,7)	0,98 (0,72; 1,32)	b.d.
Złamania	22 (2,1)	25 (2,4)	0,87 (0,49; 1,55)	b.d.
Amputacje	12 (1,1)	9 (0,8)	1,32 (0,56; 3,16)	b.d.
Ciężka hipoglikemia[c]	4 (0,4)	4 (0,4)	0,99 (0,25; 3,97)	b.d.
Cukrzycowa kwasica ketonowa	3 (0,3)	0	b.d.	b.d.

[a]dane przedstawiono dla podgrupy z cukrzycą typu 2 (w publikacji dostępna jest analiza dla grupy cukrzyca typu 2 vs brak cukrzycy)

[b]iloraz szans uzyskano na podstawie regresji logistycznej, a współczynnik szans mniejszy niż 1 przemawia na korzyść dapagliflozyny.

[c]Ciężką hipoglikemię zdefiniowano jako hipoglikemię wymagającą pomocy innej osoby w celu aktywnego podania węglowodanów,glukagonu lub podjęcia innych działań korygujących.

PODSUMOWANIE

Tabela 34. Wyniki analizy porównawczej DAPA (+SOC) vs PLC (+SOC) dla wybranych punktów końcowych dot. bezpieczeństwa u pacjentów z populacji 1,2 i 4

Punkty końcowe	Wyniki DAPA (+SOC) vs PLC (+SOC)		
	Subpopulacja 1. (DAPA-HF)	**Subpopulacja 2. (DECLARE-TIMI 58)**	**Subpopulacja 4. (DECLARE-TIMI 58 oraz DAPA-HF)**
SAEs	**OR=0,77 (95% CI: 0,65; 0,91)**	**HR=0,91 (95% CI: 0,87; 0,96)**	Populacja ogólna DECLARE-TIMI 58: **HR=0,91 (95% CI: 0,87; 0,96)** Populacja ogólna DAPA-HF: **OR=0,77 (95% CI: 0,65; 0,91)**
AEs prowadzące do dyskontynuacji uczestnictwa w badaniu	OR=0,74 (95% CI: 0,49; 1,11)	**HR=1,15 (95% CI: 1,03; 1,28)**	Populacja ogólna DECLARE-TIMI 58: **HR=1,15 (95% CI: 1,03; 1,28)** Populacja ogólna DAPA-HF: OR=0,74 (95% CI: 0,49; 1,11)
Poszczególne AEs			
Ciężka hipoglikemia	OR=0,99 (95% CI: 0,25; 3,97)	**HR=0,68 (95% CI: 0,49; 0,95)**	Populacja ogólna DECLARE-TIMI 58: **HR=0,68 95% CI: (0,49; 0,95)** Populacja ogólna DAPA-HF: OR=0,99 (95% CI: 0,25; 3,97)
Cukrzycowa kwasica ketonowa	b.d.*	**HR=2,18 (95% CI: 1,10; 4,30)**	Populacja ogólna DECLARE-TIMI 58: **HR=2,18 (95% CI: 1,10; 4,30)**
Amputacja	OR=1,32 (95% CI: 0,56; 3,16)	HR=1,09 (95% CI: 0,84; 1,40)	Populacja ogólna DECLARE-TIMI 58: HR=1,09 (95% CI: 0,84; 1,40) Populacja ogólna DAPA-HF: OR=1,32 (95% CI: 0,56; 3,16)
Złamanie	OR=0,87 (95% CI: 0,49; 1,55)	HR=1,04 (95% CI: 0,91; 1,18)	Populacja ogólna DECLARE-TIMI 58: HR=1,04 (95% CI: 0,91; 1,18) Populacja ogólna DAPA-HF: OR=0,87 (95% CI: 0,49; 1,55)
Objawy hipowolemii	OR=1,00 (95% CI: 0,73; 1,38)	HR=1,00 (95% CI: 0,83; 1,21)	Populacja ogólna DECLARE-TIMI 58: HR=1,00 (95% CI: 0,83; 1,21) Populacja ogólna DAPA-HF: OR=1,00 (95% CI: 0,73; 1,38)
Ostre uszkodzenie nerki/ AEs związane z nerkami	OR=0,98 (95% CI: 0,72; 1,32)	**HR=0,69 (95% CI: 0,55; 0,87)**	Populacja ogólna DECLARE-TIMI 58: **HR=0,69 (95% CI: 0,55; 0,87)** Populacja ogólna DAPA-HF: OR=0,98 (95% CI: 0,72; 1,32)
Infekcje narządów płciowych	b.d.	**HR=8,36 (95% CI: 4,19; 16,68)**	Populacja ogólna DECLARE-TIMI 58: **HR=8,36 (95% CI: 4,19; 16,68)**
Infekcje układu moczowego	b.d.	HR=0,93 (95% CI: 0,73; 1,18)	Populacja ogólna DECLARE-TIMI 58: HR=0,93 (95% CI: 0,73; 1,18)
Nowotwór	b.d.	HR=0,99 (95% CI: 0,87; 1,12)	Populacja ogólna DECLARE-TIMI 58: HR=0,99 (95% CI: 0,87; 1,12)
Nowotwór pęcherza	b.d.	**HR=0,57 (95% CI: 0,35; 0,93)**	Populacja ogólna DECLARE-TIMI 58:

			HR=0,57 (95% CI: 0,35; 0,93)
Nowotwór piersi	b.d.	HR=1,02 (95% CI: 0,64; 1,63)	Populacja ogólna DECLARE-TIMI 58: HR=1,02 (95% CI: 0,64; 1,63)
Nadwrażliwość	b.d.	HR=0,87 (95% CI: 0,54; 1,40)	Populacja ogólna DECLARE-TIMI 58: HR=0,87 (95% CI: 0,54; 1,40)
Zdarzenie wątrobowe	b.d.	HR=0,92 (95% CI: 0,68; 1,25)	Populacja ogólna DECLARE-TIMI 58: HR=0,92 (95% CI: 0,68; 1,25)

*z uwagi na brak przypadków cukrzycowej kwasicy ketonowej w grupie kontrolnej

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa z badania obejmującego leczeniem **subpopulację 1**. wskazywały, że DAPA (+SOC) istotnie zmniejszała ryzyko SAEs w porównaniu do grupy PLC (+SOC). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w przerwaniach leczenia z powodu AEs ani w poszczególnych kategoriach zdarzeń niepożądanych (ciężka hipoglikemia, amputacje, złamania, objawy hipowolemii, AEs nerkowe) – brak dowodów na efekt leczenia względem kontroli. Wyniki dotyczące występowania infekcji układu moczowo-płciowego, nowotworów czy zdarzeń wątrobowych nie były rutynowo zbierane, co zawęża pełny obraz bezpieczeństwa w tej populacji. Należy przy tym podkreślić, że badanie DAPA-HF obejmowało chorych z chorobą sercowo-naczyniową (bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe), niezależnie od statusu występowania cukrzycy typu 2, analiza bezpieczeństwa w podgrupie z DMT2 miała charakter eksploracyjny, dlatego przenoszenie wniosków z badania DAPA-HF na ogólną populację pacjentów z cukrzycą typu 2 jest ograniczone. Dodatkowym ograniczeniem DAPA-HF jest to, że dapagliflozyna była oceniana jako terapia dodawana do leczenia podtrzymującego, a nie jako leczenie rozpoczynające terapię zgodnie z definicja subpopulacji 1. Komparator w badaniu DAPA-HF stanowiło placebo na tle standardowej opieki (SoC), w ramach której dopuszczalne były równoległe terapie hipoglikemizujące – w tym metformina u części chorych. Tym samym ramię kontrolne nie odzwierciedla bezpośredniego porównania *head-to-head* z metforminą i poprzez istnienie w grupie kontrolnej różnych terapii, utrudnia jednoznaczne mapowanie wyników dot. bezpieczeństwa na założony w analizie komparator.

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa z badania obejmującego leczeniem **subpopulację 2**. wskazywały, że DAPA (+SOC) istotnie zmniejszała SAEs, ale częściej prowadziła do dyskontynuacji z powodu AEs w porównaniu do grupy PLC (+SOC). Analizując poszczególne AEs, DAPA (+SOC) istotnie zmniejszała ciężką hipoglikemię, nowotwór pęcherza i ostre uszkodzenie nerek/AE nerkowe, natomiast istotnie zwiększała ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej i infekcji narządów płciowych w porównaniu do grupy PLC (+SOC). W przypadku pozostałych AEs (amputacje, złamania, objawy hipowolemii, infekcje układu moczowego, nadwrażliwość, zdarzenia wątrobowe, nowotwory ogółem, nowotwór piersi) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między interwencją a kontrolą. Pomimo że badanie DECLARE–TIMI 58 dostarcza dowodów dla subpopulacji 2 (pacjenci wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, w większości bez rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej i z czynnikami ryzyka), przedstawione wyniki bezpieczeństwa pochodzą z populacji ogólnej, w której znaleźli się również pacjenci z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową. Choć stanowili oni mniejszość, ich obecność mogła wpływać na wyniki dot. bezpieczeństwa (m.in. przez większe obciążenie chorobowe). W konsekwencji wyniki te należy traktować z ostrożnością, z możliwością częściowego zaniżenia lub zawyżenia efektów w stosunku do rzeczywistego efektu w populacji bez rozpoznanej choroby-sercowo-naczyniowej. Komparator w badaniu DECLARE-TIMI 58 stanowiło placebo na tle standardowej opieki (SoC), w ramach której dopuszczalne było stosowanie różnych terapii hipoglikemizujących – w tym metforminy u części chorych. Tym samym ramię kontrolne nie odzwierciedla bezpośredniego porównania *head-to-head* z metforminą i poprzez istnienie w grupie kontrolnej różnych terapii, utrudnia jednoznaczne mapowanie wyników dot. bezpieczeństwa na założony w analizie komparator.

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa z badań obejmujących leczeniem **subpopulację 4.** dotyczą:

- w przypadku badania DECLARE-TIMI 58 – populacji ogólnej, w której część pacjentów posiadała wyjściowo dobrą funkcją nerek bez wyodrębnienia danych dla pacjentów z eGFR <90 ml/min/1,73 m², dlatego wyniki z tego badania należy interpretować z ostrożnością w populacji 4.
- w przypadku badania DAPA-HF – populacji ogólnej, w której pacjenci mieli eGFR <90 ml/min/1,73 m².

Z uwagi na to, że wyniki dot. bezpieczeństwa z obu badań pochodzą z populacji ogólnych, wyniki bezpieczeństwa w populacji 4. są analogiczne jak te przedstawione dla subpopulacji 1. oraz 2. Analizując dostępne wyniki, w dwóch badaniach wykazano, że DAPA (+SOC) powoduje istotnie mniej SAEs. Dyskontynuacja z powodu AE, zgodnie z danymi z badania DECLARE-TIMI 58, była istotnie częstsza w grupie DAPA (+SOC) niż w grupie PLC (+SOC), czego nie udowodniono w badaniu DAPA-HF. W poszczególnych AE obserwowano istotnie mniej ciężkiej hipoglikemii, raka pęcherza i AEs nerkowych/AKI w grupie DAPA (+SOC) niż w grupie PLC (+SOC). Z drugiej strony, cukrzycowa kwasica ketonowa i zakażenia narządów płciowych występowały istotnie częściej w grupie DAPA (+SOC) niż w grupie PLC (+SOC). Należy przy tym podkreślić, że przedstawione powyżej istotne statystycznie różnice w ramach poszczególnych AE wykazano tylko w badaniu DECLARE-TIMI 58, w przypadku badania DAPA-HF nie wykazano istotnych statystycznie różnic, bądź powyższe AE nie były przedmiotem oceny. W przypadku pozostałych AEs (amputacje, złamania, objawy hipowolemii, infekcje układu moczowego, nadwrażliwość, zdarzenia wątrobowe, nowotwory ogółem, nowotwór piersi) – brak dowodów na efekt leczenia względem kontroli. Należy przy tym podkreślić, że badanie DAPA-HF obejmowało chorych z pogorszoną funkcją nerek, niezależnie od statusu występowania cukrzycy typu 2, analiza bezpieczeństwa w podgrupie z DMT2 miała charakter eksploracyjny, dlatego przenoszenie wniosków z badania DAPA-HF na ogólną populację pacjentów z cukrzycą typu 2 jest ograniczone. Komparator w badaniach DECLARE-TIMI 58 i DAPA-HF stanowiło placebo na tle standardowej opieki (SoC), w ramach której dopuszczalne było stosowanie różnych terapii hipoglikemizujących – w tym metforminy u części chorych. Tym samym ramię kontrolne w obu badaniach nie odzwierciedla bezpośredniego porównania *head-to-head* z metforminą i poprzez istnienie w grupie kontrolnej różnych terapii, utrudnia jednoznaczne mapowanie wyników dot. bezpieczeństwa na założony w analizie komparator.

6.2 DAPA+MET vs MET+PLC

Porównanie **DAPA+MET vs MET+PLC** opiera się na wynikach z badania **Henry 2012** [11], które dostarcza dowodów naukowych dla następującej subpopulacji z populacji docelowej:

+ **Subpopulacja 1** – pacjenci z cukrzycą typu 2 wcześniej nieleczonych farmakologicznie (treatment-naïve), którzy rozpoczynają leczenie dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą lub metforminą w monoterapi.

W badaniu Henry 2012 zestawiono wyniki dotyczące różnych kategorii zdarzeń niepożądanych, jednak brak jest informacji o zastosowaniu testów statystycznych w celu porównania częstości zdarzeń pomiędzy grupami badanymi. Dane mają charakter opisowy (liczba przypadków i procent w grupie). W badaniu oceniającym dapagliflozyne w dawce 10 mg w ramieniu DAPA+MET odnotowano wyższy odsetek pacjentów, u których odnotowano ≥1 zdarzenie niepożądane (59,7%) niż w ramieniu MET+PLC (56,7%) oraz wyższy odsetek ≥1 zdarzenia niepożądanego związanego z interwencją (DAPA+MET: 16,1% vs MET+PLC: 15,4%). W przypadku występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do dyskontynuacji leczenia, częściej obserwowano je w ramieniu kontrolnym (3,8%) vs 1,9% w ramieniu DAPA+MET. W badaniu zgłoszono niewiele poważnych zdarzeń niepożądanych, z większą częstością ich występowania w grupie kontrolnej – MET+PLC 1,9% vs 1,4% w DAPA+MET. Zgony również były rzadkie, wystąpił 1 zgon w grupie kontrolnej i 0 przypadków zgonu w grupie badanej [11].

Wśród zdarzeń niepożądanych występujących z częstością ≥5%, wyższe odsetki w ramieniu stosującym dapagliflozynę niż w grupie kontrolnej stanowiły zgłoszenia dotyczące nudności, infekcji dróg moczowych, dyslipidemii oraz grzybicy sromu i pochwy. W grupie kontrolnej zgłoszenia częstsze niż w grupie interwencyjnej dotyczyły biegunki oraz infekcji górnych dróg oddechowych [11].

Analizując zdarzenia niepożądane z kategorii szczególnego zainteresowania klinicznego, w ramieniu stosującym schemat z DAPA częściej obserwowano wystąpienie: hipoglikemii (DAPA+MET: 3,3% vs MET+PLC: 2,9%), zdarzeń wskazujących na infekcję dróg moczowych (DAPA+MET: 7,6% vs MET+PLC: 4,3%) oraz objawów sugerujących zapalenie sromu i pochwy, zapalenia żołędzi prącia oraz powiązanych infekcji narządów płciowych (DAPA+MET: 8,5% vs MET+PLC: 2,4%). Zdarzenia niepożądane związane z układem moczowo-płciowym występowały częściej u kobiet. W żadnej z grup nie odnotowano przypadków niedociśnienia lub omdlenia. [11].

Szczegółowe zestawienie oceny bezpieczeństwa z badania Henry 2012 zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Ocena bezpieczeństwa w badaniu Henry 2012 – zestawienie wyników z badania dla DAPA+MET vs MET+PLC

Kategorie AEs	DAPA 10 mg + MET (n=211), n (%)	MET + PLC (n=208), n (%)
≥1 AEs	126 (59,7)	118 (56,7)
AEs związane z interwencją	34 (16,1)	32 (15,4)
AEs skutkujące dyskontynuacją uczestnictwa w badaniu	4 (1,9)	8 (3,8)
≥1 SAEs	3 (1,4)	4 (1,9)
Zgony	0	1 (0,5)
AEs występujące z częstością ≥5% w dowolnej grupie (według preferowanego terminu)		
Biegunka	15 (7,1)	20 (9,6)
Nudności	10 (4,7)	5 (2,4)
Infekcje górnych dróg oddechowych	7 (3,3)	7 (3,4)
Infekcje układu moczowego	6 (2,8)	4 (1,9)
Dyslipidemia	8 (3,8)	3 (1,4)
Grzybica sromu i pochwy	7 (3,3)	1 (0,5)
AEs szczególnego zainteresowania		
Hipoglikemia*	7 (3,3)	6 (2,9)
Infekcja dróg moczowych†	16 (7,6)	9 (4,3)
U mężczyzn	6 (5,7)	3 (3,1)

Kategorie AEs	DAPA 10 mg + MET (n=211), n (%)	MET + PLC (n=208), n (%)
U kobiet	10 (9,5)	6 (5,4)
Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołędzi prącia i powiązane infekcje narządów płciowych†	18 (8,5)	5 (2,4)
U mężczyzn	6 (5,7)	2 (2,1)
U kobiet	12 (11,4)	3 (2,7)
Niedociśnienie lub omdlenie§	0	0

*Żaden z epizodów nie spowodował przerwania badania i żaden nie był poważny (jako epizod hipoglikemii uznawano epizod objawowy wymagający pomocy osoby trzeciej z powodu poważnego upośledzenia świadomości lub zachowania, z wartością glukozy w naczyniach włosowatych lub osoczu < 3,0 mmol/l i szybkim powrotem do zdrowia po podaniu glukozy lub glukagonu).

†Zgłoszenia dotyczące zakażeń dróg moczowych oparto na wcześniej ustalonej liście objawów, symptomów i innych zdarzeń sugerujących „zakażenie dróg moczowych". Wszystkie takie zdarzenia miały nasilenie łagodne lub umiarkowane,

ŧZgłoszenia dotyczące zakażeń w obrębie narządów płciowych oparto na wcześniej ustalonej liście objawów, symptomów i innych zdarzeń sugerujących „zakażenie dróg moczowych". Wszystkie takie zdarzenia miały nasilenie łagodne lub umiarkowane

§Nie odnotowano wzrostu mierzonej hipotensji ortostatycznej ani przerw w leczeniu z powodu zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z hipotensją.

Wykaz skrótów: DAPA –dapagliflozyna; MET –metformina; PLC – placebo

PODSUMOWANIE

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa z badania obejmującego leczeniem **subpopulację 1.** dla porównania DAPA+MET vs MET+PLC mają charakter opisowy (liczba i odsetek), bez testów statystycznych między grupami. W ramieniu DAPA+MET częściej odnotowano ≥1 AE (59,7% vs 56,7%) i ≥1 AE związane z leczeniem (16,1% vs 15,4%), natomiast przerwania leczenia z powodu AE były rzadsze niż w MET+PLC (1,9% vs 3,8%). SAE i zgony występowały rzadko i częściej w kontroli (1,9% vs 1,4%). Wśród AE raportowanych ≥5% spośród wszystkich w DAPA częstsze były nudności, infekcje układu moczowego, dyslipidemia, grzybica sromu i pochwy; w ramieniu kontroli zaś biegunka i infekcje górnych dróg oddechowych. W zdarzeniach szczególnego zainteresowania DAPA miała wyższe odsetki hipoglikemii (3,3% vs 2,9%), infekcji układu moczowego (7,6% vs 4,3%) i infekcji narządów płciowych (8,5% vs 2,4%; częściej u kobiet). Należy przy tym podkreślić, że badanie Henry 2012 obejmowało pacjentów z niekontrolowaną cukrzyca typu 2 rozpoczynających leczenie dapagliflozyną z szerokimi kryteriami wyłączeń (m.in. choroby nerek/wątroby, niedawne zdarzenia sercowo-naczyniowe), co powoduje, że uogólnienie wyników na populację 1. z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym jest ograniczone. Dodatkowo czas obserwacji w badaniu był krótki (24 tygodnie), co nie pozwala na ocenę rzadkich lub późno ujawniających się AEs (np. ciężkie zdarzenia nerkowe, nowotwory, cukrzycowa kwasica ketonowa).

6.3 DAPA+MET vs SU+MET

Porównanie **DAPA+MET vs SU+MET** opiera się na wynikach z badania **Nauck 2011** [12] wraz z analizami z przedłużenia badania na podstawie publikacji Nauck 2014 [13]; Del Prato 2015 [14], które dostarczają dowodów naukowych dla następującej subpopulacji z populacji docelowej:

+ **Subpopulacja 3** – pacjenci z cukrzycą typu 2 niewystarczająco kontrolowani za pomocą metforminy, którzy w kolejnej linii leczenia otrzymują dapagliflozynę lub pochodne sulfonylomocznika dodane do metforminy.

W badaniu Nauck 2011 i analizach długoterminowych zestawiono wyniki dotyczące różnych kategorii zdarzeń niepożądanych, jednak brak jest informacji o zastosowaniu testów statystycznych w celu porównania częstości zdarzeń pomiędzy grupami badanymi. Dane mają charakter opisowy (liczba przypadków i procent w grupie) w danym punkcie czasowym badania (52., 104., 208. tydzień obserwacji), bez testów statystycznych między grupami. Ogólna częstość ≥1 AE była bardzo podobna między ramionami DAPA+MET a SU+MET w każdym punkcie czasowym obserwacji (ok. 78-88%). AE związane z leczeniem również były zbliżone, z niewielką przewagą liczbową w DAPA+MET (ok. 27-31% vs 27-31%). AEs prowadzące do przerwania uczestnictwa w badaniu częściej występowały w DAPA+MET (9,1% vs 13,3%) niż w SU+MET (5,9% vs 11,3%). SAE były odsetkowo nieco częstsze w SU+MET (11,3% vs 19,9%) niż w DAPA+MET (8,6% vs 18,5%); SAE związane z leczeniem były rzadkie w obu ramionach (ok. 1-2%). W analizach dodatkowych SAE prowadzące do dyskontynuacji były niskie (ok. 2-3%), a zgony występowały rzadko i częściej w ramieniu SU+MET na każdym etapie obserwacji (0 vs 3; 0 vs 4; 2 vs 5) [12] [13] [14].

Szczegółowe wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa z analizy głównej po 52 tyg. obserwacji (Nauck 2011 [12]) oraz z analiz długoterminowych po 104. tyg. (Nauck 2014 [13]) i 208 tyg. (Del Prato 2015 [14]) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Ocena bezpieczeństwa na podstawie analizy głównej i analiz długoterminowych po 52., 104. i 208. tyg. (Nauck 2011, Nauck 2014, Del Prato 2015) – zestawienie wyników z badania dla DAPA+MET vs SU+MET

Kategorie AEs	DAPA+MET (n=406), n (%)	SU+MET (n=408), n (%)	DAPA+MET (n-406), n (%)	SU+MET (n=408), n (%)	DAPA+MET (n-406), n (%)	SU+MET (n=408), n (%)
	52 tygodnie (Nauck 2011)		104 tygodnie (Nauck 2014)		208 tygodnie (Del Prato 2015)	
AEs						
≥1 AEs	318 (78,3%)	318 (77,9%)	337 (83,0%)	338 (82,8%)	356 (87,7%)	355 (87,0%)
≥1 AEs związane z leczeniem w badaniu	110 (27,1%)	110 (27,0%)	122 (30,0%)	118 (28,9%)	127 (31,3%)	127 (31,1%)
AEs prowadzące do dyskontynuacji uczestnictwa w badaniu*	37 (9,1%)	24 (5,9%)	40 (9,9%)	31 (7,6%)	54 (13,3%)	46 (11,3%)
SAEs						
≥1 SAEs	35 (8,6%)	46 (11,3%)	51 (12,6%)	62 (15,2%)	75 (18,5%)	81 (19,9%)
≥1 SAEs związane z leczeniem w badaniu	6 (1,5%)	4 (1,0%)	8 (2,0%)	7 (1,7%)	9 (2,2%)	7 (1,7%)
SAEs prowadzące do dyskontynuacji uczestnictwa w badaniu	9 (2,2%)	8 (2,0%)	11 (2,7%)	10 (2,5%)	12 (3,0%)	13 (3,2%)
Zgony	0	3 (0,7%)	0	4 (1,0%)	2 (0,5%)	5 (1,2%)

*U trzynastu pacjentów w grupie dapagliflozyny i u sześciu w grupie SU (glipizydu) przerwano udział z powodu zdarzenia niepożądanego określonego jako „obniżony obliczony klirens kreatyniny nerkowej". Obliczony klirens kreatyniny (eCC) szacowano ze wzoru Cockcrofta–Gaulta (14): eCC = ([140 – wiek] × masa ciała w kg × [1,23 dla mężczyzn; 1,04 dla kobiet]) / stężenie kreatyniny w surowicy (mmol/l). eCC wyliczano z użyciem aktualnej masy ciała na każdej wizycie. Wszyscy pacjenci, u których z tego powodu przerwano udział, mieli wartości eCC <60 mL/min w momencie udokumentowania AE lub na wcześniejszej wizycie. U dziesięciu pacjentów w grupie dapagliflozyny i u jednego w grupie glipizydu stwierdzono w chwili dyskontynuacji spadek całkowitej masy ciała (TBW) ≥3%. U trzech pacjentów AE „obniżony eCC" oceniono jako ciężkie. U dwóch

pacjentów z grupy dapagliflozyny, u których przerwano leczenie z powodu ciężkiego „obniżonego eCC", odnotowano spadek masy ciała ≥5%. Obliczenia post hoc wykazały brak ogólnej zmiany średniego eCC, gdy do wszystkich wizyt podstawiano wyjściową masę ciała.

Wykaz skrótów: AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *Adverse Events*); DAPA – dapagliflozyna; MET – metformina; SAEs –poważne zdarzenia niepożądane (ang. *Serious Adverse Events*); SU – pochodne sulfonylomocznika

Zdarzenia niepożądane (AE) obserwowane u ≥3% pacjentów w którejkolwiek z grup stanowiły punkt końcowy oceniany w 52. oraz 104. tygodniu badania, natomiast w 208. tygodniu badania oceniano AE obserwowane u ≥4% pacjentów, w którejkolwiek z grup. W porównaniu DAPA+MET vs SU+MET ogólny profil bezpieczeństwa był zbliżony, ale wzorce AE różniły się między grupami i w czasie obserwacji. W krótszych horyzontach (52 tyg. [12] – 104 tyg. [13]) w ramieniu DAPA częściej notowano infekcje układu moczowego oraz grzybice sromu i pochwy, a także więcej zgłoszeń spadku/obniżonego klirensu kreatyniny; natomiast w ramieniu SU+MET częstsze były m.in. zawroty głowy, nadpotliwość i drżenie. Do 208. tygodnia [14] w ramieniu SU+MET częściej występowały nadciśnienie tętnicze, infekcje górnych dróg oddechowych, zawroty głowy i zmęczenie, podczas gdy w ramieniu DAPA+MET utrzymywała się przewaga w infekcjach układu moczowego i infekcjach grzybiczych narządów płciowych. Częstość typowych dolegliwości żołądkowo-jelitowych (biegunka, dyspepsja, ból brzucha) oraz objawów przeziębieniowych (nieżyt nosa i gardła, zapalenie oskrzeli) była w obu grupach porównywalna [12] [13] [14].

Występowanie poszczególnych AE w określonych punktach czasowych podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 37. Wykaz zdarzeń niepożądanych występujących u ≥3% pacjentów (52., 104. tyg.) oraz ≥4% pacjentów (208. tyg.) (Nauck 2011, Nauck 2014, Del Prato 2015) – zestawienie wyników z badania dla DAPA+MET vs SU+MET

Zdarzenie (wg nomenklatury MedDRA)	DAPA+MET (n=406), n (%)	SU+MET (n=408), n (%)
Pacjenci ze zdarzeniami niepożądanymi (AEs) ≥3% w którejkolwiek z grup, n (%) w 52. tyg. badania		
Zapalenie nosogardła	43 (10,6)	61 (15,0)
Nadciśnienie	30 (7,4)	35 (8,6)
Grypa	30 (7,4)	30 (7,4)
Infekcja układu moczowego	30 (7,4)	17 (4,2)
Infekcja górnych dróg oddechowych	24 (5,9)	31 (7,6)
Ból głowy	21 (5,2)	17 (4,2)
Ból pleców	19 (4,7)	20 (4,9)
Zapalenie oskrzeli	19 (4,7)	14 (3,4)
Biegunka	19 (4,7)	26 (6,4)
Spadek klirensu kreatyniny w nerkach	17 (4,2)	7 (1,7)
Kaszel	15 (3,7)	20 (4,9)
Zawroty głowy	15 (3,7)	37 (9,1)
Zapalenie żołądka i jelit	14 (3,4)	14 (3,4)
Nudności	14 (3,4)	15 (3,7)
Grzybica sromu i pochwy	14 (3,4)	2 (0,5)
Ból stawów	11 (2,7)	21 (5,1)
Pacjenci ze zdarzeniami niepożądanymi (AEs) ≥3% w którejkolwiek z grup, n (%) w 104. tyg. badania		
Zmęczenie	14 (3,4)	21 (5,1)
Ból mięśniowo-szkieletowy	14 (3,4)	13 (3,2)
Dysuria	12 (3,0)	7 (1,7)
Skurcze mięśni	12 (3,0)	9 (2,2)
Ból kończyn	12 (3,0)	13 (3,2)
Grzybica sromu i pochwy	12 (3,0)	3 (0,7)
Zaparcia	11 (2,7)	13 (3,2)
Nadpotliwość	6 (1,5)	32 (7,8)
Drżenie	2 (0,5)	32 (7,8)
Pacjenci ze zdarzeniami niepożądanymi (AEs) ≥4% w którejkolwiek z grup, n (%) w 208. tyg. badania		

Nieżyt nosa i gardła	70 (17,2)	76 (18,6)
Grypa	50 (12,3)	45 (11,0)
Infekcje układu moczowego	48 (11,8)	32 (7,8)
Nadciśnienie tętnicze	44 (10,8)	62 (15,2)
Zapalenie oskrzeli	36 (8,9)	32 (7,8)
Ból pleców	35 (8,6)	42 (10,3)
Biegunka	35 (8,6)	42 (10,3)
Ból głowy	32 (7,9)	24 (5,9)
Infekcje górnych dróg oddechowych	31 (7,6)	46 (11,3)
Ból stawów	27 (6,7)	41 (10,0)
Zapalenie żołądka i jelit	27 (6,7)	23 (5,6)
Kaszel	26 (6,4)	36 (8,8)
Zawroty głowy	25 (6,2)	41 (10,0)
Ból kończyn	21 (5,2)	19 (4,7)
Obniżony klirens kreatyniny	20 (4,9)	13 (3,2)
Nudności	20 (4,9)	19 (4,7)
Obrzęki obwodowe	20 (4,9)	22 (5,4)
Ból brzucha	18 (4,4)	14 (3,4)
Dyspepsja	18 (4,4)	20 (4,9)
Ból mięśniowo-szkieletowy	18 (4,4)	16 (3,9)
Grzybica sromu i pochwy	18 (4,4)	3 (0,7)
Ból ustno-gardłowy	17 (4,2)	5 (1,2)
Zmęczenie	15 (3,7)	25 (6,1)

Wykaz skrótów: AES – zdarzenia niepożądane; DAPA – dapagliflozyna; MET – metformina; SU – pochodne sulfonylomocznika

W publikacji Del Prato 2015 [14] podsumowano także odsetek pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych skategoryzowanych jako zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania w pełnym okresie trwania badania oraz w podziale na określone etapy obserwacji:

+ Hipoglikemia: zdecydowanie częstsza z SU+MET – 51,5% w całym okresie vs 5,4% z DAPA+MET; epizody ciężkie (*major*) zgłaszano tylko z SU (0,7%). Różnica utrzymywała się w każdym etapie obserwacji.
+ Infekcje narządów płciowych (potwierdzone): częstsze z DAPA+MET – 14,3% vs 2,9% (głównie u kobiet). Najwyższe występowanie w pierwszych 52 tyg., w kolejnych okresach częstość spadała do niskich kilku procent, choć przewaga nad SU+MET utrzymywała się do 208 tyg. obserwacji.
+ Infekcje układu moczowego (potwierdzone): częstsze z DAPA+MET – 13,5% vs 9,3% (również przewaga u kobiet). Najwyższe występowanie w pierwszych 52 tyg., w kolejnych okresach częstość spadała do niskich kilku procent, choć przewaga nad SU utrzymywała się w większości punktów czasowych badania.
+ Parametry nerkowe: obniżony obliczony klirens kreatyniny był częstszy z DAPA+MET (4,9% vs 3,2%), uszkodzenie nerek podobnie rzadkie (2,5% vs 2,7%), spadek eGFR – bardzo rzadki w obu ramionach
(ok. 0-1%). Najwyższe występowanie zdarzenia niepożądanego związanego z obniżonym klirensem kreatyniny w grupie DAPA+MET oraz przewagę nad SU+MET obserwowano tylko w pierwszych 52 tyg., w kolejnych okresach częstość znacznie spadała.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Zdarzenia niepożądane będące przedmiotem zainteresowania na podstawie analizy długoterminowej po 208. tyg. (Del Prato 2015) – zestawienie wyników z badania dla DAPA+MET vs SU+MET

Okres badania	DAPA+MET					SU+MET				
	Pełny okres trwania badania	Do 52 tygodnia	Pierwsze przedłużenie badania (do 104 tygodni)	Drugie przedłużenie badania (do 156 tygodni)	Drugie przedłużenie badania (do 208 tygodni)	Pełny okres trwania badania	Do 52 tygodnia	Pierwsze przedłużenie badania (do 104 tygodni)	Drugie przedłużenie badania (do 156 tygodni)	Drugie przedłużenie badania (do 208 tygodni)
n	406	406	315	204	178	408	408	309	188	162
Zdarzenia niepożądane (AE), n (%)										
Hipoglikemia	22 (5,4)	14 (3,4)	5 (1,6)	3 (1,5)	4 (2,2)	210 (51,5)	162 (39,7)	73 (23,6)	70 (37,2)	46 (28,4)
Ciężka[a]	0	0	0	0	0	3 (0,7)	3 (0,7)	0	0	0
Łagodna[b]	15 (3,7)	7 (1,7)	5 (1,6)	3 (1,5)	4 (2,2)	200 (49,0)	147 (36,0)	69 (22,3)	68 (36,2)	45 (27,8)
Pozostałe epizody[c]	8 (2,0)	7 (1,7)	1 (0,3)	0	0	49 (12,0)	40 (9,8)	8 (2,6)	9 (4,8)	2 (1,2)
Potwierdzone infekcje narządów płciowych	58 (14,3)	44 (10,8)	16 (5,1)	7 (3,4)	5 (2,8)	12 (2,9)	7 (1,7)	1 (0,3)	1 (0,5)	3 (1,9)
Mężczyźni	17 (7,5)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1 (0,4)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Kobiety	41 (22,8)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	11 (5,9)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Potwierdzone infekcje dróg moczowych	55 (13,5)	35 (8,6)	15 (4,8)	6 (2,9)	12 (6,7)	38 (9,3)	22(5,4)	13 (4,2)	6 (3,2)	7 (4,3)
Mężczyźni	20 (8,8)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	13 (5,8)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Kobiety	35 (29,4)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	25 (13,5)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Obniżony klirens kreatyniny w nerkach[d]	20 (4,9)	17 (4,2)	0	2 (1,0)	1 (0,6)	13 (3,2)	8 (2,0)	2 (0,6)	2 (1,1)	2 (1,2)
Spadek eGFR[d]	2 (0,5)	1 (0,2)	0	1 (0,5)	0	4 (1,0)	3 (0,7)	0	1 (0.5)	0
Uszkodzenie nerek[d]	10 (2,5)	4 (1,0)	1 (0,3)	5 (2,5)	1 (0,6)	11 (2,7)	2 (0,5)	4 (1,3)	3 (1,6)	2 (1,2)

[a]Bezobjawowe epizody wymagające pomocy osób trzecich i szybkiego powrotu do zdrowia po podaniu glukozy lub glukagonu oraz stężeniu glukozy w osoczu lub krwi włośniczkowej <3,0 mmol/l (<54 mg/dl).

[b]Epizod objawowy lub bezobjawowy, z poziomem glukozy w osoczu lub krwi włośniczkowej <3,5 mmol/l (<63 mg/dl), niezależnie od konieczności pomocy osób trzecich, który nie kwalifikuje się jako epizod poważny.

[c]Oceniony przez badacza, ale nie spełniający kryteriów epizodów poważnych lub niewielkich. Definicja zaburzeń czynności nerek została oparta na wcześniej określonej liście zdarzeń.

[d]Na podstawie wcześniej określonej listy terminów.

Wykaz skrótów: AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *Adverse Events*); b.d.– brak danych; eGFR – szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate)*

PODSUMOWANIE

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa z badania obejmującego leczeniem **subpopulację 3.** dla porównania DAPA+MET vs SU+MET mają charakter opisowy (liczba i odsetek), bez testów statystycznych między grupami, dodatkowo wyniki z okresów przedłużenia mają charakter eksploracyjny. Występowanie AEs, w tym AEs związanych z leczeniem w badaniu było podobne między grupami. Przerwania leczenia z powodu AEs częściej zdarzały się w DAPA+MET niż w SU+MET w całym okresie badania (odpowiednio: 9,1-13,3% vs 5,9-11,3%), natomiast SAEs były odsetkowo nieco częstsze w SU+MET niż w DAPA+MET w całym okresie badania (odpowiednio: 11,3-19,9% vs 8,6-18,5%), a zgony rzadkie i częstsze w grupie SU+MET na każdym etapie obserwacji w badaniu. Przechodząc do AE szczególnego zainteresowania, hipoglikemia była zdecydowanie częstsza w grupie SU+MET niż w DAPA+MET w całym okresie badania (51,5% vs 5,4%), natomiast częściej w DAPA+MET niż w grupie SU+MET występowały infekcje narządów płciowych w całym okresie badania (14,3% vs 2,9%) oraz infekcje układu moczowego w całym okresie badania (13,5% vs 9,3%). W parametrach nerkowych obniżony klirens kreatyniny był częstszy w grupie DAPA+MET niż w grupie kontrolnej (4,9% vs 3,2%), uszkodzenie nerek podobnie rzadkie (2,5% vs 2,7%), spadek eGFR – bardzo rzadki w obu ramionach (ok. 0-1%). W grupie SU+MET częściej notowano objawy autonomiczne/ośrodkowe niż w grupie DAPA+MET, m.in.: zawroty głowy (9,1% vs 3,7%), nadpotliwość (7,8% vs 1,5%), drżenie (7,8% vs 0,5%) oraz nadciśnienie tętnicze (15,2% vs 10,8%) i infekcje górnych dróg oddechowych (11,3% vs 7,6%) w dłuższym horyzoncie czasowym analizy. Co ważne, dla infekcji narządów płciowych i układu moczowego (zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania) najwyższe wartości obserwowano zwykle w pierwszym roku, po czym ich częstość spadała, choć przewaga DAPA+MET nad SU+MET utrzymywała się. Analizując wyniki dotyczące bezpieczeństwa z publikacji Del Prato 2015 należy zauważyć, że do 208. tygodnia obserwacji, terapię ukończyło 39,7% pacjentów w ramieniu DAPA+MET i 34,6% w ramieniu SU+MET, a więc spadek częstości niektórych AE w późniejszych punktach czasowych może częściowo wynikać z wysokiej utraty do obserwacji i selektywnego odstawiania (m.in. z powodu AE). Taki mechanizm może prowadzić do systematycznego zaniżenia obserwowanej częstości wybranych zdarzeń niepożądanych w późnym okresie i utrudnia uogólnienie wyników na pełną populację randomizowaną. W związku z tym wnioski dotyczące bezpieczeństwa po 104. i 208. tygodniu należy traktować jako obciążone ryzykiem i interpretować je z ostrożnością.

7. Analiza efektywności praktycznej

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 1 badanie Norhammar 2019 [15] oceniające skuteczność stosowania DAPA jako dodatek do istniejącej terapii przeciwcukrzycowej w porównaniu do standardowej terapii przeciwcukrzycowej innej niż SGLT-2 w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

7.1 DAPA (+SoC) vs SoC

Porównanie DAPA (+SoC) vs SoC opiera się na wynikach z badania **Norhammar 2019** [15]**,** które dostarcza dowodów naukowych dla następującej subpopulacji z populacji docelowej:

+ **Subpopulacja 2** – pacjenci z cukrzycą typu 2 w większości bez rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej, ale z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka.

Celem badania Norhammar 2019 [15] była ocena bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego oraz częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, która była zbliżona charakterystyką do populacji objętej badaniem klinicznym DECLARE-TIMI 58. Badanie miało charakter obserwacyjny i zostało przeprowadzone na skalę ogólnokrajową w Szwecji, z wykorzystaniem danych z narodowych rejestrów medycznych (The Swedish Prescribed Drug Register, The Cause of Death Register, The National Patient Register) obejmujących lata 2013-2016.

W celu zapewnienia porównywalności z badaniem DECLARE-TIMI 58, w ramach projektu badania, zastosowano podobne kryteria włączenia: wiek ≥40 lat oraz obecność choroby sercowo-naczyniowej lub wielu czynników ryzyka (np. mężczyźni ≥55 lat i kobiety ≥60 lat z nadciśnieniem lub dyslipidemią).

Do analizy zastosowano metodę dopasowania na podstawie metody statystycznej korygującej wpływ zmiennych zakłócających w badaniach obserwacyjnych, aby porównanie grup naśladowało randomizację (PSM, ang. *propensity score matching*) w stosunku 1:3 (dapagliflozyna vs inne leki przeciwcukrzycowe). Główne analizowane punkty końcowe były zgodne z tymi z badania DECLARE-TIMI 58 i obejmowały: hospitalizację z powodu niewydolności serca (HHF), śmiertelność sercowo-naczyniową oraz występowanie poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), takich jak zawał serca czy udar mózgu. Do analizy ryzyka zastosowano modele przeżycia Coxa.

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badania Norhammar 2019, pełny opis charakterystki badania znajduje się w rozdziale 12.5.

Tabela 39. Skrócona charakterystyka populacji, interwencji oraz ocenianych punktów końcowych w badaniu obserwacyjnym – Norhammar 2019

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Interwencje	Punkty końcowe
Norhammar 2019 [15]	Pacjenci ≥40 lat (średni wiek 66 lat), z rozpoznaną DMT2, średni czas od rozpoczęcia leczenia przeciwcukrzycowego: 7,5 roku, choroba sercowo-naczyniowa: u 35% pacjentów. Liczba pacjentów: N=28 408	średni czas obserwacji: 1,6 roku (łącznie 45 434 pacjentolat)	Grupa badana: DAPA+SoC (n=7 102) DAPA 10 mg/d *skład SoC: Metformina: 79,4% Insulina: 44,8% Inhibitory DPP-4: 26,7% Agoniści receptora GLP-1: 19,3% Sulfonylomoczniki: 23,9% Meglitinidy: 5,1% Tiazolidynodiony: 2,6% Akarboza: 0,8% Grupa kontrolna: SoC (n=21 306) *skład SoC:	Pierwszorzędowe: Hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF) lub zgon sercowo-naczyniowy (CV) – jako złożony punkt końcowy. MACE obejmujące: zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar mózgu. Drugorzędowe: Hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF) – jako osobny punkt. Zawał serca – jako osobny punkt.

			Metformina: 81,5% Insulina: 44,9% Inhibitory DPP-4: 27% agoniści receptora GLP-1: 17,4% Sulfonylomoczniki: 24,5% Meglitinidy: 5,3% Tiazolidynodiony: 2,4% Akarboza: 0,8%	Udar mózgu – jako osobny punkt. Zgon sercowo-naczyniowy (CV) – jako osobny punkt. Zgon z jakiejkolwiek przyczyny. Migotanie przedsionków. Ciężka hipoglikemia.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania Norhammar 2019 była zbliżona do charakterystyki pacjentów z badania DECLARE-TIMI 58 (pełne charakterystyki pacjentów przedstawione w załącznikach 12.5 i 12.4.1). Główne parametry różnicujące pacjentów w obu badaniach były następujące: pacjenci z badania obserwacyjnego byli nieznacznie starsi, mieli mniej przypadków chorób sercowo-naczyniowych, częściej stosowali inhibitory DPP-4 i agonistów receptora GLP-1 oraz rzadziej pochodne sulfonylomocznika, w porównaniu do pacjentów z badania DECLARE-TIMI 58.

Na podstawie wyników szwedzkiego rejestru zaobserwowano, że stosowanie DAPA jako dodatek do istniejącej terapii przeciwcukrzycowej (SoC) w porównaniu do SoC:

- istotnie statystycznie redukuje ryzyko HHF lub zgonu z powodu CV o 21%, **HR=0,79 (95% CI: 0,69; 0,92)**, **p=0,002;**
- nominalnie redukuje ryzyko wystąpienia MACE, nie osiągnięto istotności statystycznej, HR=0,90 (95% CI: 0,79; 1,03), p=0,129;
- istotnie statystycznie redukuje ryzyko HHF o 21%, **HR=0,79 (95% CI: 0,67; 0,93)**, **p=0,005;**
- istotnie statystycznie redukuje ryzyko zgonu z powodu CV o 25%, **HR=0,75 (95% CI: 0,57; 0,97)**, **p=0,003;**
- istotnie statystycznie redukuje ryzyko zgonu z jakiejkolwiek przyczyny o 37%, **HR=0,63 (95% CI: 0,54; 0,74)**, **p<0,001;**
- nominalnie redukuje ryzyko wystąpienia zawału serca, nie osiągnięto istotności statystycznej, HR=0,91 (95% CI: 0,74; 1,11), p=0,347;
- nominalnie zwiększa ryzyko wystąpienia udaru mózgu, nie osiągnięto istotności statystycznej, HR=1,06 (95% CI: 0,87; 1,30), p=0,531;
- nominalnie redukuje ryzyko wystąpienia migotania przedsionków, nie osiągnięto istotności statystycznej, HR=0,94 (95% CI: 0,80; 1,10), p=0,425;
- nominalnie redukuje ryzyko wystąpienia ciężkiej hipoglikemii, nie osiągnięto istotności statystycznej, HR=0,91 (95% CI: 0,78; 1,06), p=0,243.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki z badania Norhammar 2019.

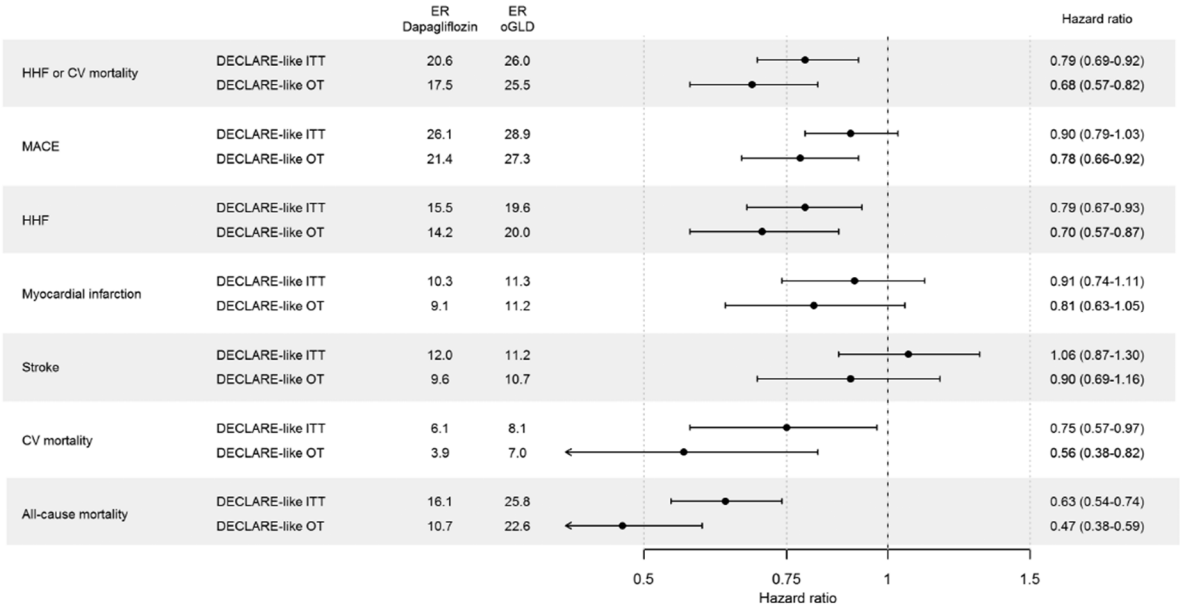
Tabela 40. Wyniki efektywności praktycznej na podstawie badania obserwacyjnego – Norhammar 2019

Badanie	Punkt końcowy	DAPA (+SoC), n=7 102		SoC, n=21 306		Hazard Ratio (95%CI)	p
		Liczba zdarzeń, n	Odsetek na 1 000 pacjentolat, %	Liczba zdarzeń, n	Odsetek na 1 000 pacjentolat, %		
Norhammar 2019 [15]	**HHF lub zgon z powodu 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
	HHF	174	15,5	655	19,6	**0,79 (0,67; 0,93)**	**0,005**
	zgon z powodu CV	69	6,1	276	8,1	**0,75 (0,57; 0,97)**	**0,003**

	zgon z jakiejkolwiek przyczyny	184	16,1	878	25,8	**0,63 (0,54; 0,74)**	**<0,001**
	zawał serca	116	10,3	381	11,3	0,91 (0,74; 1,11)	0,347
	udar mózgu	135	12,0	378	11,2	1,06 (0,87; 1,30)	0,531
	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

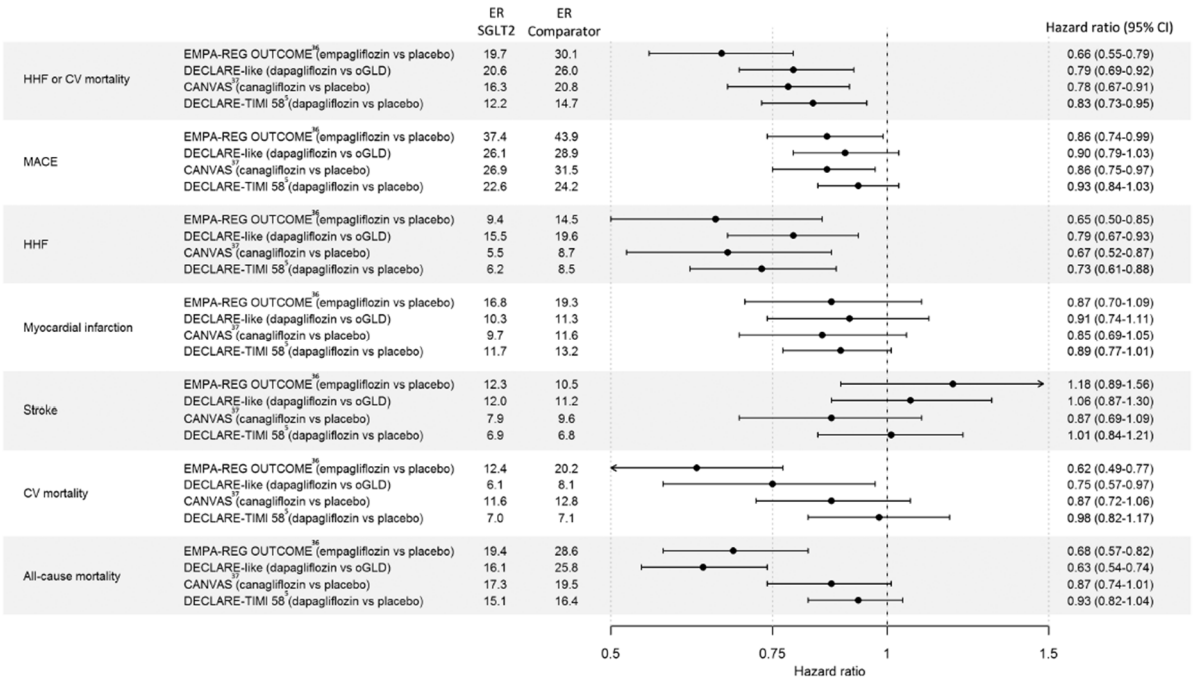
Wykaz skrótów: CV –sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular*); DAPA – dapagliflozyna; HHF – hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. *Hospitalization For Heart Failure*); MACE – poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *Major Adverse Cardiovascular Events*); SoC – terapia standardowa (ang. *Standard of Care*)

Przedstawione powyżej wyniki uzyskano w ramach analizy obejmującej wszystkich pacjentów od momentu rozpoczęcia leczenia, niezależnie od jego kontynuacji (ITT, ang. *Intention-To-Treat*). W dodatkowej analizie uwzględniającej wyniki tylko z okresu, w którym pacjent aktywnie stosował lek (OT, ang. *On-Treatment*) i obserwacja kończy się w momencie przerwania leczenia, wyniki były zbieżne z wynikami analizy ITT. Wartości HR w analizie OT były nieco bardziej korzystne niż w ITT, co sugeruje, że efekt terapeutyczny dapagliflozyny jest silniejszy przy aktywnym stosowaniu leku. Poniżej przedstawiono wykres porównujący wyniki uzyskane z analizy ITT oraz OT.



Rysunek 3. Wyniki efektywności praktycznej na podstawie badania obserwacyjnego Norhammar 2019 – porównanie wyników z analizy ITT oraz OT

Uzyskane wyniki z badania obserwacyjnego Norhammar 2019 [15] były porównywalne do tych otrzymanych z głównego badania RCT DECLARE-TIMI 58, w którym zastosowało te same kryteria włączenia i punkty końcowe. Należy przy tym podkreślić, że w badaniu Norhammar 2019 obserwowano istotną redukcję zgonu z jakiejkolwiek przyczyny, czego nie wykazano w DECLARE-TIMI 58. Wyniki z badania obserwacyjnego Norhammar 2019 są również zbieżne z wynikami badań RCT oceniających inne flozyny (EMPA-REG OUTCOME – empagliflozyna vs placebo, CANVAS – kanagliflozyna vs placebo). Poniżej przedstawiono wykres zestawiający wyniki uzyskane z badania Norhammar 2019 i badań RCT skupiających się na wynikach w zakresie sercowo-naczyniowych punktów końcowych.



Rysunek 4. Zestawienie wyników badania obserwacyjnego Norhammar 2019 i badań RCT w zakresie sercowo-naczyniowych punktów końcowych

PODSUMOWANIE

Podsumowując wyniki z badania obserwacyjnego obejmującego leczeniem **subpopulację 2.**, dapagliflozyna wykazywała istotne korzyści w zakresie redukcji hospitalizacji z powodu niewydolności serca, zgonów CV oraz zgonów całkowitych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Profil bezpieczeństwa był korzystny, bez istotnego statystycznie wzrostu ryzyka dla udaru, zawału, hipoglikemii czy migotania przedsionków. Wyniki obserwacyjnego badania Norhammar 2019 wspierają wdrożenie dapagliflozyny jako interwencji o wysokiej wartości klinicznej i potencjalnie korzystnym wpływie na koszty opieki zdrowotnej poprzez redukcję hospitalizacji i zgonów. Pomimo że badanie Norhammmar 2019 dostarcza dowodów dla subpopulacji 2 (pacjenci wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, bez rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej i czynnikami ryzyka), przedstawione wyniki bezpieczeństwa pochodzą z populacji ogólnej, w której znaleźli się również pacjenci z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową. Choć stanowili oni mniejszość, ich obecność mogła wpływać na wyniki (m.in. przez większe obciążenie chorobowe). W konsekwencji wyniki te należy traktować z ostrożnością, z możliwością częściowego zaniżenia lub zawyżenia efektów w stosunku do rzeczywistego efektu w populacji bez rozpoznanej choroby-sercowo-naczyniowej. Komparator w badaniu Norhammar 2019 stanowiła standardowa terapia (SoC), w ramach której dopuszczalne było stosowanie różnych terapie hipoglikemizujących – w tym metforminy u części chorych. Tym samym ramię kontrolne nie odzwierciedla bezpośredniego porównania *head-to-head* z metforminą i poprzez istnienie w grupie kontrolnej różnych terapii, utrudnia jednoznaczne mapowanie wyników dot. bezpieczeństwa na założony w analizie komparator.

8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa – URPL, WHO, FDA

W celu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Diaflix® (dapagliflozyna) w leczeniu pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach danych trzech agencji regulacyjnych, odpowiedzialnych za wydawanie zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu:

polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),

Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*),

oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*).

Przeprowadzono również wyszukiwanie w bazach danych zawierających zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, ang. *Suspected Adverse Drug Reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance), prowadzonej przez EMA, FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS), prowadzonej przez FDA oraz VigiAccess™, prowadzonej przez WHO *Uppsala Monitoring System*. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.10.2025.

Ze względu na brak komunikatów/ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa dla leku Diaflix, wyszukiwanie rozszerzono o wyniki dla produktu leczniczego Forxiga (także jako Farxiga według nazwy produktu leczniczego obowiązującej według rejestracji na terenie Stanów Zjednoczonych), zawierających tą samą substancję leczniczą co produkt wnioskowany (dapagliflozyna).

8.1 URPLWMiPB

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie znaleziono żadnych informacji ani komunikatów dotyczących bezpieczeństwa/ostrzeżeń stosowania leku Diaflix. Po rozszerzeniu wyszukiwania o substancję leczniczą dapagliflozyna odnaleziono 1 komunikat dotyczący leku Forxiga 5 mg - usunięcie wskazania do stosowania w cukrzycy typu 1, ze względu na zwiększone ryzyko występowania kwasicy ketonowej w tej grupie pacjentów [16].

8.2 EMA

Nie odnaleziono dodatkowej oceny bezpieczeństwa dla produktu leczniczego Diaflix na stronach EMA. W 2017 roku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) wydał dokument dotyczący podstawy zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla substancji czynnej dapagliflozyna. W dokumencie wskazano, że na podstawie raportu Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Farmakowigilancji (PRAC) dotyczącego okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) i danych z EudraVigilance, zgłoszono łącznie 17 przypadków śmiertelnej kwasicy ketonowej w związku ze stosowaniem dapagliflozyny. Wskazano również na konieczność wprowadzenia zmian w informacji o produkcie dla produktów leczniczych zawierających dapagliflozynę. Ostrzeżenia dotyczące tego ryzyka zostały zaktualizowane. Zmiany w dokumentacji produktu zostały zalecone i zatwierdzone przez CHMP, zaznaczając jednocześnie, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających dapagliflozynę pozostaje niezmieniony [17]. 25 października 2021 r wskazanie do stosowania produktu Forxiga (dapagliflozyna) 5 mg w leczeniu cukrzycy typu 1 zostało wycofane. Decyzja została podjęta przez firmę AstraZeneca i zatwierdzona przez Europejską Agencję Leków. Stosowanie dapagliflozyny w tej populacji pacjentów zostało zakończone ze względu na ryzyko kwasicy ketonowej, która w badaniach u osób z cukrzycą typu 1 była zgłaszana z częstością ≥1%. Dodatkowe działania minimalizujące ryzyko kwasicy ketonowej zostały zniesione. W dokumentacji opublikowanej przez EMA ustalono, iż odstawienie leku powinno było być przeprowadzone przez lekarza diabetologa, z odpowiednim monitorowaniem glikemii i dostosowaniem dawek insuliny [18].

W wyniku przeglądu okresowych raportów bezpieczeństwa dla dapagliflozyny na okres 10.2022-10.2023 r., Komitet PRAC i CHMP zidentyfikował policytemię (czerwienicę) jako nowe możliwe działanie niepożądane leku. Na podstawie danych literaturowych, zgłoszeń spontanicznych oraz prawdopodobnego mechanizmu działania, stwierdzono związek przyczynowy między dapagliflozyną a policytemią. Zalecono aktualizację Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz ulotki pacjenta o tę informację. Pomimo tego nowego ryzyka, stosunek korzyści do ryzyka oceniono jako korzystny, pod warunkiem wprowadzenia zmian w dokumentacji. Zalecono także monitorowanie pacjentów pod kątem zaburzeń hematologicznych w trakcie terapii [19]. W Planie Zarządzania Ryzykiem z 2024 roku (RMP) wskazano na potrzebę uwzględnienia w analizie bezpieczeństwa istotnych ryzyk, tj. kwasica ketonowa (także z nietypową manifestacją kliniczną), istotnych ryzyk potencjalnych – w tym ryzyka wystąpienia raka piersi, raka pęcherza oraz prostaty, a także o uzupełnienie informacji o ryzykach zidentyfikowanych u pacjentów z chorobą serca poziomu IV w skali NYHA [20].

8.3 FDA

W ramach analizy dokumentu stanowiącego charakterystykę produktu leczniczego Farxiga [21], wymieniono w ostrzeżeniach i środkach ostrożności następujące działania niepożądane:

- Cukrzycowa kwasica ketonowa u pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz inne kwasice ketonowe: rozważyć monitorowanie stężenia ketonów u pacjentów z cukrzycą typu 1, a także u innych pacjentów zagrożonych kwasicą ketonową – stosownie do wskazań. Należy ocenić możliwość wystąpienia kwasicy ketonowej niezależnie od aktualnego stężenia glukozy we krwi i przerwać stosowanie preparatu FARXIGA, jeśli podejrzewa się kwasicę ketonową. Przed ponownym włączeniem terapii monitorować pacjentów pod kątem ustąpienia kwasicy ketonowej.
- Zmniejszenie objętości płynów (hipowolemia): przed rozpoczęciem leczenia preparatem FARXIGA ocenić stan nawodnienia i czynność nerek u osób w podeszłym wieku, pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub niskim ciśnieniem skurczowym oraz u pacjentów przyjmujących leki moczopędne. Monitorować objawy i symptomy podczas terapii.
- Urosepsa i odmiedniczkowe zapalenie nerek: ocenić pod kątem objawów zakażeń układu moczowego i – jeśli wskazane – niezwłocznie wdrożyć leczenie.
- Hipoglikemia: w przypadku jednoczesnego stosowania z insuliną lub lekami pobudzającymi wydzielanie insuliny rozważyć zmniejszenie ich dawki, aby ograniczyć ryzyko hipoglikemii.
- Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera): odnotowano ciężkie, zagrażające życiu przypadki u pacjentów z cukrzycą – zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Ocenić pacjentów zgłaszających ból lub tkliwość, rumień lub obrzęk w okolicach narządów płciowych lub krocza, często z gorączką lub złym samopoczuciem. W razie podejrzenia, niezwłocznie wdrożyć leczenie.
- Grzybicze zakażenia narządów płciowych: monitorować i leczyć w razie wskazań.

8.4 ChPL Diaflix®

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Diaflix® dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku [1].

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 rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR <25 ml/min.

Skuteczność dapagliflozyny w odniesieniu do zmniejszania stężenia glukozy zależna jest od czynności nerek, dlatego u pacjentów z GFR <45 ml/min jest ona zmniejszona, a u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek skuteczność produktu leczniczego jest znikoma.

W jednym badaniu u pacjentów z cukrzycą typu 2 i umiarkowaną niewydolnością nerek GFR <60 ml/min) u większej liczby pacjentów leczonych dapagliflozyną stwierdzono wystąpienie działań niepożądanych jak zwiększenie stężenia kreatyniny, fosforu, parathormonu (PTH, ang. *Parathyroid Hormone*) i hipotensję w porównaniu z placebo.

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.

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których obniżenie ciśnienia tętniczego indukowane dapagliflozyną mogłoby stanowić ryzyko, takich jak pacjentów leczonych na nadciśnienie tętnicze, pacjentów z hipotensją w wywiadzie oraz pacjentów w podeszłym wieku.

W przypadku wystąpienia współistniejących schorzeń mogących prowadzić do niedoboru płynów (takich jak choroby przewodu pokarmowego), zaleca się dokładne kontrolowanie poziomu płynów (np. badanie fizykalne, pomiar ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne z uwzględnieniem wskaźnika hematokrytowego i stężenia elektrolitów). U pacjentów, u których wystąpi niedobór płynów, należy przerwać stosowanie dapagliflozyny do czasu przywrócenia właściwej zawartości płynów w organizmie.

Cukrzycowa kwasica ketonowa

U pacjentów leczonych inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2), w tym dapagliflozyną, zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (DKA, ang. *Diabetes Ketoacidosis*), 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).

Należy uwzględnić ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficznych objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, niezwykłe zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać pacjentów, czy nie występuje u nich cukrzycowa kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi.

Należy natychmiast przerwać leczenie dapagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA.

Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu dużych zabiegów chirurgicznych lub ostrych ciężkich chorób. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych.

Lepiej jest oznaczać stężenie ciał ketonowych we krwi niż w moczu. Leczenie dapagliflozyną można wznowić, gdy stężenie ciał ketonowych będzie prawidłowe, a stan pacjenta ustabilizuje się.

Przed rozpoczęciem leczenia dapagliflozyną należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do kwasicy ketonowej.

Zwiększone ryzyko kwasicy ketonowej (DKA) może istnieć u pacjentów z niską rezerwą czynnościową komórek beta (np. u pacjentów z cukrzycą typu 2 z małym stężeniem peptydu C lub utajoną, autoimmunologiczną cukrzycą dorosłych (LADA, ang. *Latent Autoimmune Diabetes in Adults*) lub u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie), u pacjentów ze stanami, które prowadzą do ograniczenia spożywania pokarmów lub ciężkiego odwodnienia, u pacjentów, u których zredukowano dawki insuliny, i u pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, operacji chirurgicznej lub nadużywania alkoholu. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania inhibitorów SGLT-2 u tych pacjentów.

Nie zaleca się wznawiania leczenia inhibitorami SGLT-2 u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła DKA podczas stosowania inhibitora SGLT-2, chyba, że zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę.

W badaniach dotyczących cukrzycy typu 1 z użyciem dapagliflozyny, DKA zgłaszano z częstością występowania „Często". Dapagliflozyny nie należy stosować w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1.

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 SGLT-2. Jest to rzadkie, ale ciężkie i mogące zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii.

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

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.

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

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.

Zwiększony hematokryt

Podczas stosowania dapagliflozyny obserwowano zwiększenie wartości hematokrytu. Pacjentów ze zwiększoną wartością hematokrytu należy obserwować i badać czy nie występuje u nich choroba hematologiczna.

Amputacje w obrębie kończyn dolnych

W długoterminowych badaniach klinicznych z cukrzycą typu 2 z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2 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 produktu leczniczego.

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I INNE RODZAJE INTERAKCJI

Leki moczopędne

Dapagliflozyna może zwiększyć działanie moczopędne tiazydów i diuretyków pętlowych i może zwiększyć ryzyko odwodnienia i hipotensji.

Insulina i substancje zwiększające wydzielanie insuliny

Insulina i substancje zwiększające jej wydzielanie, takie jak pochodne sulfonylomocznika, powodują hipoglikemię. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania dapagliflozyny z insuliną i substancjami zwiększającymi wydzielanie insuliny u pacjentów z cukrzycą typu 2 może być konieczne zmniejszenie dawki tych leków, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.

Interakcje farmakokinetyczne

Metabolizm dapagliflozyny zachodzi głównie poprzez sprzęganie z kwasem glukuronowym z udziałem UDP–glukuronosyltransferazy 1A9 (UGT1A9, ang. *Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase 1A9*).

Badania *in vitro* wykazały, iż dapagliflozyna ani nie hamuje działania cytochromu P450(CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ani nie pobudza działania CYP1A2, CYP2B6 lub CYP3A4. Dlatego też nie oczekuje się, aby dapagliflozyna zmieniała klirens metaboliczny stosowanych jednocześnie leków metabolizowanych przez powyższe enzymy.

Wpływ innych produktów leczniczych na dapagliflozynę

Badania interakcji przeprowadzone wśród zdrowych ochotników, z zastosowaniem schematu jednodawkowego sugerują, że farmakokinetyka dapagliflozyny nie jest zmieniona przez metforminę, pioglitazon, sytagliptynę, glimepiryd, woglibozę, hydrochorotiazyd, bumetanid, walsartan lub symwastatynę.

Po jednoczesnym zastosowaniu dapagliflozyny z ryfampicyną (induktor wielu transporterów i enzymów metabolizujących leki) obserwowano 22% zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) dapagliflozyny, ale bez klinicznie znaczącego wpływu na wydalanie glukozy z moczem w ciągu 24 godzin. Nie zaleca się zmiany dawkowania. Nie przewiduje się, aby stosowanie dapagliflozyny z innymi induktorami (np. karbamazepiną, fenytoiną czy fenobarbitalem) miało znaczenie kliniczne.

Po jednoczesnym zastosowaniu dapagliflozyny z kwasem mefenamowym (inhibitorem UGT1A9) obserwowano 55% zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej dapagliflozyny, ale bez klinicznie znaczącego wpływu na dobowe wydalanie glukozy z moczem. Nie zaleca się zmiany dawkowania.

Wpływ dapagliflozyny na inne produkty lecznicze

Dapagliflozyna może zwiększać wydalanie litu przez nerki i stężenie litu we krwi może ulec zmniejszeniu. Po rozpoczęciu stosowania dapagliflozyny i po zmianach dawki należy częściej sprawdzać stężenie litu w surowicy. Należy skierować pacjenta do lekarza przepisującego lit, aby monitorować stężenie litu w surowicy.

Badania interakcji przeprowadzone wśród zdrowych ochotników z zastosowaniem schematu jednodawkowego sugerują, że dapagliflozyna nie zmienia farmakokinetyki metforminy, pioglitazonu, sytagliptyny, glimepirydu, hydrochlorotiazydu, bumetanidu, walsartanu, digoksyny (substrat P-gp) lub warfaryny (S-warfaryna, substrat CYP2C9) ani działania przeciwzakrzepowego warfaryny, co zbadano za pomocą INR. Jednoczesne zastosowanie dapagliflozyny w dawce 20 mg i symwastatyny (substrat CYP3A4) powodowało 19% zwiększenie AUC symwastatyny i 31% zwiększenie AUC aktywnej postaci symwastatyny (kwasu). Zwiększenie ekspozycji symwastatyny i aktywnej postaci symwastatyny (kwasu) nie jest rozpatrywane jako znaczące klinicznie.

Wpływ na oznaczenie 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG, ang. *1,5-Anhydroglucitol*)

Monitorowanie kontroli glikemii z wykorzystaniem oznaczenia 1,5-AG nie jest zalecane, ponieważ wyniki oznaczenia 1,5-AG nie są wiarygodne w ocenie kontroli glikemii pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT-2. Należy stosować alternatywne metody monitorowania kontroli glikemii.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzano jedynie wśród dorosłych pacjentów.

WPŁYW NA PŁODNOŚĆ, CIĄŻĘ I LAKTACJĘ

Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania dapagliflozyny u kobiet w ciąży. Badania na szczurach wykazały toksyczny wpływ na rozwijające się nerki w okresie odpowiadającym drugiemu i trzeciemu trymestrowi ciąży u ludzi. Dlatego też, nie należy stosować dapagliflozyny w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia, należy przerwać stosowanie dapagliflozyny.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dapagliflozyna i (lub) jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Dostępne dane z badań farmakodynamicznych i toksykologicznych na zwierzętach wykazały, że dapagliflozyna i jej metabolity przenikają do mleka, jak również, że wywiera wpływ na karmione potomstwo, związany z właściwościami farmakologicznymi substancji. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodka/dziecka karmionego piersią. Nie należy stosować dapagliflozyny w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie badano wpływu dapagliflozyny na płodność u ludzi.

WPŁYW NA ZDOLNOŚĆ PROWADZENIA POJAZDÓW I OBSŁUGIWANIA MASZYN

Diaflix nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Należy ostrzec pacjenta o ryzyku wystąpienia hipoglikemii podczas jednoczesnego stosowania dapagliflozyny z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Cukrzyca typu 2

W badaniach klinicznych w cukrzycy typu 2 ponad 15 000 pacjentów otrzymywało leczenie dapagliflozyną.

Pierwszą ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji przeprowadzono we wstępnie zdefiniowanej sumarycznej analizie 13 krótkotrwałych (maksymalnie 24 tygodniowych) badań klinicznych kontrolowanych placebo, z udziałem 2360 ochotników leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg oraz 2295 otrzymujących placebo.

W badaniu sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną w cukrzycy typu 2 (badanie DECLARE) 8 574 pacjentów otrzymywało dapagliflozynę w dawce 10 mg, a 8 569 pacjentów otrzymywało placebo; mediana czasu ekspozycji wyniosła 48 miesięcy. Łącznie ekspozycja na dapagliflozynę wyniosła 30 623 pacjento-lat.

Działaniami niepożądanymi zgłaszanymi najczęściej w badaniach klinicznych były zakażenia narządów płciowych.

Niewydolność serca

W badaniu sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną u pacjentów z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową (badanie DAPA-HF) 2 368 pacjentów było leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 2 368 pacjentów otrzymywało placebo z medianą ekspozycji wynoszącą 18 miesięcy. Populacja pacjentów obejmowała osoby z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy oraz pacjentów z eGFR ≥30 ml/min/1,73 m^2. W badaniu sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną u pacjentów z niewydolnością serca i frakcją wyrzutową lewej komory >40% (badanie DELIVER) 3 126 pacjentów leczono dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 3 127 pacjentów otrzymywało placebo z medianą czasu ekspozycji wynoszącą 27 miesięcy. Populacja pacjentów obejmowała pacjentów z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy oraz pacjentów z eGFR ≥25 ml/min/1,73 m^2.

Ogólny profil bezpieczeństwa dapagliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca był spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa dapagliflozyny.

Przewlekła choroba nerek

W badaniu skutków leczenia dapagliflozyną na nerki u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (badanie DAPA-CKD) 2 149 pacjentów było leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 2 149 pacjentów otrzymywało placebo z medianą ekspozycji wynoszącą 27 miesięcy. Populacja pacjentów obejmowała osoby z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy, z eGFR ≥25 do ≤75 ml/min/1,73 m^2 oraz z albuminurią (wskaźnik albumina/kreatynina w moczu [UACR, ang. *Urine Albumin Creatinine Ratio*] ≥200 i ≤5 000 mg/g). Leczenie było kontynuowane, jeśli wartość eGFR zmniejszyła się do poziomu poniżej 25 ml/min/1,73 m^2.

Ogólny profil bezpieczeństwa dapagliflozyny u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek był spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa dapagliflozyny.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane zostały zgłoszone podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo i w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu. Żadne z nich nie było zależne od dawki.

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania i systematyką układową (SOC, ang. *System Organ Class*). Częstość występowania została zdefiniowana zgodnie z poniższym schematem: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 41. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo[a] i z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często*	Niezbyt często**	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołędzi prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych*[b,c] zakażenia układu moczowego*[b,d]	zakażenia grzybicze**	-	martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)[b,i]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania z SU (pochodną sulfonylomocznika) lub insuliną)[b]	-	niedobór płynów[b,e] wzmożone pragnienie**	cukrzycowa kwasica ketonowa (gdy lek jest stosowany w cukrzycy typu 2)[b,j]	-
Zaburzenia układu nerwowego	-	zawroty głowy	-	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	-	-	zaparcia** suchość w jamie ustnej**	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	wysypka[i]	-	-	obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	ból pleców*	-	-	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	dysuria wielomocz*[,f]	nykturia**	-	cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	-	-	świąd sromu i pochwy** świąd narządów płciowych**	-	-
Badania diagnostyczne	-	zwiększony hematokryt[g] obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny podczas leczenia początkowego[b] dyslipidemia[h]	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi podczas leczenia początkowego**[,b] zwiększenie stężenia mocznika we krwi** zmniejszenie masy ciała**	-	-

[a] Tabela przedstawia dane z badań klinicznych trwających do 24 tygodni (krótkotrwałe) bez względu na ochronę glikemiczną.

[b] Należy zapoznać się z treścią właściwego akapitu poniżej, w celu uzyskania bliższych informacji.

[c] Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołędzi prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych dotyczą wcześniej zdefiniowanych określeń: zakażenia grzybicze sromu i pochwy, zakażenia pochwy, zapalenie żołędzi prącia, grzybicze zakażenia narządów płciowych, kandydoza sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołędzi wywołane przez Candida, kandydoza narządów płciowych, zakażenia narządów płciowych, zakażenia męskich narządów płciowych, zakażenie prącia, zakażenie sromu, bakteryjne zakażenie pochwy, ropień sromu.

[d] Infekcja dróg moczowych dotyczy następujących określeń, wyszczególnionych według częstości raportowania: infekcja dróg moczowych, zapalenie pęcherza moczowego, infekcja dróg moczowych Escherichia, zapalenie dróg moczowo-płciowych, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie trójkąta pęcherza, zapalenie cewki moczowej, zapalenie nerek i zapalenie gruczołu krokowego.

[e] Niedobór płynów dotyczy m.in. wcześniej zdefiniowanych określeń: odwodnienie, hipowolemia, niedociśnienie tętnicze.

[f] Wielomocz obejmuje preferowane określenia: częstomocz, wielomocz, zwiększone wydalanie moczu.
[g] Średnie zmiany wartości hematokrytu w stosunku do wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg wynosiły 2,30% vs. -0,33% w grupie placebo. Wartości hematokrytu >55% raportowano u 1,3% pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. 0,4% w grupie kontrolnej.
[h] Średnie zmiany procentowe względem wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. placebo, wynosiły: całkowity cholesterol 2,5% vs. 0,0%; frakcja HDL cholesterolu 6,0% vs. 2,7%; frakcja LDL cholesterolu 2,9% vs. -1,0%; triglicerydy -2,7% vs. -0,7%.
[i] Działanie niepożądane stwierdzono po wprowadzeniu do obrotu. Wysypka obejmuje następujące zalecane terminy, wymienione w kolejności częstości występowania w badaniach klinicznych: wysypka, wysypka uogólniona, wysypka ze świądem, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamista, wysypka krostkowa, wysypka pęcherzykowa i wysypka rumieniowa. W badaniach klinicznych z aktywnym komparatorem oraz kontrolowanych placebo (dapagliflozyna, n = 5936; cała grupa kontrolna, n = 3403) częstość występowania wysypki była podobna w przypadku dapagliflozyny (1,4%) i wszystkich grup kontrolnych (1,4%).
[j] Zgłaszana w badaniu skutków leczenia w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów z cukrzycą typu 2 (DECLARE). Częstość występowania jest oparta na odsetku rocznym.
* Zgłaszano u ≥2% pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i ≥1% częściej i co najmniej 3 ochotników więcej niż w grupie placebo.
** Zgłaszano przez badaczy jako możliwie mające związek, prawdopodobnie mające związek lub mające związek z leczeniem u ≥0,2% ochotników i o ≥1% częściej i co najmniej 3 ochotników więcej leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg w porównaniu z placebo.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołędzi prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołędzi prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych zgłaszano u 5,5% ochotników stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i u 0,6% ochotników stosujących placebo. Większość zakażeń miała nasilenie łagodne do umiarkowanego, a pacjenci reagowali na rozpoczęte standardowe leczenie i rzadko dochodziło do przerwania stosowania dapagliflozyny. Zakażenia zgłaszano częściej u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio 8,4% i 1,2% dla dapagliflozyny i placebo), a osobnicy, którzy mieli podobne zakażenia w wywiadzie, częściej ulegali zakażeniom nawracającym.

W badaniu DECLARE liczba pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi dotyczącymi zakażeń narządów płciowych była niewielka: po 2 pacjentów w grupie otrzymującej dapagliflozynę i w grupie placebo.

W badaniu DAPA-HF żaden pacjent nie zgłaszał ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących zakażeń narządów płciowych w grupie leczonej dapagliflozyną i jeden pacjent zgłaszał takie zdarzenia w grupie otrzymującej placebo. W grupie leczonej dapagliflozyną było 7 (0,3%) pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia z powodu zakażeń narządów płciowych, a w grupie otrzymującej placebo nie było żadnego takiego pacjenta. W badaniu DELIVER po jednym (<0,1%) pacjencie z każdej grupy terapeutycznej zgłosiło ciężkie zdarzenie niepożądane w postaci zakażenia narządów płciowych. U 3 pacjentów (0,1%) wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia z powodu zakażenia narządów płciowych w grupie leczonej dapagliflozyną, a w grupie otrzymującej placebo nie było takich pacjentów.

W badaniu DAPA-CKD u 3 (0,1%) pacjentów stwierdzono ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące zakażenia narządów płciowych w grupie otrzymującej dapagliflozynę i żadnego takiego zdarzenia w grupie otrzymującej placebo. W grupie leczonej dapagliflozyną u 3 (0,1%) pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia z powodu zakażenia narządów płciowych, a w grupie otrzymującej placebo nie było żadnego takiego przypadku. Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące zakażenia narządów płciowych lub zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia z powodu zakażenia narządów płciowych nie były zgłaszane u żadnego pacjenta bez cukrzycy.

Jednocześnie z zakażeniami narządów płciowych notowano przypadki stulejki lub stulejki nabytej, przy czym w niektórych przypadkach konieczne było obrzezanie.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia zgorzeli Fourniera u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT-2, w tym dapagliflozynę.

W badaniu DECLARE z udziałem 17 160 pacjentów z cukrzycą typu 2 i średnim czasem ekspozycji wynoszącym 48 miesięcy zgłoszono w sumie 6 przypadków zgorzeli Fourniera, jeden w grupie leczonej dapagliflozyną i 5 w grupie placebo.

Hipoglikemia

Częstość występowania hipoglikemii zależy od rodzaju terapii podstawowej stosowanej w badaniach klinicznych z cukrzycą.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dapagliflozyny w monoterapii, w leczeniu skojarzonym z metforminą lub w leczeniu skojarzonym z sytagliptyną (z metforminą lub bez niej), częstość występowania zdarzeń lekkiej hipoglikemii była podobna (<5%) pomiędzy grupami leczonych pacjentów, z uwzględnieniem grupy placebo do 102 tygodni leczenia. We wszystkich badaniach klinicznych zdarzenia ciężkiej hipoglikemii występowały niezbyt często, a częstość ta była porównywalna we wszystkich grupach leczonych pacjentów, z uwzględnieniem grupy placebo. Częstość występowania hipoglikemii była większa w badaniach klinicznych, w których dodatkowo podawano pochodną sulfonylomocznika lub insulinę.

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo glimepiryd, w tygodniach 24 i 48, częściej obserwowano lekką hipoglikemię w grupie pacjentów stosujących glimepiryd z dapagliflozyną w dawce 10 mg (6,0% i odpowiednio 7,9%), niż w grupie pacjentów stosujących glimepiryd z placebo (2,1% i odpowiednio 2,1%).

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo insulinę, w 24 i 104 tygodniu obserwowano zdarzenia ciężkiej hipoglikemii odpowiednio u 0,5% i 1,0% pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz u 0,5% pacjentów otrzymujących placebo i insulinę. W 24 i 104 tygodniu obserwowano zdarzenia lekkiej hipoglikemii odpowiednio u 40,3% i 53,1% pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz u 34,0% i 41,6% pacjentów otrzymujących placebo i insulinę.

W badaniu, w którym stosowano dapagliflozynę jako terapię dodaną do leczenia metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika przez okres do 24 tygodni nie odnotowano ciężkiej hipoglikemii. Lekką hipoglikemię stwierdzono u 12,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika oraz u 3,7% pacjentów, którzy otrzymywali placebo łącznie z metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika.

W badaniu DECLARE nie obserwowano zwiększonego ryzyka ciężkiej hipoglikemii pod wpływem leczenia dapagliflozyną w porównaniu z placebo. Zdarzenia poważnej hipoglikemii zgłoszono u 58 (0,7%) pacjentów leczonych dapagliflozyną oraz 83 (1,0%) pacjentów leczonych placebo.

W badaniu DAPA-HF zdarzenia poważnej hipoglikemii zgłaszano u 4 (0,2%) pacjentów zarówno w grupie leczonej dapagliflozyną, jak i w grupie otrzymującej placebo. W badaniu DELIVER, zdarzenia poważnej hipoglikemii zgłoszono u 6 (0,2%) pacjentów z grupy leczonej dapagliflozyną i u 7 (0,2%) pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Zdarzenia poważnej hipoglikemii były obserwowane wyłącznie u pacjentów z cukrzycą typu 2.

W badaniu DAPA-CKD zdarzenia poważnej hipoglikemii zgłoszono u 14 (0,7%) pacjentów z grupy otrzymującej dapagliflozynę i u 28 (1,3%) pacjentów z grupy placebo; zdarzenia te były obserwowane tylko u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Niedobór płynów

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań reakcje sugerujące niedobór płynów (w tym, odwodnienie, hipowolemia lub hipotensja) zgłaszano u 1,1% osobników stosujących 10 mg dapagliflozyny i u 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie działania niepożądane związane z niedoborem płynów wystąpiły u <0,2% pacjentów i były zrównoważone w obydwu grupach, z dapagliflozyną i z placebo (patrz punkt 4.4).

W badaniu DECLARE liczba pacjentów ze zdarzeniami sugerującymi niedobór płynów była wyważona pomiędzy grupami terapeutycznymi: 213 (2,5%) oraz 207 (2,4%) odpowiednio w grupie otrzymującej dapagliflozynę i w grupie placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane były zgłaszane u 81 (0,9%) i 70 (0,8%) pacjentów odpowiednio z grupy leczonej dapagliflozyną i placebo. Zdarzenia były na ogół wyważone pomiędzy grupami terapeutycznymi w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, stosowanie leków moczopędnych, ciśnienie krwi oraz stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I)/antagonistów receptora angiotensyny II typu 1 (ARB). U pacjentów z wyjściową wartością eGFR <60 ml/min/1,73 m^2 odnotowano 19 ciężkich zdarzeń niepożądanych sugerujących niedobór płynów w grupie leczonej dapagliflozyną oraz 13 zdarzeń w grupie placebo.

W badaniu DAPA-HF liczba pacjentów ze zdarzeniami sugerującymi niedobór płynów wyniosła 170 (7,2%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 153 (6,5%) w grupie otrzymującej placebo. Mniej pacjentów z ciężkimi objawami sugerującymi niedobór płynów było w grupie leczonej dapagliflozyną (23 [1,0%]) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (38 [1,6%]). Wyniki były podobne niezależnie od obecności cukrzycy przed rozpoczęciem badania i wyjściowej wartości eGFR. W badaniu DELIVER liczba pacjentów z ciężkimi objawami sugerującymi niedobór płynów wyniosła 35 (1,1%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 31 (1,0%) w grupie otrzymującej placebo.

W badaniu DAPA-CKD liczba pacjentów ze zdarzeniami sugerującymi niedobór płynów wyniosła 120 (5,6%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 84 (3,9%) w grupie otrzymującej placebo. W grupie leczonej dapagliflozyną u 16 (0,7%) pacjentów wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane z objawami sugerującymi niedobór płynów, a w grupie placebo zdarzenia te wystąpiły u 15 (0,7%) pacjentów.

Cukrzycowa kwasica ketonowa w cukrzycy typu 2

W badaniu DECLARE, przy medianie czasu ekspozycji wynoszącej 48 miesięcy zdarzenia DKA były zgłaszane u 27 pacjentów z grupy otrzymującej dapagliflozynę w dawce 10 mg oraz u 12 pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Występowanie zdarzeń było rozłożone równomiernie w całym okresie badania. Spośród 27 pacjentów ze zdarzeniami DKA w grupie leczonej dapagliflozyną 22 jednocześnie otrzymywało leczenie insuliną w chwili wystąpienia zdarzenia. Czynniki wywołujące DKA były zgodne z przewidywaniami dla populacji pacjentów z cukrzycą typu 2.

W badaniu DAPA-HF zdarzenia DKA zgłaszano u 3 pacjentów z cukrzycą typu 2 w grupie leczonej dapagliflozyną i u żadnego pacjenta z grupy otrzymującej placebo. W badaniu DELIVER zdarzenia DKA zgłaszano u 2 pacjentów z cukrzycą typu 2 w grupie leczonej dapagliflozyną i u żadnego pacjenta z grupy otrzymującej placebo.

W badaniu DAPA-CKD u żadnego pacjenta z grupy leczonej dapagliflozyną nie zgłoszono zdarzeń DKA, a w grupie otrzymującej placebo zdarzenia te zgłoszono u 2 pacjentów z cukrzycą typu 2.

Zakażenia układu moczowego

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań zakażenia układu moczowego częściej zgłaszano w przypadku dapagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu z placebo (odpowiednio 4,7% vs. 3,5%). Większość zgłaszanych zakażeń było łagodnych do umiarkowanych, a ochotnicy zareagowali na standardowe leczenie. Zakażenia układu moczowego rzadko powodowały przerwanie stosowania dapagliflozyny. Zakażenia częściej zgłaszano wśród kobiet, a ochotnicy z zakażeniem układu moczowego w wywiadzie częściej ulegali zakażeniom nawracającym.

W badaniu DECLARE ciężkie zdarzenia zakażeń układu moczowego były zgłaszane rzadziej po zastosowaniu dapagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu z placebo, odpowiednio 79 (0,9%) zdarzeń w porównaniu z 109 (1,3%) zdarzeniami.

W badaniu DAPA-HF liczba pacjentów z ciężkimi zdarzeniami zakażeń układu moczowego wyniosła 14 (0,6%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 17 (0,7%) w grupie otrzymującej placebo. W każdej z grup – grupie leczonej dapagliflozyną i otrzymującej placebo - było 5 (0,2%) pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia z powodu zakażenia układu moczowego. W badaniu DELIVER liczba pacjentów

z ciężkimi zdarzeniami zakażeń układu moczowego wyniosła 41 (1,3%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 37 (1,2%) w grupie otrzymującej placebo. W grupie leczonej dapagliflozyną było 13 (0,4%) pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia z powodu zakażenia układu moczowego, a w grupie otrzymującej placebo było 9 (0,3%) takich pacjentów.

W badaniu DAPA-CKD liczba pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi zakażeń układu moczowego wyniosła 29 (1,3%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 18 (0,8%) w grupie placebo. W grupie leczonej dapagliflozyną u 8 (0,4%) pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia z powodu zakażeń układu moczowego, a w grupie placebo były 3 (0,1%) takie przypadki. Liczba pacjentów bez cukrzycy zgłaszających ciężkie zdarzenia niepożądane zakażeń układu moczowego lub zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia z powodu zakażeń układu moczowego była podobna w grupach terapeutycznych (6 [0,9%] w por. z 4 [0,6%] dla ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz 1 [0,1%] w porównaniu z 0 zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia odpowiednio w grupie otrzymującej dapagliflozynę i w grupie placebo).

Wzrost wartości kreatyniny

Działania niepożądane mające związek ze wzrostem kreatyniny były pogrupowane (tj. obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny, niewydolność nerek, wzrost kreatyniny we krwi i obniżone tempo przesączania kłębuszkowego). W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań ta grupa działań niepożądanych była raportowana odpowiednio u 3,2% i 1,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub niewydolnością nerek o słabym nasileniu (początkowe eGFR ≥60 ml/min/1,73 m^2) ta grupa działań niepożądanych była raportowana odpowiednio u 1,3% i 0,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo. Te działania niepożądane były częstsze u pacjentów z początkowym eGFR ≥30 i <60 ml/min/1,73 m^2 (18,5% dla dapagliflozyny 10 mg vs. 9,3% dla placebo).

Dalsza ocena pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z nerkami wykazała, że u większości doszło do zmiany wartości kreatyniny w surowicy ≤44 mikromole/l (≤0,5 mg/dl) wstosunku do wartości początkowych. W trakcie kontynuowania terapii obserwowany wzrost kreatyniny był generalnie przemijający bądź odwracalny w przypadku zaprzestania leczenia.

W badaniu DECLARE, obejmującym pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m^2), eGFR zmniejszał się z czasem w obu grupach terapeutycznych. Po upływie 1 roku średnia wartość eGFR była nieco mniejsza, a po 4 latach średnia wartość eGFR była nieco większa w grupie leczonej dapagliflozyną w porównaniu z grupą placebo.

W badaniach DAPA-HF i DELIVER wartość eGFR zmniejszyła się z czasem zarówno w grupie leczonej dapagliflozyną, jak i w grupie otrzymującej placebo. W badaniu DAPA-HF początkowe zmniejszenie średniej wartości eGFR wyniosło -4,3 ml/min/1,73 m^2 w grupie leczonej dapagliflozyną i -1,1 ml/min/1,73 m^2 w grupie otrzymującej placebo. Po 20 miesiącach zmiana eGFR względem wartości wyjściowych była podobna w grupach terapeutycznych: -5,3 ml/min/1,73 m^2 w grupie leczonej dapagliflozyną i -4,5 ml/min/1,73 m^2 w grupie otrzymującej placebo. W badaniu DELIVER zmniejszenie średniej eGFR po jednym miesiącu wyniosło -3,7 ml/min/1,73 m^2 w grupie leczonej dapagliflozyną i -0,4 ml/min/1,73 m^2 w grupie otrzymującej placebo. Po 24 miesiącach zmiana eGFR względem wartości początkowych była podobna w obu grupach terapeutycznych: -4,2 ml/min/1,73 m^2 w grupie leczonej dapagliflozyną i -3,2 ml/min/1,73 m^2 w grupie otrzymującej placebo.

W badaniu DAPA-CKD wartość eGFR zmniejszyła się z czasem zarówno w grupie otrzymującej dapagliflozynę, jak i w grupie placebo. Początkowe (dzień 14.) zmniejszenie średniej wartości eGFR wyniosło -4,0 ml/min/1,73 m^2 w grupie otrzymującej dapagliflozynę i -0,8 ml/min/1,73 m^2 w grupie otrzymującej placebo. Po 28 miesiącach zmiana w eGFR względem wartości wyjściowych wyniosła -7,4 ml/min/1,73 m^2 w grupie otrzymującej dapagliflozynę i -8,6 ml/min/1,73 m^2 w grupie placebo.

DZIECI I MŁODZIEŻ

Profil bezpieczeństwa dapagliflozyny obserwowany w badaniu klinicznym u dzieci w wieku 10 lat i starszych z cukrzycą typu 2 był podobny do profilu obserwowanego w badaniach z udziałem dorosłych.

8.5 Bazy danych raportowanych działań niepożądanych

W przypadku bazy VigiAccess [22] (WHO) dane dotyczące profilu bezpieczeństwa uzyskano w formie zagregowanej dla substancji leczniczej dapagliflozyna, dla lat 2009-2025. W tym okresie odnotowano 47 236 przypadki działań niepożądanych związanych ze stosowaniem substancji aktywnej, w tym ok. 4 769 zgonów. 19 786 przypadków stanowiły zagregowane zgłoszenia z Ameryki Północnej oraz Południowej (42%), 16 264 – przypadki z Europy (n=34%), 8 308 z Azji (n=18%), 2 183 – z Afryki (5%) i jedynie 695 przypadków – z Oceanii (1%). Dystrybucja działań niepożądanych w podziale na płeć pacjentów nie wykazała istotnych różnic – dotyczyły one 45% mężczyzn (n=21 348) oraz 41% kobiet (n=19 556). Dla 6 332 (13%) badanych nie uzyskano danych dotyczących płci. Największy odsetek działań niepożądanych odnotowano w kategoriach: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (14%, n=11 014), zakażenia i zarażenia (13%, n=9 679) oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania (10%, n=7 324). Szczegóły dotyczące wszystkich kategorii działań niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Zestawienie działań niepożądanych dla substancji czynnej dapagliflozyna (według grup klinicznych) - VigiAccess 2009-2025

Grupa (wg MedDRA)	Baza VigiAccess	
	Liczba przypadków [n]	%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	11 014	14
Badania diagnostyczne	7 022	9
Zakażenia i zarażenia	9 679	13
Zaburzenia układu nerwowego	5 035	7
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	5 745	8
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	7 324	10
Zaburzenia żołądka i jelit	5 413	7
Urazy, zatrucia i powikłania procedur medycznych	3 410	4
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	4 226	6
Zaburzenia serca	2 482	3
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 739	2
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2 144	3
Zaburzenia psychiczne	1 474	2
Zaburzenia naczyniowe	1 521	2
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2 976	4
Zaburzenia oka	1014	1
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	863	1
Zaburzenia układu immunologicznego	429	1
Problemy związane z produktem	326	0
Procedury chirurgiczne i medyczne	485	1
Uwarunkowania społeczne	259	0
Zaburzenia ucha i błędnika	477	1
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	392	1
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	392	1
Zaburzenia endokrynologiczne	113	0
Wrodzone, rodzinne i genetyczne zaburzenia	173	0
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	15	0

W ramach przeszukania amerykańskiej bazy FAERS nie odnaleziono dokumentu dotyczącego produktu leczniczego Diaflix ani substancji leczniczej dapagliflozyny. Wyszukiwanie w bazie FAERS rozszerzono o produkt leczniczy Farxiga (nazwa obowiązującą na terenie Stanów Zjednoczonych), zawierający substancję czynną dapagliflozyna.

Na podstawie danych **FAERS**[23] (USA) dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu leku Farxiga w latach 2014-2025 zidentyfikowano łącznie 16 102 zdarzeń niepożądanych, w tym 8 728 ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym także zgon) oraz 3 509 przypadków zgonów spowodowanych zastosowaniem interwencji. Najwięcej działań niepożądanych odnotowano w kategoriach: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n=6220), badania diagnostyczne (n=3303) oraz zakażenia i zarażenia (n=2837). Szczegółowy podział zdarzeń niepożądanych według grup klinicznych wraz z ich liczebnością całkowitą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Zestawienie zdarzeń niepożądanych dla produktu leczniczego Farxiga (według grup klinicznych) - baza FAERS 2014-2025

Grupa (wg MedDRA)	Baza FAERS – liczba przypadków			
	Ogółem	USA	Inne kraje	Brak danych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	6 220	6 210	7	3
Badania diagnostyczne	3 303	3 293	7	3
Zakażenia i zarażenia	2 837	2 822	13	2
Zaburzenia układu nerwowego	2 001	1 995	3	3
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1 878	1 869	9	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 863	1 840	19	4
Zaburzenia żołądka i jelit	1 822	1 812	8	2
Urazy, zatrucia i powikłania procedur medycznych	1 667	1 659	6	2
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 183	1 179	4	-
Zaburzenia serca	971	962	9	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	858	851	6	1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	852	849	1	2
Zaburzenia psychiczne	736	729	6	1
Zaburzenia naczyniowe	597	594	2	1
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	594	592	2	-
Zaburzenia oka	492	488	3	1
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	409	407	2	-
Zaburzenia układu immunologicznego	290	288	2	-
Problemy związane z produktem	278	278	-	-
Procedury chirurgiczne i medyczne	242	241	1	-
Uwarunkowania społeczne	199	198	-	1
Zaburzenia ucha i błędnika	193	193	-	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	103	101	1	1
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	87	87	-	-
Zaburzenia endokrynologiczne	59	59	-	--
Wrodzone, rodzinne i genetyczne zaburzenia	21	21	-	-

Wśród szczegółowych zdarzeń niepożądanych raportowanych przez FAERS najczęściej wskazywano kolejno: zgony -20,67% (n=3 329), zakażenia grzybicze – 7,51% (n=1 210), spadek masy ciała – 4,79% (n=771), wzrost stężenia glukozy we krwi – 4,75% (n=765), infekcje dróg moczowych – 3,61% (n=582), zawroty głowy = 3,58% (n=576), kwasicę ketonową – 3,31% (n=533), nudności – 2,77% (n=446), problemy z ominięciem dawki -2,77% (n=446), zmęczenie – 2,65% (n=427), pollakiuria – 2,42% (n=390). brak skuteczności leku – 2,15% (n=346), biegunka – 2,11% (n=340), wysypka – 2,06% (n=331), odwodnienie -2,05% (n=330), bezdech – 1,96% (n=315), podwyższony poziom hemoglobiny glikowanej – 1,965 (n=315), incydent mózgowo-naczyniowy – 1,94% (n=312), świąd skóry – 1,88% (n=302), asthenia – 1,81% (n=292), nietypowe odczucia – 1,63% (n=263), ból głowy

– 1,60% (n=257), ból – 1,55% (n=249), zawał serca – 1,48% (n=238), choroba – 1,47% (n=237), wymioty – 1,47% (n=236), ostre uszkodzenie nerek – 1,41% (n=227), problemy ze stosowaniem leku -1,32% (n=213), niewydolność nerek – 1,31% (n=211), spadek poziomu glukozy – 1,27% (n=2-4), zgorzel Fournier'a – 1,24% (n=199), złe samopoczucie – 1,23% (n=198), zmniejszenie współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR) – 1,19% (n=192), zaburzenia czynności nerek – 1,14% (n=184), celowe niewłaściwe użycie produktu leczniczego – 1,13% (n=182), niedociśnienie (hipotonia) – 1,07% (n=173), niewydolność serca – 1,07% (n=172), przyrost masy ciała – 1,05% (n=169), ból pleców – 1,05% (n=169), nadciśnienie tętnicze – 1,04% (n=167). Pozostałe zdarzenia niepożądane występowały rzadziej niż 1 na 100 przypadków.

Ostatnią z analizowanych baz danych w ramach niniejszego przeglądu była europejska baza zgłoszeń działań niepożądanych **EudraVigilance,** prowadzona przez Europejską Agencję Leków (EMA) [24]. Przeszukano ją pod kątem zgłoszeń podejrzeń działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna). Zidentyfikowano 16 699 przypadków odnotowanych działań niepożądanych związanych z wyżej wymienioną interwencją (stan na 19.10.2025). W grupie pacjentów, u których odnotowano wystąpienie działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Forxiga 53,7% (n=8 960) stanowili mężczyźni, 43,7% (n=7 302) kobiety, a 2,6% (n=437) przypadków nie zawierało informacji o płci pacjenta. Największy odsetek zgłoszeń stanowiły przypadki pacjentów w wieku 65-85 lat (32,8%; n=5 482), 18-64 lat (30,5%; n=5 088). W populacji osób powyżej 85 roku życia odnotowano 873 przypadki działań niepożądanych (5,2%). Odnotowano także 0,1% (n=18) przypadków w grupie wiekowej 12-17 lat i pojedyncze przypadki w populacji pediatrycznej (<0,1%). Dla 31,3% nie odnotowano wieku (n=5 220).

W analizie zgłoszeń działań niepożądanych, najczęściej raportowaną grupą były zaburzenia metabolizmu i odżywiania (ang. *Metabolism and Nutrition Disorders*), które stanowiły największy odsetek wszystkich ciężkich działań niepożądanych – 3 543 przypadki, co odpowiada 25,2% wszystkich zgłoszonych ciężkich działań niepożądanych (łącznie 14 057 przypadków). Wśród nieciężkich działań, najwięcej przypadków odnotowano w grupie zaburzeń układu rozrodczego i piersi (ang. *Reproductive System and Breast Disorders*) – 1 041 przypadków, co stanowi 8,7% wszystkich zgłoszonych nieciężkich działań niepożądanych (łącznie 11 707 przypadków).

Inne często raportowane grupy to:

+ Zakażenia i zarażenia– 2 456 ciężkich (17,5%) i 1 752 nieciężkich przypadków (15,0%).
+ Zaburzenia nerek i dróg moczowych– 1 628 ciężkich (11,6%) i 863 nieciężkich (7,4%).

Pozostałe grupy zdarzeń występowały rzadziej, zarówno pod względem liczby zgłoszeń, jak i ich udziału procentowego. Szczegółowy rozkład SAE i AE według grup klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 44. Zestawienie działań niepożądanych dla produktu leczniczego Forxiga (według grup klinicznych) - baza EudraVigilance 10.2024-11.2025

Grupa (wg MedDRA)	Ciężkie działania niepożądane (serious ADRs) [n]	Nieciężkie działania niepożądane (non-serious ADRs) [n]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 333	848
Badania diagnostyczne	1 671	1 260
Zakażenia i zarażenia	2 456	1 752
Zaburzenia układu nerwowego	1 053	576
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1 628	863
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3 543	356
Zaburzenia żołądka i jelit	1 072	996
Urazy, zatrucia i powikłania procedur medycznych	885	471
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	672	836
Zaburzenia serca	747	72
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	398	148
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	400	391

Grupa (wg MedDRA)	Ciężkie działania niepożądane (serious ADRs) [n]	Nieciężkie działania niepożądane (non-serious ADRs) [n]
Zaburzenia psychiczne	240	182
Zaburzenia naczyniowe	475	154
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	457	1 041
Zaburzenia oka	147	106
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	292	3
Zaburzenia układu immunologicznego	78	29
Problemy związane z produktem	30	19
Procedury chirurgiczne i medyczne	137	40
Uwarunkowania społeczne	17	12
Zaburzenia ucha i błędnika	44	61
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	159	65
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	237	23
Zaburzenia endokrynologiczne	47	6
Wrodzone, rodzinne i genetyczne zaburzenia	89	36
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	6	3

Analiza dostępnych danych pochodzących z międzynarodowych baz zgłoszeń spontanicznych działań niepożądanych, takich jak EudraVigilance (EMA) [24], VigiBase (WHO) [22] oraz FAERS (FDA) [23], wskazuje na utrwalony i zgodny z wcześniejszymi obserwacjami profil bezpieczeństwa dapagliflozyny. Najczęściej raportowane działania niepożądane obejmują zakażenia układu moczowo-płciowego, w tym grzybicze zakażenia narządów płciowych oraz zakażenia dróg moczowych, jak również zdarzenia związane z zaburzeniem gospodarki wodno-elektrolitowej, w szczególności hipowolemię, hipotonię oraz omdlenia. Ponadto, w zgłoszeniach odnotowano przypadki kwasicy ketonowej. W analizach rejestracyjnych EMA oraz publikacjach wtórnych zwrócono również uwagę na sygnał dotyczący możliwej nierównowagi w częstości występowania nowotworu pęcherza moczowego, jednak aktualnie nie potwierdzono związku przyczynowego. Należy podkreślić, że dane pochodzące z baz zgłoszeń spontanicznych mają charakter obserwacyjny i obarczone są ograniczeniami metodologicznymi, w tym brakiem standaryzowanego mianownika oraz możliwym niedoszacowaniem. Niemniej jednak, spójność sygnałów bezpieczeństwa z obserwacjami klinicznymi i informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) potwierdza konieczność zachowania szczególnej ostrożności w populacjach pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka (np. pacjenci w podeszłym wieku, z niewydolnością nerek, stosujący diuretyki pętlowe lub z cukrzycą typu 2) oraz wdrażania odpowiednich działań minimalizujących ryzyko.

9. Podsumowanie i dyskusja

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny w zakresie wskazań dotąd nierefundowanych, zgodnie ze wskazaniami zarejestrowanymi dla leku Diaflix. Analiza kliniczna Diaflix została przeprowadzona populacji dorosłych oraz dzieci od 10. roku życia, u których nie osiągnięto wystraczającej kontroli cukrzycy typu 2. z koncentracją na pacjentów z określonym ryzykiem sercowo-naczyniowym (bardzo wysokim/ wysokim), z zaburzoną funkcją nerek, z nietolerancją/ przeciwwskazaniami do leczenia metforminą lub niepowodzeniem leczenia metforminą. Zdefiniowana populacja docelowa spełnia kryteria określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (wskazanie rejestracyjne) leku Diaflix, zgodnie z aktualnymi zaleceniami stosowania dapagliflozyny w cukrzycy typu 2 w obowiązujących polskich i międzynarodowych wytycznych klinicznych.

W wyniku przeglądu odnaleziono 5 badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 spełniających definicję populacji docelowej. Do włączonych badań pierwotnych należą 4 badania eksperymentalne będące randomizowanymi badaniami klinicznymi oraz 1 badanie obserwacyjne. Z uwagi na złożoną populację docelową obejmującą 5 subpopulacji pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 (1. – pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, 2. – pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym, 3. – pacjenci po niepowodzeniu leczenia metforminą, 4 – pacjenci z przewlekłą chorobą nerek, 5. – pacjenci z nietolerancją/ przeciwwskazaniami do leczenia metforminą), dokonano klasyfikacji włączonych badań według zgodności z powyższymi subpopulacjami. Uporządkowanie dostępnych dowodów naukowych zgodnie z ich zgodnością z subpopulacjami z wnioskowanej populacji docelowej pozwoliło na zwiększenie przejrzystości całej analizy klinicznej oraz na zidentyfikowanie luk oraz ograniczeń w dostępnych danych.

Nie odnaleziono badań dedykowanych subpopulacji 5. z cukrzycą typu 2 leczonych dapagliflozyną w monoterapii (przy przeciwwskazaniach lub nietolerancji metforminy) spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Może to wynikać z faktu, że większość badań była projektowana zgodnie z obowiązującym standardem terapeutycznym, w którym metformina stanowi leczenie pierwszego wyboru. Dodatkowo nietolerancja metforminy jest zmienna i zależna od czynników indywidualnych (w tym genetycznych), co utrudnia stworzenie jednorodnej grupy badawczej [25]. W konsekwencji pacjenci, u których metformina jest przeciwwskazana/ nietolerowana, stanowią niewielką i różnorodną klinicznie grupę, co utrudnia przeprowadzenie osobnych, odpowiednio zasilonych badań randomizowanych [26]. Należy przy tym zaznaczyć, że subpopulacja 3. (po niepowodzeniu metforminy) i subpopulacja 5. omawiana w niniejszym akapicie są klinicznie zbliżone, ponieważ w obu przypadkach pacjent wymaga alternatywnej terapii korzystając z analogicznych wytycznych dotyczących zmiany leczenia. Różnica dotyczy gównie powodu niestosowania metforminy, która nie powinna wpływać na mechanizm działania oraz skuteczność flozyn. Dlatego wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny uzyskane dla subpopulacji 3. mogą zostać w sposób uzasadniony ekstrapolowane na subpopulację 5., gdyż brak jest podstaw klinicznych ani farmakologicznych, aby oczekiwać odmiennej odpowiedzi na leczenie w tej grupie.

W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej nie odnaleziono również badań obejmujących populację pediatryczną (od 10. roku życia, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem) spełniających kryteria włączenia do przeglądu. W innym przeglądzie systematycznym, którego celem było zebranie dowodów naukowych na skuteczność i bezpieczeństwo flozyn (w tym dapagliflozyny) u dzieci w cukrzycy typu 2, wskazano na ograniczoną liczbę badań klinicznych, w tym badań randomizowanych przeprowadzonych w tej grupie wiekowej [27]. Przyczyną może być niższa częstości występowania cukrzycy typu 2 u dzieci w porównaniu do populacji dorosłej, a także z odmienne wymogi regulacyjne, bezpieczeństwa i etyki prowadzenia badań klinicznych w tej grupie wiekowej [28]. Analizując ChPL Diaflix, rejestracja dapagliflozyny u dzieci ≥10 lat opiera się w głównie na ekstrapolacji danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa z populacji dorosłych, uzupełnionej badaniami farmakokinetyki/farmakodynamiki wykazującymi podobny profil ekspozycji i działania u młodzieży (10-17 lat) [1, 29]. Takie podejście jest zgodne z obowiązującymi wytycznymi w zakresie

ekstrapolacji pediatrycznej (ICH E11A) oraz z praktyką ocen HTA leków pediatrycznych, gdzie przy niewielkiej liczebności populacji i małej liczbie badań klinicznych w populacji dziecięcej dopuszcza się oparcie na danych z badań na dorosłych wspartych analizą farmakokinetyki/farmakodynamiki [30, 31].

We wszystkich badaniach dapagliflozyna była stosowana w schemacie i dawkowaniu zgodnym z założonym w PICO – w przypadku wnioskowanej subpopulacji 1. dapagliflozyna stanowiła terapię inicjującą leczenie w skojarzeniu z SoC, w pozostałych wnioskowanych subpopulacjach, dla których dostępne są dane z badań, dapagliflozyna jest terapią *add-on* do SoC (w tym MET). Komparator we włączonych badaniach jest na ogół zgodny z założonymi w PICO komparatorami. Należy przy tym podkreślić, że w badaniach porównujących dapagliflozynę z placebo wskazuje się, że w ramach placebo pacjenci otrzymywali standardową terapię przeciwcukrzycową (z wyłączeniem leków z grupy flozyn, do których należy oceniana interwencja), która stanowiła tło leczenia w grupie kontrolnej. W skład tej terapii najczęściej wchodziła metformina. Oznacza to, że metformina była obecna w grupie kontrolnej, spełniając tym samym założenie komparatora w analizie PICO — czyli porównanie dapagliflozyny z leczeniem standardowym opartym na metforminie. Zakres ocenianych punktów końcowych różni się między badaniami — tylko niektóre obejmują pełne spektrum skuteczności i bezpieczeństwa zgodne z PICO. Głównym źródłem danych dla pierwszorzędowych punktów końcowych sercowo-naczyniowych są badania: DECLARE-TIMI 58 [7] [8] [9], DAPA-HF [10] i Norhammar 2019 [15], dostarczające wyników dla twardych punktów końcowych w subpopulacjach chorych 1., 2., 4. Dodatkowo w badaniach DECLARE-TIMI 58 i DAPA-HF uwzględniono punkty końcowe dot. skuteczności metabolicznej. Odnalezione w ramach przeglądu systematycznego badania Henry 2012 [11] oraz Nauck 2011 [12] nie skupiają się na ocenie twardych punktów końcowych, co powinno być jednym z powodów wykluczenia tych badań w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Należy jednak podkreślić, że badania Henry 2012 oraz Nauck 2011 są jedynymi badaniami, w których przedstawiono bezpośrednie porównanie dapagliflozyny z aktywnym komparatorem (metformina/ pochodne sulfonylomocznia+metformina) w subpopulacjach 1., 3. (u pacjentów rozpoczynających leczenie dapagliflozyną oraz po niepowodzeniu leczenia metforminą). Dlatego postanowiono je włączyć do analizy klinicznej jako źródło danych uzupełniających dla drugorzędowych punktów końcowych dot. skuteczności metabolicznej.

W niniejszej analizie klinicznej, analogicznie jak w najaktualniejszej analizie klinicznej dla referencyjnego leku Forxiga [32], skupiono się na ocenie pierwszorzędowych twardych punktów końcowych (zgony, hospitalizacje, poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe, złożone nerkowe punkty końcowe). Punkty końcowe takie jak poprawa HbA1c, masa ciała czy ciśnienie tętnicze uznano za surogaty, ponieważ nie odzwierciedlają one bezpośrednio klinicznie istotnych zdarzeń dla pacjenta, lecz stanowią zmienne pośrednie, które mogą ulegać zmianom krótkoterminowym i nie zawsze przekładają się na długoterminową redukcję ryzyka zgonów, hospitalizacji czy powikłań narządowych.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego wyniki dla dapagliflozyny w zakresie twardych punktów końcowych pochodziły głównie z 4 badań RCT: DECLARE–TIMI 58 [7], DAPA-HF [33], DAPA-CKD [34], DELIVER [35], jednak tylko w badaniu DECLARE-TIMI 58 wszyscy włączani pacjenci mieli cukrzycę typu 2 i towarzyszące czynniki ryzyka lub stwierdzoną chorobę sercowo-naczyniową (CVD). W przypadku pozostałych badań nie były one dedykowane chorym z cukrzycą i CVD, jedynie w eksploracyjnej analizie badania DAPA-HF (Petrie 2020 [10]) analizowano osobno wyniki dot. twardych punktów końcowych dla podgrupy pacjentów z cukrzycą i CVD.

Przechodząc do otrzymanych wyników, dapagliflozyna, stosowana jako uzupełnienie standardowej opieki, wykazuje korzystny wpływ na rokowanie sercowo-naczyniowe i ryzyko niewydolności serca u pacjentów z cukrzycą typu 2. W badaniach obejmujących bardzo wysokie oraz objawową niewydolność serca lub wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe z obecnością czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, dapagliflozyna prowadziła do istotnej statystycznie redukcji złożonego punktu końcowego obejmującego zgon sercowo-naczyniowy lub hospitalizację z powodu niewydolności serca, a także do zmniejszenia liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca jako pojedynczego punktu końcowego. Efekty te były spójne w szerokich podgrupach pacjentów, w tym u chorych ze zróżnicowaną funkcją nerek, przy czym największe korzyści bezwzględne

obserwowano u pacjentów o wyższym wyjściowym ryzyku sercowo-nerkowym. Dodatkowo, dapagliflozyna istotnie zmniejszała ryzyko złożonego nerkowego punktu końcowego. W analizie według wyjściowego eGFR korzyści utrzymywały się przy eGFR 60–<90 ml/min/1,73 m² a przy eGFR <60 ml/min/1,73 m² obserwowano podobny kierunek efektu, choć bez istotności statystycznej.

W zakresie kontroli metabolicznej u chorych z cukrzycą typu 2 dapagliflozyna prowadziła do umiarkowanego, lecz istotnego statystycznie i klinicznie obniżenia HbA1c oraz do systematycznej redukcji masy ciała i ciśnienia tętniczego. Zmiany te, choć korzystne z perspektywy ogólnego profilu metabolicznego, mają ograniczone znaczenie kliniczne jako samodzielne punkty terapii, natomiast wspierają poprawę ogólnego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że dapagliflozyna ma korzystny lub neutralny profil w odniesieniu do poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym hipoglikemii i uszkodzenia nerek. Charakterystycznym i potwierdzonym zdarzeniem niepożądanym występującym w ramieniu dapagliflozyny jest zwiększone ryzyko zakażeń narządów płciowych, zwykle o łagodnym przebiegu i reagujących na leczenie. U pacjentów z cukrzycą typu 2 obserwuje się także zwiększone ryzyko kwasicy ketonowej. Nie stwierdzono istotnego zwiększenia ryzyka amputacji, złamań, ani nowotworów (z wyjątkiem raka pęcherza w jednym badaniu, bez potwierdzenia w innych analizach i danych długoterminowych). Istotne jest podkreślenie, że przedstawione zdarzenia niepożądane nie stanowią nowych obserwacji wynikających z niniejszej analizy, lecz są zgodne z dotychczasowym, szeroko udokumentowanym profilem bezpieczeństwa dapagliflozyny, odzwierciedlonym w obowiązującej Charakterystyce Produktu Leczniczego Diaflix – w przypadku zakażeń narządów płciowych mają one zazwyczaj łagodny przebieg, przewidywalny charakter oraz dobrze znaną strategię postępowania klinicznego; w przypadku cukrzycowej kwasicy ketonowej ryzyko to może być skutecznie ograniczane poprzez właściwą edukację pacjenta, ocenę czynników predysponujących [1].

Badanie RWE wskazują na istotną statystycznie poprawę związaną ze stosowaniem wnioskowanej technologii. Dapagliflozyna wykazywała istotne korzyści w zakresie redukcji hospitalizacji z powodu niewydolności serca, zgonów CV oraz zgonów całkowitych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Profil bezpieczeństwa był korzystny, bez istotnego statystycznie wzrostu ryzyka dla udaru, zawału, hipoglikemii czy migotania przedsionków.

Przeprowadzona analiza kliniczna potwierdza udowodnioną skuteczność dapagliflozyny zarówno w warunkach badań randomizowanych (w porównaniu z placebo), jak i w analizach z aktywnymi komparatorami. Wyniki te stanowią istotne podstawy do objęcia technologii finansowaniem ze środków publicznych.

Jednocześnie w ramach niniejszej analizy klinicznej dodatkowo w załączniku 12.7 przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej, które odzwierciedlają podejście zastosowane przez brytyjską agencję HTA National Institute for Health and Care Excellence (NICE) w ocenie skuteczności klinicznej inhibitorów SGLT-2 i pozwalają na umiejscowienie dapagliflozyny w szerszym kontekście porównań pomiędzy dostępnymi terapiami. Należy podkreślić, że powyższa metaanaliza sieciowa nie zastępuje podstawowych dowodów klinicznych pochodzących z randomizowanych badań klinicznych, lecz stanowi narzędzie wspierające interpretację względnej skuteczności terapii w obrębie danej klasy leków. Analiza ta wskazuje na porównywalną skuteczność dapagliflozyny względem pozostałych inhibitorów SGLT-2 w większości ocenianych punktów końcowych, przy braku jednoznacznych i spójnych dowodów na istotne różnice wewnątrz klasy, co wspiera interpretację efektu klasowego inhibitorów SGLT-2.

10. Ograniczenia

Niniejsza analiza kliniczna wiąże się z występowaniem pewnych ograniczeń, które należy uwzględnić przy ocenie efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa ocenianej interwencji (dapagliflozyny).

Włączone do analizy klinicznej badania nie spełniają w pełni szczegółowych kryteriów określonych dla poszczególnych subpopulacji wchodzących w skład wnioskowanej populacji docelowej. Należy przy tym podkreślić, że nie odnaleziono badań dedykowanych subpopulacji 5. z populacji docelowej oraz badań włączających populację pediatryczną. Brak dowodów naukowych w powyższych populacjach stanowi jednak ograniczenie o charakterze systemowym, wynikające z dotychczasowego sposobu projektowania badań klinicznych i niewielkiej liczebności tych grup pacjentów, a nie z metodologii niniejszej analizy.

Poniżej przedstawiono ograniczenia zidentyfikowane dla badań włączonych w ramach analizy klinicznej w poszczególnych subpopulacjach z wnioskowanej populacji docelowej:

Subpopulacja 1.:

- Badanie DAPA-HF obejmowało chorych z chorobą sercowo-naczyniową (bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe), niezależnie od statusu występowania cukrzycy typu 2, analiza wyników w podgrupie z DMT2 miała charakter eksploracyjny, dlatego przenoszenie wniosków z badania DAPA-HF na ogólną populację pacjentów z cukrzycą typu 2 jest ograniczone. Dodatkowym ograniczeniem DAPA-HF jest to, że dapagliflozyna była oceniana jako terapia dodawana do leczenia podtrzymującego, a nie jako leczenie rozpoczynające terapię zgodnie z definicją subpopulacji 1. Komparator w badaniu DAPA-HF stanowiło placebo na tle standardowej opieki (SoC), w ramach której dopuszczalne były równoległe terapie hipoglikemizujące – w tym metformina u części chorych. Tym samym ramię kontrolne nie odzwierciedla bezpośredniego porównania *head-to-head* z metforminą i poprzez istnienie w grupie kontrolnej różnych terapii, utrudnia jednoznaczne mapowanie wyników na założony w analizie komparator. Wyniki dotyczące występowania infekcji układu moczowo-płciowego, nowotworów czy zdarzeń wątrobowych nie były rutynowo zbierane, co zawęża pełny obraz bezpieczeństwa w tej populacji.
- Innym źródłem wyników dla subpopulacji 1. było badanie Henry 2012, w którym nie oceniano twardych punktów końcowych (zgony, hospitalizacje i poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe). Z uwagi na krótki czas obserwacji w badaniu (24 tygodnie), uzyskane wyniki dot. skuteczności metabolicznej nie przedstawiają pełnych, długoterminowych zmian HbA1c oraz nie wychwytują stabilizacji utraty masy ciała oraz późniejszych korzyści sercowo-nerkowych. Dodatkowo krótki czas obserwacji w badaniu nie pozwala na ocenę rzadkich lub późno ujawniających się AEs (np. ciężkie zdarzenia nerkowe, nowotwory, cukrzycowa kwasica ketonowa). Należy przy tym podkreślić, że badanie Henry 2012 obejmowało pacjentów z niekontrolowaną cukrzyca typu 2 rozpoczynających leczenie dapagliflozyną z szerokimi kryteriami wyłączeń (m.in. choroby nerek/wątroby, niedawne zdarzenia sercowo-naczyniowe), co powoduje, że uogólnienie wyników na populację 1. z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym jest ograniczone.

Subopulacja 2.:

- Pomimo że badanie DECLARE–TIMI 58 dostarcza dowodów dla subpopulacji 2. (pacjenci wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, w większości bez rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej i z czynnikami ryzyka), przedstawione wyniki pochodzą z populacji ogólnej, w której znaleźli się również pacjenci z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową. Choć stanowili oni mniejszość, ich obecność mogła wpływać na wyniki (m.in. przez większe obciążenie chorobowe). W konsekwencji wyniki te należy traktować z ostrożnością, z możliwością częściowego zaniżenia lub zawyżenia efektów w stosunku do rzeczywistego efektu w populacji bez rozpoznanej

choroby-sercowo-naczyniowej. Komparator w badaniu DECLARE-TIMI 58 stanowiło placebo na tle standardowej opieki (SoC), w ramach której dopuszczalne było stosowanie różnych terapii hipoglikemizujących – w tym metforminy u części chorych. Tym samym ramię kontrolne nie odzwierciedla bezpośredniego porównania *head-to-head* z metforminą i poprzez istnienie w grupie kontrolnej różnych terapii, utrudnia jednoznaczne mapowanie wyników na założony w analizie komparator.

+ Innym źródłem wyników dla subpopulacji 2. było badanie obserwacyjne Norhammar 2019. Pomimo że badanie dostarcza dowodów dla subpopulacji 2 (pacjenci wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, bez rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej i czynnikami ryzyka), przedstawione wyniki pochodzą z populacji ogólnej, w której znaleźli się również pacjenci z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową. Choć stanowili oni mniejszość, ich obecność mogła wpływać na wyniki (m.in. przez większe obciążenie chorobowe). W konsekwencji wyniki te należy traktować z ostrożnością, z możliwością częściowego zaniżenia lub zawyżenia efektów w stosunku do rzeczywistego efektu w populacji bez rozpoznanej choroby-sercowo-naczyniowej. Komparator w badaniu Norhammar 2019 stanowiła standardowa terapia (SoC), w ramach której dopuszczalne było stosowanie różnych terapie hipoglikemizujących – w tym metforminy u części chorych. Tym samym ramię kontrolne nie odzwierciedla bezpośredniego porównania *head-to-head* z metforminą i poprzez istnienie w grupie kontrolnej różnych terapii, utrudnia jednoznaczne mapowanie wyników na założony w analizie komparator.

Populacja 3.

+ Głównym ograniczeniem badania Nauck 2011 wraz z analizami z przedłużenia badania jest brak danych o twardych wynikach sercowo-naczyniowych czy nerkowych. Dodatkowo, analizy w okresach przedłużonych miały charakter eksploracyjny, a dane pochodziły głównie od pacjentów, którzy dobrze tolerowali terapię i pozostali w badaniu. Istnieje więc ryzyko, że wykazane długoterminowe różnice w wynikach dot. skuteczności i bezpieczeństwa mogą wyglądać stabilniej lub korzystniej, niż wystąpiłyby w pełnej, nieselekcjonowanej populacji (tzn. zawyżenie efektów w stosunku do rzeczywistego efektu w populacji ogólnej). W związku z tym wyniki po 104. i 208. tygodniu należy traktować jako obciążone ryzykiem i interpretować je z ostrożnością.

Populacja 4.:

+ Badanie DAPA-HF obejmowało chorych z pogorszoną funkcją nerek, niezależnie od statusu występowania cukrzycy typu 2, analiza wyników w podgrupie z DMT2 miała charakter eksploracyjny, dlatego przenoszenie wniosków z badania DAPA-HF na ogólną populację pacjentów z cukrzycą typu 2 jest ograniczone. Komparator w badaniach DECLARE-TIMI 58 i DAPA-HF stanowiło placebo na tle standardowej opieki (SoC), w ramach której dopuszczalne było stosowanie różnych terapii hipoglikemizujących – w tym metforminy u części chorych. Tym samym ramię kontrolne w obu badaniach nie odzwierciedla bezpośredniego porównania *head-to-head* z metforminą i poprzez istnienie w grupie kontrolnej różnych terapii, utrudnia jednoznaczne mapowanie wyników na założony w analizie komparator. Należy także podkreślić, że wyniki dot. bezpieczeństwa z badania DECLARE-TIMI 58 pochodziły z populacji ogólnej, w której część pacjentów posiadała wyjściowo dobrą funkcją nerek bez wyodrębnienia danych dla pacjentów z eGFR <90 ml/min/1,73 m^2, dlatego wyniki z tego badania należy interpretować z ostrożnością w populacji 4.

11. Zgodność analiz z wymaganiami Rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań

Element / definicja	Podstawa	Komentarz (rozdział)
Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: + charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; + charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, med. wnioskowaną technologią; + parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; + metodyki badań	§ 4 ust. 1 pkt 3 i 4	3
Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	§ 4 ust. 1 pkt 5	4.2
Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	§ 4 ust. 3 pkt 1	5, 6 i 7
Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	§ 4 ust. 3 pkt 2	4.1
Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	§ 4 ust. 3 pkt 3	12.1
Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	§ 4 ust. 3 pkt 4	3, 4, 12.6
Charakterystykę każdego z badań pierwotnych włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnianiem:		
Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	§ 4 ust. 3 pkt 5	12.4, 12.5
Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	§ 4 ust. 3 pkt 5	12.4, 12.5
Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	§ 4 ust. 3 pkt 5	12.4, 12.5
Charakterystyki grupy osób badanych	§ 4 ust. 3 pkt 5	12.4, 12.5
Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	§ 4 ust. 3 pkt 5	12.4, 12.5
Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	§ 4 ust. 3 pkt 5	12.4, 12.5
Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	§ 4 ust. 3 pkt 5	12.4, 12.5
Wskazania źródeł finansowania badania	§ 4 ust. 3 pkt 5	12.4, 12.5
Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	§ 4 ust. 3 pkt 6	5, 6 i 7
Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLWMiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. Food and Drug Administration – Amerykańska Agencja med. Żywności i Leków)	§ 4 ust. 3 pkt 7	8
W przypadku gdy nie istnieje technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	§ 4 ust. 4	n.d
Opis problemu zdrowotnego	§ 4 ust. 1 pkt 1	3 w APD
Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	§ 4 ust. 1 pkt 1	3.7 w APD
Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	§ 4 ust. 1 pkt 2	5 w APD

12. Załączniki

12.1 Strategia wyszukiwania badań oceniających stosowanie dapagliflozyny

Tabela 45. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed) z dnia 03.10.2025

Nr	Kwerenda	Wynik
#1	diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms]	193 193
#2	diabetes[Title/Abstract]	761 445
#3	mellitus[Title/Abstract]	299 468
#4	(#2 AND #3) OR #2	761 445
#5	"Noninsulin Dependent"[Title/Abstract] OR "Noninsulin-Dependent"[Title/Abstract] OR "Non Insulin Dependent"[Title/Abstract] OR "Non-Insulin Dependent"[Title/Abstract] OR "Non-Insulin-Dependent"[Title/Abstract] OR "insulin independent"[Title/Abstract]	14 229
#6	"type 2"[Title/Abstract] OR "type-2"[Title/Abstract] OR "type II"[Title/Abstract] OR "type-II"[Title/Abstract]	40 524
#7	#5 OR #6	416 123
#8	#4 AND #7	234 661
#9	DMT2[Title/Abstract] OR T2DM[Title/Abstract] OR DM2[Title/Abstract] OR DT2[Title/Abstract] OR T2D[Title/Abstract] OR NIDDM[Title/Abstract] OR NID[Title/Abstract]	76 812
#10	#1 OR #8 OR #9	285 398
#11	Cardiovascular Diseases[MeSH Terms]	2 894 687
#12	"Cardiovascular Diseases"[Title/Abstract] OR "Cardiovascular Disease"[Title/Abstract]	277 266
#13	cardiovascular[Title/Abstract] AND risk[Title/Abstract]	305 964
#14	#11 OR #12 OR #13	3 074 001
#15	#10 AND #14	7 594
#16	dapagliflozin[Supplementary Concept]	2 103
#17	dapagliflozin[Title/Abstract]	3 798
#18	2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol[Title/Abstract]	2
#19	"BMS 512148"[Title/Abstract]	6
#20	"BMS-512148"[Title/Abstract]	6
#21	"BMS512148"[Title/Abstract]	6
#22	#19 OR #20 OR #21	8
#23	#16 OR #17 OR #18 OR #22	3 949
#24	#15 AND #23	893
#25	#15 AND #23, filtr: Adaptive Clinical Trial, Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, Multicenter Study, Network Meta-Analysis, Observational Study, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	275

Tabela 46. Strategia wyszukiwania w bazie Embase z dnia 02.10.2025

Nr	Kwerenda	Wynik
#1	control* AND (study:ab,ti,kw OR studies:ab,ti,kw OR trial*:ab,ti,kw OR group*:ab,ti,kw)	11 241 671
#2	randomized AND controlled AND trial:pt	213 971
#3	controlled AND clinical AND trial:pt	352 727
#4	pragmatic AND clinical AND trial:pt	3 642
#5	clinical AND study:pt	-
#6	adaptive AND clinical AND trial:pt	5 604
#7	equivalence AND trial:pt	1 371
#8	clinical AND trial:pt	533 362
#9	clinical AND trial AND protocol:pt	-
#10	multicenter AND study:pt	-
#11	clinical AND studies:kw	50 338
#12	'clinical trial'/exp	2 607 115
#13	'multicenter study'/exp	515 582
#14	'randomization'	189 233
#15	random AND allocation	10 492
#16	'double-blind method'	1 019
#17	'double blind procedure'	309 547
#18	'double-blind studies'	2 771
#19	'single-blind method'	187
#20	'single blind procedure'	82 375
#21	'single-blind studies'	47
#22	'placebos'	5 065
#23	'placebo'	651 084
#24	'control groups'	158 220
#25	'control group'	904 870
#26	'cross-over studies' OR 'crossover procedure'	105 412
#27	random*:ab,ti,kw OR sham:ab,ti,kw OR placebo*:ab,ti,kw	2 762 002
#28	(singl*:ab,ti,kw OR doubl*:ab,ti,kw) AND (blind*:ab,ti,kw OR dumm*:ab,ti,kw OR mask*:ab,ti,kw)	433 931
#29	(tripl*:ab,ti,kw OR trebl:ab,ti,kw) AND (blind*:ab,ti,kw OR dumm*:ab,ti,kw OR mask*:ab,ti,kw)	8 800
#30	control* AND (study:ab,ti,kw OR studies:ab,ti,kw OR trial*:ab,ti,kw OR group*:ab,ti,kw)	11 241 671
#31	clinical* AND (study:ab,ti,kw OR studies:ab,ti,kw OR trial*:ab,ti,kw OR group*:ab,ti,kw)	11 651 475
#32	(nonrandom*:ab,ti,kw OR non:ab,ti,kw) AND random*:ab,ti,kw OR 'non random*':ab,ti,kw OR 'quasi random*':ab,ti,kw OR quasirandom*:ab,ti,kw	446 800
#33	(crossover:ab,ti,kw OR 'cross over':ab,ti,kw) AND (study:ab,ti,kw OR studies:ab,ti,kw OR trial*:ab,ti,kw)	136 809
#34	(multicent*:ab,ti,kw OR 'multi cent*':ab,ti,kw) AND (study:ab,ti,kw OR studies:ab,ti,kw OR trial*:ab,ti,kw)	527 517
#35	allocated:ab,ti,kw	137 329
#36	(open:ab,ti,kw AND label:ab,ti,kw OR 'open label':ab,ti,kw) AND (study:ab,ti,kw OR studies:ab,ti,kw OR trial*:ab,ti,kw)	187 919
#37	(equivalence:ab,ti,kw OR superiority:ab,ti,kw OR 'non inferiority':ab,ti,kw OR noninferiority:ab,ti,kw) AND (study:ab,ti,kw OR studies:ab,ti,kw OR trial*:ab,ti,kw)	104 726
#38	(pragmatic:ab,ti,kw AND study:ab,ti,kw OR pragmatic:ab,ti,kw) AND studies:ab,ti,kw	8 662
#39	(pragmatic:ab,ti,kw OR practical:ab,ti,kw) AND trial*:ab,ti,kw	48 087
#40	(quasiexperimental:ab,ti,kw OR 'quasi experimental':ab,ti,kw) AND (study:ab,ti,kw OR studies:ab,ti,kw OR trial*:ab,ti,kw)	31 284
#41	trial:ti,kw	616 194

#42	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41	17 129 279
#43	'animal'/exp	36 640 293
#44	'animal experimentation'/exp	3 432 685
#45	'models animal'/exp	2 028 286
#46	'animal experiment'/exp	3 432 685
#47	'nonhuman'	8 340 273
#48	'vertebrate'/exp	35 927 377
#49	#43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48	38 683 062
#50	'humans'/exp	30 266 925
#51	'human experiment'/exp	730 510
#52	#50 OR #51	30 270 682
#53	#49 NOT #52	8 414 590
#54	#42 NOT #53	14 388 785
#55	'dapagliflozin'/exp	12 640
#56	'dapagliflozin':ab,ti,kw	7 404
#57	'2-3-4-ethoxybenzyl-4-chlorophenyl-6-hydroxymethyltetrahydro-2h-pyran-3,4,5-triol':ab,ti,kw	2
#58	'bms 512148':ab,ti,kw	19
#59	'bms512148':ab,ti,kw	20
#60	#55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59	13 056
#61	'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp	432 938
#62	'diabetes mellitus':ab,ti,kw	458 189
#63	'non insulin dependent':ab,ti,kw	13 842
#64	'noninsulin dependent':ab,ti,kw	1 906
#65	'type 2':ab,ti,kw	452 778
#66	'type ii':ab,ti,kw	153 093
#67	#63 OR #64 OR #65 OR #66	612 024
#68	#62 AND #67	170 006
#69	'dmt2':ab,ti,kw	509
#70	't2dm':ab,ti,kw	71 945
#71	'dm2':ab,ti,kw	6 409
#72	'dt2':ab,ti,kw	465
#73	'niddm':ab,ti,kw	8 453
#74	'nid':ab,ti,kw	876
#75	#69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74	88 329
#76	#61 OR #68 OR #75	465 228
#77	'cardiovascular disease'/exp	6 200 719
#78	'cardiovascular disease*':ab,ti,kw	412 942
#79	'cardiovascular risk':ab,ti,kw	158 012
#80	'cardiovascular risk'/exp	287 070
#81	#77 OR #78 OR #79 OR #80	6 309 064
#82	#76 AND #81	191 551
#83	#60 AND #82	4 377
#84	#54 AND #83	3 320
#85	#54 AND #83 AND [clinical study]/lim AND [embase]/lim	1 549

Tabela 47. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library z dnia 02.10.2025

Nr	Kwerenda	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	27098
#2	(diabetes):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	130655
#3	(mellitus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	89306
#4	(#2 AND #3) OR #2	130655
#5	("Noninsulin Dependent" OR "Noninsulin-Dependent" OR "Non Insulin Dependent" OR "Non-Insulin Dependent" OR "Non-Insulin-Dependent" OR "insulin independent"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23746
#6	("type 2" OR "type-2" OR "type II" OR "type-II"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	67220
#7	#5 OR #6	69276
#8	#4 AND #7	60430
#9	(DMT2 OR T2DM OR DM2 OR DT2 OR T2D OR NIDDM OR NID):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17241
#10	#1 OR #8 OR #9	61679
#11	MeSH descriptor: [Cardiovascular Diseases] explode all trees	159581
#12	("Cardiovascular Diseases" OR "Cardiovascular Disease"):ti,ab,kw	41571
#13	(cardiovascular AND risk):ti,ab,kw	51575
#14	#11 OR #12 OR #13	199340
#15	#10 AND #14	13312
#16	(dapagliflozin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2591
#17	("2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10
#18	("BMS 512148"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	42
#19	("BMS-512148"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	42
#20	("BMS512148"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#21	#18 OR #19 OR #20	43
#22	#16 OR #17 OR #21	2597
#23	#15 AND #22	492

12.2 Narzędzia oceny wiarygodności badań

12.2.1 Kwestionariusz ROB-2

Tabela 48. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB-2

Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN /N / BI)
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu:		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.2 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		NA / T / PT / PN / N /BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		NA / T / PT / PN / N /BI
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		NA / T / PT / PN / N /BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T / PT / PN / N /BI
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał zaznaczonego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		NA / T / PT / PN / N /BI
Ocena ryzyka błędu:		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt wynikający z przestrzegania zaleceń dot. interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N /BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby przeprowadzające interwencje były świadome interwencji przydzielonych uczestnikom w trakcie badania?		T / PT / PN / N /BI
2.3. Jeśli odpowiedź na 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy ważne interwencje nieobjęte protokołem były zrównoważone w grupach interwencyjnych?		ND / T / PT / PN / N /BI
2.4. [Jeśli dotyczy:] Czy wystąpiły uchybienia w realizacji interwencji, które mogły mieć wpływ na jej wynik?		ND / T / PT / PN / N /BI
2.5. [Jeśli dotyczy:] Czy doszło do nieprzestrzegania wyznaczonego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki uczestników?		ND / T / PT / PN / N /BI
2.6. Jeśli odpowiedź na 2.3 była N/PN albo odpowiedź na 2.4 lub 2.5 była T/TP/BI: Czy zastosowano odpowiednią analizę w celu oszacowania wpływu stosowania się do interwencji?		ND / T / PT / PN / N /BI
Ocena ryzyka błędu:		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane do analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		T / PT / PN / N /BI
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1 była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND / T / PT / PN / N
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2 była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości??		ND / T / PT / PN / N /BI
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND / T / PT / PN / N /BI

Ocena ryzyka błędu:		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?		T / PT / PN / N /BI
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić pomiędzy grupami?		T / PT / PN / N /BI
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / PN / N /BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / PN / N /BI
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była T/PT/BI: czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymanej interwencji?		ND / T / PT / PN / N /BI
Ocena ryzyka błędu:		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?		T / PT / PN / N /BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z ...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		T / PT / PN / N /BI
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		T / PT / PN / N /BI
Ocena ryzyka błędu:		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu:		**Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia**

Poziomy ryzyka błędu systematycznego	**Kryteria**
Niskie ryzyko błędu	Ocenia się, że badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich domenach w odniesieniu do tego wyniku.
Pewne zastrzeżenia	Ocenia się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku, ale nie wiąże się z wysokim ryzykiem stronniczości w żadnej z domen.
Wysokie ryzyko błędu	Ocenia się, że badanie jest obarczone wysokim ryzykiem błędu w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku. Lub Ocenia się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w odniesieniu do wielu domen w sposób, który znacznie obniża zaufanie do wyniku.

Ocena ryzyka błędu systematycznego: odpowiedzi podkreślone na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości.

W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów innych pytań, nie stosuje się formatowania.

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

12.2.2 Kwestionariusz AMSTAR

Tabela 49. Ocena wiarygodności badań wtórnych (AMSTAR-2)

Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR-2)	
Szczegóły przeglądu systematycznego	
Referencja	
Tytuł	
Pytania	
Pytanie	Odpowiedź
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO? **(Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?)**	☐ Tak ☐ Nie
"Tak" jeśli zawiera opis WSZYSTKICH poniższych: **☐ populacja** **☐ interwencja** **☐ komparator** **☐ punkty końcowe** **Opcjonalne (zalecane):** **☐ ramy czasowe okresu obserwacji**	
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem oraz czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? **(Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?)**	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
„Częściowo tak" jeśli: **Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, ang. guide), który zawiera wszystkie poniższe:** **☐ pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć** **☐ strategia wyszukiwania** **☐ kryteria włączenia i wykluczenia** **☐ ocena ryzyka błędu systematycznego** **„Tak" jeśli:** **Protokół zawiera wszystkie powyższe oraz jest zarejestrowany i zawiera wszystkie poniższe:** **☐ plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana** **☐ plan badania heterogeniczności** **☐ uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu**	
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu? **(Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?)**	☐Tak ☐Nie
„Tak" jeśli: **W przeglądzie uwzględniono jedno z poniższych:** **☐ uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT** **☐ uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT** **☐ uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT**	
4. Czy zastosowano kompleksową strategię wyszukiwania literatury? **(Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?)**	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
„Częściowo tak" jeśli spełniono WSZYSTKIE z poniższych: **☐ przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego)** **☐ podano użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania** **☐ w przypadku zastosowania ograniczeń odnośnie publikacji (np. język publikacji) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania** **„Tak" jeśli dodatkowo spełniono WSZYSTKIE z poniższych:** **☐ przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań** **☐ przeszukano rejestry badań klinicznych** **☐ konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny** **☐ gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę**	

☐ wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu	
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? (Did the review authors perform study selection in duplicate?)	☐ Tak ☐ Nie
„Tak" jeśli spełniono JEDNO z poniższych: ☐ ≥ 2 analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu ☐ 2 analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (≥ 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków	
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? (Did the review authors perform data extraction in duplicate?)	☐ Tak ☐ Nie
„Tak" jeśli spełniono JEDNO z poniższych: ☐ ≥ 2 analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować ☐ 2 analityków wykonało ekstrakcję danych próbki badań i osiągnęło wysoką zgodność (≥ 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków	
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? (Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?)	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
„Częściowo tak" jeśli: ☐ przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu „Tak" jeśli dodatkowo: ☐ podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu	
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu? (Did the review authors describe the included studies in adequate detail?)	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
"Częściowo tak" jeśli spełniono WSZYSTKIE poniższe: ☐ opisano populację ☐ opisano interwencję ☐ opisano komparator ☐ opisano punkty końcowe ☐ opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie "Tak", jeśli dodatkowo spełniono WSZYSTKIE poniższe: ☐ szczegółowo opisano populację ☐ szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ opisano warunki/lokalizację danego badania ☐ określono ramy czasowe okresu obserwacji (ang. follow-up)	
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. risk of bias) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? (Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?)	
Dla RCT: Dla „częściowo tak" ocena ryzyka błędu systematycznego uwzględniała: ☐ brak ukrycia kodu alokacji oraz ☐ brak zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (niekonieczne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) Dla „tak" ocena ryzyka błędu systematycznego uwzględniała, czy: ☐ sekwencja alokacji nie była w pełni losowa ☐ selektywnie raportowano wyniki dla określonego punktu końcowego spośród wielu pomiarów lub analiz	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie ☐ Tylko nie-RCT
Dla nie-RCT (ang. non-randomised studies of interventions): Dla „częściowo tak" ocena ryzyka uwzględniała obecność: ☐ czynników zakłócających oraz ☐ błędu systematycznego doboru próby (ang. selection bias) Dla „tak" ocena ryzyka uwzględniała: ☐ metody stosowane do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz ☐ selektywne raportowanie wyników i/lub analiz dla określonego punktu końcowego	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie ☐ Tylko RCT

10. Czy przedstawiono informacje na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? **(Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?)**	☐ Tak ☐ Nie
„Tak" jeśli: ☐ **w przeglądzie zamieszczono informacje o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu** **Komentarz: jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowana poszczególnych badań, ale nie zostały zaraportowane, można zaznaczyć „tak".**	
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? **(If meta-analysis was performed, did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?)**	
Dla RCT: „Tak" jeśli: ☐ **przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie** ☐ **ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje** ☐ **ORAZ zbadano przyczyny heterogeniczności**	☐ Tak ☐ Nie ☐ Brak MA
Dla nie-RCT: „Tak" jeśli **WSZYSTKIE** poniższe: ☐ **przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie** ☐ **ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje** ☐ **ORAZ syntezy wyników dokonano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie syntezy wyników na podstawie danych surowych** ☐ **ORAZ przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań**	☐ Tak ☐ Nie ☐ Brak MA
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (ang. risk of bias) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników? **(If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?)**	☐ Tak ☐ Nie ☐ Brak MA
„Tak" jeśli: ☐ **przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku błędu** ☐ **LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym ryzyku błędu w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu**	
13. Czy wzięto pod uwagę ryzyko błędu dla poszczególnych badań w ramach interpretacji/omówienia wyników przeglądu? **(Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?)**	☐ Tak ☐ Nie
„Tak" jeśli: ☐ **do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim ryzyku błędu** ☐ **LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu**	
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i omówiono zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników? **(Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?)**	☐ Tak ☐ Nie
„Tak" jeśli: ☐ **brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub** ☐ **w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu**	
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu systematycznego publikacji (ang. publication bias) i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? **(If they performed quantitative synthesis, did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small-study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?)**	☐ Tak ☐ Nie ☐ Brak MA
„Tak" jeśli:	

☐ **wynik oceny ryzyka błędu publikacji (ang. publication bias) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu**	
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w takcie przeprowadzania przeglądu? **(Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?)**	☐ Tak ☐ Nie
„Tak" jeśli: ☐ **autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub** ☐ **autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku potencjalnego konfliktu interesów**	
Podsumowanie	
Liczba odpowiedzi negatywnych	/ 18
Liczba odpowiedzi negatywnych w domenach kluczowych	/ 9
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	
Kryteria końcowej oceny jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	
WYSOKA	Przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań. Brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową
UMIARKOWANA	Przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań. Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową. Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej.
NISKA	Przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań. Jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych.
KRYTYCZNIE NISKA	Nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań. Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie kluczowej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych.
Szarym tłem oznaczono odpowiedzi dotyczące kluczowych domen oceny oraz oceny końcowej.	

12.2.3 Kwestionariusz skali NOS

Tabela 50. Kwestionariusz oceny jakości badań kohortowych w skali NOS

Raport z oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Referencja		
Akronim badania w analizie		
Pytania		Komentarz
CZĘŚĆ 1: DOBÓR PACJENTÓW		
1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik	☐ w sposób właściwy reprezentuje populację * ☐ w pewnym stopniu reprezentuje populację * ☐ wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy ☐ brak opisu	
2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik	☐ dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji * ☐ dobrani w inny sposób ☐ brak opisu	
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	☐ wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) * ☐ ustrukturyzowany wywiad * ☐ spontaniczne raportowanie ☐ brak opisu	
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania	☐ tak * ☐ nie	
Ocena	Wybierz element. / 4	
CZĘŚĆ 2: CZYNNIKI ZAKŁÓCAJĄCE		
1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	☐ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) * ☐ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)	
Ocena	Wybierz element. / 2	
CZĘŚĆ 3: OCENA EFEKTÓW ZDROWOTNYCH		
1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	☐ tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby * ☐ łączenie rekordów (ang. rekord linkage) * ☐ spontaniczne zgłoszenia pacjentów ☐ brak opisu	
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	☐ tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) * ☐ nie	
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	☐ tak ☐ niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania * ☐ odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania ☐ nie podano	
Ocena	Wybierz element. / 3	
Końcowa ocena badania		
Ocena	Wybierz element. / 9	
Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające.		

12.3 Ocena jakości badań włączonych do analizy

12.3.1 Ocena jakości badań randomizowanych włączonych do analizy

Tabela 51. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: DECLARE-TIMI 58

Raport z oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Szczegóły badania		
0.1.1. Referencja	10.1056/NEJMoa1812389	
0.1.2 Akronim badania w ramach analizy	DECLARE-TIMI 58 - Wiviott-2019	
Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen	Ocena	Komentarz
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie	
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji		
ITT	Zastrzeżenia	
PP	NA	
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	Niskie	
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie	
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie	
Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu		
Wynik oceny	Zastrzeżenia	
Opcjonalnie: Jakie jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?	ND	
Kryteria ogólnej oceny ryzyka błędu systematycznego		
Niskie ryzyko błędu	Ocenia się, że badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich domenach w odniesieniu do tego wyniku.	
Pewne zastrzeżenia	Ocenia się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku, ale nie wiąże się z wysokim ryzykiem stronniczości w żadnej z domen.	
Wysokie ryzyko błędu	Ocenia się, że badanie jest obarczone wysokim ryzykiem błędu w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku.	
	lub	
	Ocenia się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w odniesieniu do wielu domen w sposób, który znacznie obniża zaufanie do wyniku.	
Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB-2)		
0.2. Projekt badania		
0.2.1 Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	PRAWDA	
0.2.2 Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	FAŁSZ	
0.2.3 Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grup) z indywidualną randomizacją	FAŁSZ	
0.3. Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
0.3.1 Interwencja	Dapagliflozyna 10 mg	
0.3.2 Komparator	Placebo	
0.4. Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
0.4.1. Odpowiedź	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE) oraz złożone zdarzenie obejmujące zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizację z powodu niewydolności serca	

0.5. Określ oceniany wynik liczbowy:		
W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 (95%CI: 0,83; 2,77) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
0.5.1. Odpowiedź	HR MACE = 0.93 (95% CI, 0.84-1.03) P=0.17 HR dla zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca = 0.83; 95% CI, 0.73-0.95; P=0.005	
0.6. Jeśli celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku …?		
0.6.1. do oceny efektu wynikającego *z przypisania do interwencji* (efekt zgodny z intencją leczenia, ang. *the 'intention-to-treat' effect, ITT effect*)	PRAWDA	
0.6.2. do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem, ang. *the 'per-protocol' effect, PP effect*)	FAŁSZ	
0.7. Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przynajmniej jedno musi być sprawdzone):		
0.7.1. stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	FAŁSZ	
0.7.2. niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	FAŁSZ	
0.7.3. nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	FAŁSZ	
0.8. Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
0.8.1. Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania	PRAWDA	
0.8.2. Protokół badania	PRAWDA	
0.8.3. Plan analizy statystycznej (ang. *statistical analysis plan, SAP*)	PRAWDA	
0.8.4. Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis ClinicalTrials.gov)	PRAWDA	
0.8.5. Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, ang. *GSK Clinical Study Register record*)	FAŁSZ	
0.8.6. „Szara literatura" (np. niepublikowane prace)	FAŁSZ	
0.8.7. Abstrakty konferencyjne dot. badania	FAŁSZ	
0.8.8. Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, rakiet zatwierdzenia leku)	FAŁSZ	
0.8.9. Wniosek do komisji etyki badań	FAŁSZ	
0.8.10. Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	FAŁSZ	
0.8.11. Osobista komunikacja z badaczem	FAŁSZ	
0.8.12. Osobista komunikacja ze sponsorem	FAŁSZ	
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Y	
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Y	
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	N	
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?	ND	
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji		
Efekt przypisania do interwencji (ang. *Intention-to-treat*)		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej interwencji w trakcie badania?	pY	Kwasica ketonowa u chorych na cukrzycę występowała częściej w grupie przyjmującej dapagliflozynę niż placebo

		(0,3% vs. 0,1%, p = 0,02). Ponadto infekcje narządów płciowych prowadzące do przerwania leczenia lub uznane za poważne zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie przyjmującej dapagliflozynę (0,9% vs. 0,1%, p < 0,001). Mogło to potencjalnie skłonić uczestników do wywnioskowania, jaką interwencję im przypisano.
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	pY	Podobnie jak w przypadku pacjentów, obserwacje działań niepożądanych mogły umożliwić opiekunom i osobom dostarczającym interwencje wywnioskowanie, jakie leczenie otrzymywali pacjenci.
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.2 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	NI	
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Y	
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał zaznaczonego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka Part.1	Zastrzeżenia	
Ocena ryzyka Part.2	Niskie	
Ocena ryzyka	Zastrzeżenia	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?	ND	
Efekt wynikający z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (ang. *Per-protocol*)		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		
2.2. Czy opiekunowie i osoby przeprowadzające interwencje były świadome interwencji przydzielonych uczestnikom w trakcie badania?		
2.3. Jeśli odpowiedź na 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy ważne interwencje nieobjęte protokołem były zrównoważone w grupach interwencyjnych?		
2.4. [Jeśli dotyczy:] Czy wystąpiły uchybienia w realizacji interwencji, które mogły mieć wpływ na jej wynik?		
2.5. [Jeśli dotyczy:] Czy doszło do nieprzestrzegania wyznaczonego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki uczestników?		
2.6. Jeśli odpowiedź na 2.3 była N/PN albo odpowiedź na 2.4 lub 2.5 była T/TP/BI: Czy zastosowano odpowiednią analizę w celu oszacowania wpływu stosowania się do interwencji?		
Ocena ryzyka błędu	NA	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek błędu wynikającego z odstępstw od zamierzonych interwencji?		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz

3.1. Czy dane do analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	pY	Pomimo tego, że niektórzy pacjenci przerwali leczenie, niski odsetek wycofania zgody i utraty kontaktu sugeruje, że wyniki zostały prawdopodobnie zebrane dla znacznej większości zrandomizowanych pacjentów.
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1 była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2 była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości??		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?	ND	
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	pN	
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić pomiędzy grupami?	pN	
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	N	
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była T/PT/BI: czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?	pN	
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?	Y	
5.2 Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	N	
5.3 Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z wielu możliwych analiz danych?	N	
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?	ND	
Y – tak; PY – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; NI – brak informacji; NA – nie dotyczy.		
Ocena ryzyka błędu systematycznego: odpowiedzi na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, natomiast odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów innych pytań, nie stosuje się formatowania.		

Tabela 52 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: DAPA-HF

Raport z oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Szczegóły badania		
0.1.1. Referencja	10.1056/NEJMoa1911303	
0.1.2 Akronim badania w ramach analizy	DAPA-HF - McMurray-2019	
Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen	Ocena	Komentarz
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie	
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji		
ITT	Niskie	
PP	NA	
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	Niskie	
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie	
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie	
Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu		
Wynik oceny	Niskie	
Opcjonalnie: Jakie jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?	ND	
Kryteria ogólnej oceny ryzyka błędu systematycznego		
Niskie ryzyko błędu	Ocenia się, że badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich domenach w odniesieniu do tego wyniku.	
Pewne zastrzeżenia	Ocenia się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku, ale nie wiąże się z wysokim ryzykiem stronniczości w żadnej z domen.	
Wysokie ryzyko błędu	Ocenia się, że badanie jest obarczone wysokim ryzykiem błędu w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku.	
	lub	
	Ocenia się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w odniesieniu do wielu domen w sposób, który znacznie obniża zaufanie do wyniku.	
Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB-2)		
0.2. Projekt badania		
0.2.1 Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	PRAWDA	
0.2.2 Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	FAŁSZ	
0.2.3 Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grup) z indywidualną randomizacją	FAŁSZ	
0.3. Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
0.3.1 Interwencja	Dapagliflozyna 10 mg	
0.3.2 Komparator	Placebo	
0.4. Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
0.4.1. Odpowiedź	Pogarszająca się niewydolność serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	
0.5. Określ oceniany wynik liczbowy:		
W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 (95%CI: 0,83; 2,77) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
0.5.1. Odpowiedź	HR = 0.74 (95% CI, 0.65-0.85); P<0.001 (Tab. 2)	

0.6. Jeśli celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku …?		
0.6.1. do oceny efektu wynikającego *z przypisania do interwencji* (efekt zgodny z intencją leczenia, ang. *the 'intention-to-treat' effect, ITT effect*)	PRAWDA	
0.6.2. do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem, ang. *the 'per-protocol' effect, PP effect*)	FAŁSZ	
0.7. Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przynajmniej jedno musi być sprawdzone):		
0.7.1. stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	FAŁSZ	
0.7.2. niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	FAŁSZ	
0.7.3. nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	FAŁSZ	
0.8. Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
0.8.1. Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania	PRAWDA	
0.8.2. Protokół badania	PRAWDA	
0.8.3. Plan analizy statystycznej (ang. *statistical analysis plan, SAP*)	PRAWDA	
0.8.4. Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis ClinicalTrials.gov)	PRAWDA	
0.8.5. Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, ang. *GSK Clinical Study Register record*)	FAŁSZ	
0.8.6. „Szara literatura" (np. niepublikowane prace)	FAŁSZ	
0.8.7. Abstrakty konferencyjne dot. badania	FAŁSZ	
0.8.8. Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, rakiet zatwierdzenia leku)	FAŁSZ	
0.8.9. Wniosek do komisji etyki badań	FAŁSZ	
0.8.10. Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	FAŁSZ	
0.8.11. Osobista komunikacja z badaczem	FAŁSZ	
0.8.12. Osobista komunikacja ze sponsorem	FAŁSZ	
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Y	
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Y	
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	N	
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?	ND	
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji		
Efekt przypisania do interwencji (ang. *Intention-to-treat*)		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej interwencji w trakcie badania?	N	
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	N	
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.2 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		

2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Y	
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał zaznaczonego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka Part.1	Niskie	
Ocena ryzyka Part.2	Niskie	
Ocena ryzyka	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?	ND	
Efekt wynikający z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (ang. *Per-protocol*)		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		
2.2. Czy opiekunowie i osoby przeprowadzające interwencje były świadome interwencji przydzielonych uczestnikom w trakcie badania?		
2.3. Jeśli odpowiedź na 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy ważne interwencje nieobjęte protokołem były zrównoważone w grupach interwencyjnych?		
2.4. [Jeśli dotyczy:] Czy wystąpiły uchybienia w realizacji interwencji, które mogły mieć wpływ na jej wynik?		
2.5. [Jeśli dotyczy:] Czy doszło do nieprzestrzegania wyznaczonego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki uczestników?		
2.6. Jeśli odpowiedź na 2.3 była N/PN albo odpowiedź na 2.4 lub 2.5 była T/TP/BI: Czy zastosowano odpowiednią analizę w celu oszacowania wpływu stosowania się do interwencji?		
Ocena ryzyka błędu	NA	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek błędu wynikającego z odstępstw od zamierzonych interwencji?		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
3.1. Czy dane do analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Y	
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1 była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2 była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości??		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?	ND	
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	N	
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić pomiędzy grupami?	N	

4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	N	
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była T/PT/BI: czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?	N	
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?	Y	
5.2 Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	N	
5.3 Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z wielu możliwych analiz danych?	N	
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?	ND	
Y – tak; PY – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; NI – brak informacji; NA – nie dotyczy.		
Ocena ryzyka błędu systematycznego: odpowiedzi na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, natomiast odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów innych pytań, nie stosuje się formatowania.		

Tabela 53. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Henry 2012

Raport z oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Szczegóły badania		
0.1.1. Referencja	10.1111/j.1742-1241.2012.02911.x	
0.1.2 Akronim badania w ramach analizy	Henry-2012	
Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen	Ocena	Komentarz
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie	
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji		
ITT	Niskie	
PP	NA	
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	Wysokie	
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie	
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie	
Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu		
Wynik oceny	Wysokie	
Opcjonalnie: Jakie jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?	ND	
Kryteria ogólnej oceny ryzyka błędu systematycznego		
Niskie ryzyko błędu	Ocenia się, że badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich domenach w odniesieniu do tego wyniku.	
Pewne zastrzeżenia	Ocenia się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku, ale nie wiąże się z wysokim ryzykiem stronniczości w żadnej z domen.	
Wysokie ryzyko błędu	Ocenia się, że badanie jest obarczone wysokim ryzykiem błędu w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku.	
	lub	
	Ocenia się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w odniesieniu do wielu domen w sposób, który znacznie obniża zaufanie do wyniku.	
Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB-2)		
0.2. Projekt badania		
0.2.1 Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	PRAWDA	
0.2.2 Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	FAŁSZ	
0.2.3 Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grup) z indywidualną randomizacją	FAŁSZ	
0.3. Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
0.3.1 Interwencja	Dapagliflozyna oraz metformina w połączeniu lub monoterapii	
0.3.2 Komparator	Dapagliflozyna z placebo (monoterapia dapagliflozyną) lub metformina z placebo (monoterapia metforminą)	
0.4. Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
0.4.1. Odpowiedź	Zmiana w zakresie wartości HbA1c w tyg. 24.	
0.5. Określ oceniany wynik liczbowy:		
W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 (95%CI: 0,83; 2,77) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
0.5.1. Odpowiedź	Tab. 2, Ryc. 2	
0.6. Jeśli celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku …?		

0.6.1. do oceny efektu wynikającego *z przypisania do interwencji* (efekt zgodny z intencją leczenia, ang. *the 'intention-to-treat' effect, ITT effect*)	PRAWDA	
0.6.2. do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem, ang. *the 'per-protocol' effect, PP effect*)	FAŁSZ	
0.7. Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przynajmniej jedno musi być sprawdzone):		
0.7.1. stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	FAŁSZ	
0.7.2. niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	FAŁSZ	
0.7.3. nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	FAŁSZ	
0.8. Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
0.8.1. Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania	PRAWDA	
0.8.2. Protokół badania	FAŁSZ	
0.8.3. Plan analizy statystycznej (ang. *statistical analysis plan, SAP*)	FAŁSZ	
0.8.4. Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis ClinicalTrials.gov)	PRAWDA	
0.8.5. Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, ang. *GSK Clinical Study Register record*)	FAŁSZ	
0.8.6. „Szara literatura" (np. niepublikowane prace)	FAŁSZ	
0.8.7. Abstrakty konferencyjne dot. badania	FAŁSZ	
0.8.8. Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, rakiet zatwierdzenia leku)	FAŁSZ	
0.8.9. Wniosek do komisji etyki badań	FAŁSZ	
0.8.10. Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	FAŁSZ	
0.8.11. Osobista komunikacja z badaczem	FAŁSZ	
0.8.12. Osobista komunikacja ze sponsorem	FAŁSZ	
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Y	
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Y	
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	N	
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?	ND	
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji		
Efekt przypisania do interwencji (ang. *Intention-to-treat*)		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej interwencji w trakcie badania?	pN	
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	pN	
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.2 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		

2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Y	
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał zaznaczonego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka Part.1	Niskie	
Ocena ryzyka Part.2	Niskie	
Ocena ryzyka	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?	ND	
Efekt wynikający z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (ang. *Per-protocol*)		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		
2.2. Czy opiekunowie i osoby przeprowadzające interwencje były świadome interwencji przydzielonych uczestnikom w trakcie badania?		
2.3. Jeśli odpowiedź na 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy ważne interwencje nieobjęte protokołem były zrównoważone w grupach interwencyjnych?		
2.4. [Jeśli dotyczy:] Czy wystąpiły uchybienia w realizacji interwencji, które mogły mieć wpływ na jej wynik?		
2.5. [Jeśli dotyczy:] Czy doszło do nieprzestrzegania wyznaczonego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki uczestników?		
2.6. Jeśli odpowiedź na 2.3 była N/PN albo odpowiedź na 2.4 lub 2.5 była T/TP/BI: Czy zastosowano odpowiednią analizę w celu oszacowania wpływu stosowania się do interwencji?		
Ocena ryzyka błędu	NA	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek błędu wynikającego z odstępstw od zamierzonych interwencji?		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
3.1. Czy dane do analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	pN	Spośród 598 (badanie 1) i 638 (badanie 2) pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku podczas okresu leczenia z podwójnie ślepą próbą, 80 (13,4%) i 86 (13,5%) przerwało badanie przed jego zakończeniem; najczęstszymi przyczynami były wycofanie zgody i utrata kontaktu z pacjentem.
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1 była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	N	Nie ma dowodów na to, że brakujące wyniki skorygowano za pomocą metod takich jak analiza korekty błędu systematycznego lub analiza wrażliwości. Użyto niezalecanej metody LOCF.
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2 była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości??	pY	
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	pY	Jeśli uczestnicy przerywali leczenie, ponieważ nie przynosiło ono oczekiwanych rezultatów lub powodowało skutki uboczne, ich brak w analizie mógł prowadzić do błędu systematycznego.
Ocena ryzyka błędu	Wysokie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?	ND	
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz

4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	N	
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić pomiędzy grupami?	N	
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	N	
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była T/PT/BI: czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?	N	
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?	Y	
5.2 Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	pN	
5.3 Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z wielu możliwych analiz danych?	N	
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?	ND	
Y – tak; PY – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; NI – brak informacji; NA – nie dotyczy.		
Ocena ryzyka błędu systematycznego: odpowiedzi na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, natomiast odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów innych pytań, nie stosuje się formatowania.		

Tabela 54. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Nauck 2011

Raport z oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Szczegóły badania		
0.1.1. Referencja	10.2337/dc11-0606	
0.1.2 Akronim badania w ramach analizy	Nauck-2011	
Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego badania		
Ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen	Ocena	Komentarz
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie	
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji		
ITT	Niskie	
PP	NA	
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	Wysokie	
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie	
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie	
Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu		
Wynik oceny	Wysokie	
Opcjonalnie: Jakie jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?	ND	
Kryteria ogólnej oceny ryzyka błędu systematycznego		
Niskie ryzyko błędu	Ocenia się, że badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich domenach w odniesieniu do tego wyniku.	
Pewne zastrzeżenia	Ocenia się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku, ale nie wiąże się z wysokim ryzykiem stronniczości w żadnej z domen.	
Wysokie ryzyko błędu	Ocenia się, że badanie jest obarczone wysokim ryzykiem błędu w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku.	
	lub	
	Ocenia się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w odniesieniu do wielu domen w sposób, który znacznie obniża zaufanie do wyniku.	
Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB-2)		
0.2. Projekt badania		
0.2.1 Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	PRAWDA	
0.2.2 Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	FAŁSZ	
0.2.3 Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grup) z indywidualną randomizacją	FAŁSZ	
0.3. Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
0.3.1 Interwencja	Dapagliflozyna + Metformina	
0.3.2 Komparator	Glipizyd + Metformina	
0.4. Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
0.4.1. Odpowiedź	Zmiana HbA1c od wartości wyjściowej do 52. tygodnia	
0.5. Określ oceniany wynik liczbowy:		

W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 (95%CI: 0,83; 2,77) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
0.5.1. Odpowiedź	MD = 0.00% (95% CI -0.11 do 0.11)	
0.6. Jeśli celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku …?		
0.6.1. do oceny efektu wynikającego *z przypisania do interwencji* (efekt zgodny z intencją leczenia, ang. *the 'intention-to-treat' effect, ITT effect*)	PRAWDA	
0.6.2. do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem, ang. *the 'per-protocol' effect, PP effect*)	FAŁSZ	
0.7. Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przynajmniej jedno musi być sprawdzone):		
0.7.1. stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	FAŁSZ	
0.7.2. niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	FAŁSZ	
0.7.3. nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	FAŁSZ	
0.8. Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
0.8.1. Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania	PRAWDA	
0.8.2. Protokół badania	FAŁSZ	
0.8.3. Plan analizy statystycznej (ang. *statistical analysis plan, SAP*)	FAŁSZ	
0.8.4. Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis ClinicalTrials.gov)	PRAWDA	
0.8.5. Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, ang. *GSK Clinical Study Register record*)	FAŁSZ	
0.8.6. „Szara literatura" (np. niepublikowane prace)	FAŁSZ	
0.8.7. Abstrakty konferencyjne dot. badania	FAŁSZ	
0.8.8. Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, rakiet zatwierdzenia leku)	FAŁSZ	
0.8.9. Wniosek do komisji etyki badań	FAŁSZ	
0.8.10. Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	FAŁSZ	
0.8.11. Osobista komunikacja z badaczem	FAŁSZ	
0.8.12. Osobista komunikacja ze sponsorem	FAŁSZ	
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Y	
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Y	
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	N	
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?	ND	

DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji		
Efekt przypisania do interwencji (ang. *Intention-to-treat*)		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej interwencji w trakcie badania?	N	
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	N	
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.2 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Y	
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał zaznaczonego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka Part.1	Niskie	
Ocena ryzyka Part.2	Niskie	
Ocena ryzyka	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?	ND	
Efekt wynikający z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (ang. *Per-protocol*)		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		
2.2. Czy opiekunowie i osoby przeprowadzające interwencje były świadome interwencji przydzielonych uczestnikom w trakcie badania?		
2.3. Jeśli odpowiedź na 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy ważne interwencje nieobjęte protokołem były zrównoważone w grupach interwencyjnych?		
2.4. [Jeśli dotyczy:] Czy wystąpiły uchybienia w realizacji interwencji, które mogły mieć wpływ na jej wynik?		
2.5. [Jeśli dotyczy:] Czy doszło do nieprzestrzegania wyznaczonego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki uczestników?		
2.6. Jeśli odpowiedź na 2.3 była N/PN albo odpowiedź na 2.4 lub 2.5 była T/TP/BI: Czy zastosowano odpowiednią analizę w celu oszacowania wpływu stosowania się do interwencji?		
Ocena ryzyka błędu	NA	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek błędu wynikającego z odstępstw od zamierzonych interwencji?		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		

Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
3.1. Czy dane do analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	N	Badanie ukończyło 77.9% zrandomizowanych pacjentów.
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1 była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	pN	Brakujące wyniki w 52. tygodniu zostały zastąpione przy użyciu metody LOCF, która jest niezalecana w tego typu postępowaniu.
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2 była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości??	pY	Pacjenci, u których nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia (np. w zakresie kontroli glikemii), byli bardziej skłonni do przerwania leczenia, co mogło prowadzić do błędu systematycznego, zwłaszcza że nie zostało odpowiednio skorygowane za pomocą metod statystycznych innych niż LOCF.
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	pY	Biorąc pod uwagę różnice w odsetku osób, które przerwały badanie w poszczególnych grupach interwencyjnych, jest prawdopodobne, że brak wyników zależał od ich prawdziwych wartości.
Ocena ryzyka błędu	Wysokie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?	Nieprzewidywalny	
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	N	
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić pomiędzy grupami?	N	
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	N	
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była T/PT/BI: czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?	N	
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?	pY	
5.2 Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	pN	

5.3 Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z wielu możliwych analiz danych?	pN	
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?	ND	
Y – tak; PY – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; NI – brak informacji; NA – nie dotyczy.		
Ocena ryzyka błędu systematycznego: odpowiedzi na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, natomiast odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów innych pytań, nie stosuje się formatowania.		

12.3.2 Ocena jakości badań obserwacyjnych włączonych do analizy

Tabela 55. Ocena jakości badania Narhammar 2019 według kwestionariusza NOS

Pytanie	Norhammar-2019
CZĘŚĆ 1: DOBÓR PACJENTÓW	
1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik	w sposób właściwy reprezentuje przeciętnego chorego w populacji generalnej*
2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania	tak*
Ocena	4 / 4
CZĘŚĆ 2: CZYNNIKI ZAKŁÓCAJĄCE	
1. Czy grupa kontrolna była porównywalna pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem najważniejszych czynników zakłócających*
	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających*
Ocena	2 / 2
CZĘŚĆ 3: OCENA EFEKTÓW ZDROWOTNYCH	
1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	tak*
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	tak*
Ocena	3 / 3
Końcowa ocena badania	9 / 9

12.4 Charakterystyka badań RCT włączonych do analizy

12.4.1 DECLARE-TIMI 58

Tabela 56. Charakterystyka badania DECLARE-TIMI 58 – analiza główna na podstawie Wiviott 2019

Wiviott, 2019 [7] **Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes**
METODYKA
Randomizowane, podwójnie zaślepione, międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie kliniczne kontrolowane placebo (faza 3). **Nr identyfikacyjny:** NCT01730534. **Cel badania:** Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego dapagliflozyny w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 zarówno z ustaloną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (ASCVD), jak i z wieloma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. **Opis metody randomizacji:** Zastosowano randomizację w stosunku 1:1 do grupy dapagliflozyny 10 mg lub placebo, z użyciem centralnego, komputerowo generowanego systemu przydziału. **Zaślepienie:** Tak. **Opis metody zaślepienia:** podwójne zaślepienie, które było utrzymane przez cały okres obserwacji. **Opis utraty chorych z badania:** Z 17 160 początkowo zrandomizowanych uczestników ostatecznie włączonych do analizy, 3 962 pacjentów przedwcześnie zakończyło udział w badaniu. Odsetek przerwania stosowania badanego leku (dapagliflozyny lub placebo) był zbliżony w obu grupach (21,1% w grupie z dapagliflozyną, 25,1% w grupie placebo). **Jakość badania**: RoB-2 – niskie ryzyko błędu systematycznego. **Wyniki dla populacji:** ITT. **Klasyfikacja AOTMiT:** IIA. **Źródło finansowania:** AstraZeneca. **Liczba ośrodków:** 882 (33 kraje, w tym w Polsce). **Okres obserwacji:** mediana czasu obserwacji: 4,2 roku, zakres obserwacji: od 3,9 do 4,4 roku (rozstęp międzykwartylowy), łączna liczba lat obserwacji: 69 547 pacjentolat. **Analiza statystyczna:** W badaniu zastosowano analizę przeżycia metodą Kaplana-Meiera oraz. Do oceny różnic między grupami użyto modelu regresji Coxa oraz testów non-inferiority i superiority z 95% przedziałami ufności. **Podejście do testowania hipotezy:** hierarchiczne testowanie hipotez, w pierwszej kolejności non-inferiority dla MACE (H1), następnie superiority dla MACE i HHF lub zgonu z powodu CV (H2) i pozostałych drugorzędowych punktów końcowych (H3).
POPULACJA
Kryteria włączenia: Cukrzyca typu 2, + Wiek ≥40 lat. + Poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c) co najmniej 6,5%, ale poniżej 12,0%. + Klirens kreatyniny wynoszący ≥60 ml/min. + Występowanie czynników ryzyka ASCVD (wiek ≥55 u mężczyzn lub ≥60 u kobiet oraz występowanie ≥1 czynnika ryzyka w tym: nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia lub palenie tytoniu) lub stwierdzona ASCVD (zdefiniowana jako klinicznie widoczna choroba niedokrwienna serca, niedokrwienna choroba naczyń mózgowych lub choroba tętnic obwodowych). **Kryteria wyłączenia:** + Stosowanie leków, tj. pioglitazon, rosiglitazon, SGLT-2 lub długotrwałe stosowanie doustnych sterydów. + Ostre zdarzenie sercowo-naczyniowe (np. ostry zespół wieńcowy (ACS), przemijający napad niedokrwienny (TIA), udar mózgu, dowolna rewaskularyzacja, niewyrównana niewydolność serca, przetrwała częstoskurcz komorowy <8 tygodni przed randomizacją. + Skurczowe ciśnienie krwi >180 lub rozkurczowe ciśnienie krwi >100 mmHg w momencie randomizacji. + Historia raka pęcherza moczowego lub historia radioterapii dolnej części brzucha lub miednicy. + Historia innych nowotworów złośliwych w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem skutecznie wyleczonych nowotworów skóry innych niż czerniak). + Przewlekłe zapalenie pęcherza moczowego i/lub nawracające infekcje dróg moczowych (3 lub więcej w ciągu ostatniego roku). + Cukrzyca typu 1 lub historia kwasicy ketonowej. + Poziom HbA1c ≥12% lub HbA1c<6,5%. + Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR) <60 ml/min/1,73 m^2. + Ciężkie choroby wątroby. + Przeszczep narządu. + Ciąża lub karmienie piersią.

- \+ Wszelkie schorzenia, które w opinii badacza mogą uniemożliwić pacjentowi ukończenie badania, w tym między innymi choroby sercowo-naczyniowe (niewydolność serca klasy IV według NYHA, nawracające zaburzenia rytmu komorowego) lub choroby pozasercowe (np. aktywna choroba nowotworowa z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego, marskość wątroby, przewlekła choroba płuc, ciężka choroba autoimmunologiczna) i/lub prawdopodobieństwo zgonu w ciągu 5 lat.AST lub ALT >3x ULN lub bilirubina całkowita >2,5 x ULN.
- \+ Krwiomocz (potwierdzony badaniem mikroskopowym podczas wizyty 1) bez wyjaśnienia, zgodnie z oceną badacza przed randomizacją.
- \+ Udział w planowaniu i/lub prowadzeniu badania lub innych badań dotyczących dapagliflozyny.
- \+ Osoby zagrożone nieprzestrzeganiem protokołu lub nieprzestrzeganiem zaleceń dotyczących przyjmowania leków w okresie wstępnym.

Charakterystyka populacji:

Parametr	DAPA (+SoC) (n=8582)	PLC (+SoC) (n=8578)
Wiek	63,9±6,8	64,0±6,8
Płeć: kobiety, n (%)	3171 (36,9)	3251 (37,9)
Rasa†		
Kaukaska	6843 (79,7)	6810 (79,4)
Czarna	295 (3,4)	308 (3,6)
Azjatycka	1148 (13,4)	1155 (13,5)
Inna	296 (3,4)	305 (3,6)
Region, n. (%)		
Ameryka Północna	2737 (31,9)	2731 (31,8)
Europa	3806 (44,3)	3823 (44,6)
Ameryka Łaciński	946 (11,0)	931 (10,9)
Azja-Pacyfik	1093 (12,7)	1093 (12,7)
BMI‡	32,1±6,0	32,0±6,1
Średni czas trwania T2DM, mediana (IGR) [lata]	11,0 (6,0–16,0)	10,0 (6,0–16,0)
Hemoglobina glikowana, %	8,3±1,2	8,3±1,2
SBP [mm Hg]	135,1±15,3	134,8±15,5
eGFR [ml/min/1.73 m^2]	85.4±15.8	85.1±16.0
Ustalona miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa, n. (%)	3474 (40,5)	3500 (40,8)
Historia choroby niedokrwiennej serca, n (%)	2824 (32,9)	2834 (33,0)
Historia choroby tętnic obwodowych, n (%)	522 (6,1)	503 (5,9)
Historia chorób naczyniowo-mózgowych, n (%)	653 (7,6)	648 (7,6)
Historia niewydolności serca — n. (%)	852 (9,9)	872 (10,2)
Leczenie obniżające poziom glukozy, n (%)		
Insulina	3567 (41,6)	3446 (40,2)
Metformina	7020 (81,8)	7048 (82,2)
Sulfonylomocznik	3615 (42,1)	3707 (43,2)
DPP-4	1418 (16,5)	1470 (17,1)
GLP-1	397 (4,6)	353 (4,1)
Leczenie kardiologiczne, n (%)		
leki przeciwpłytkowe	5245 (61,1)	5242 (61,1)
ACE lub ARB	6977 (81,3)	6973 (81,3)
Beta-blokery	4498 (52,4)	4532 (52,8)
Statyny lub ezetymib	6432 (74,9)	6436 (75,0)
Diuretyki	3488 (40,6)	3479 (40,6)

Wartości typu „plus-minus" to średnie ± odchylenie standardowe (SD). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w cechach wyjściowych. Procenty mogą nie sumować się do 100 z powodu zaokrągleń.
†Rasa została zgłoszona przez pacjenta.
‡ Wskaźnik masy ciała (BMI) to masa ciała w kilogramach podzielona przez kwadrat wzrostu w metrach.
Wykaz skrótów: ACE – enzym konwertujący angiotensynę (ang. *Angiotensin-Converting Enzyme*); ARB – antagonista receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin Receptor Blocker)*, BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); DPP-4 – dipeptydylopeptydazę 4; GLP-1 – glukagonopodobny peptyd 1; IQR – rozstęp międzykwartylowy (ang. *Interquartile Range*).

INTERWENCJA

Interwencja: Dapagliflozyna 10 mg + standardowa terapia przeciwcukrzycowa. **Komparator:** Placebo + standardowa terapia przeciwcukrzycowa. W ramach standardowej terapii przeciwcukrzycowej pacjenci w obu grupach mogli otrzymywać inne leki przeciwcukrzycowe zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego, z wyjątkiem: Wykluczone leki: + otwarte stosowanie innych inhibitorów SGLT-2, + pioglitazon, + rosiglitazon. Dozwolone leki: + metformina, + insulina, + sulfonylomocznik, + inhibitory DPP-4, + agoniści receptora GLP-1.
PUNKTY KOŃCOWE
Pierwszorzędowe: + MACE (zgon sercowo-naczyniowy, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny). + Złożony punkt końcowy: zgon sercowo-naczyniowy (CV) lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF). **Drugorzędowe:** + Złożony nerkowy punkt końcowy (≥ 40 % spadek eGFR do <60 mL/min/1,73 m^2, ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych). + Zgon z jakiejkolwiek przyczyny. **Bezpieczeństwo:** + Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AEs), w tym poważnych zdarzeń niepożądanych (SAEs).

Tabela 57. Charakterystyka badania DECLARE-TIMI 58 – analiza wtórna na podstawie Cahn 2020

Cahn 2020 [8] **Cardiorenal outcomes with dapagliflozin by baseline glucose-lowering agents: Post hoc analyses from DECLARE-TIMI 58**
METODYKA
Analiza wtórna (post-hoc) z randomizowanego, podwójnie zaślepionego, wieloośrodkowego, kontrolowanego placebo badania DECLARE-TIMI 58. **Nr identyfikacyjny:** NCT01730534. **Cel badania:** Ocena wpływu dapagliflozyny na wyniki sercowo-naczyniowe i nerkowe w zależności od stosowanych na początku badania leków przeciwcukrzycowych (GLAs) u pacjentów z cukrzycą typu 2, uczestniczących w badaniu DECLARE–TIMI 58. **Opis metody randomizacji:** Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Zaślepienie:** Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Opis metody zaślepienia:** Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Opis utraty chorych z badania:** Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Jakość badania:** Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Wyniki dla populacji:** Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Klasyfikacja AOTMiT:** Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Źródło finansowania:** Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Liczba ośrodków:** Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Okres obserwacji:** Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Analiza statystyczna:** Do oceny częstości występowania zdarzeń w czasie wykorzystano metodę Kaplana-Meiera, a do porównania ryzyka między grupami zastosowano modele proporcjonalnego hazardu Coxa, które pozwoliły na obliczenie hazard ratio wraz z 95% przedziałami ufności. W celu zbadania, czy efekt leczenia różnił się w zależności od rodzaju stosowanego wcześniej leku przeciwcukrzycowego, przeprowadzono formalne testy interakcji. Aby zwiększyć wiarygodność wyników, przeprowadzono analizy wieloczynnikowe, które uwzględniały różnice w charakterystyce wyjściowej między użytkownikami a nieużytkownikami poszczególnych klas leków. Dodatkowo zastosowano modele mieszane dla powtarzanych pomiarów, aby ocenić zmiany w parametrach metabolicznych, takich jak HbA1c, masa ciała, ciśnienie skurczowe, eGFR i albuminuria. Przeprowadzono również analizy wrażliwości, uwzględniające stosowanie leków w dowolnym momencie trwania badania. **Podejście do testowania hipotezy:** Brak. Z uwagi na fakt, że tylko jeden z dwóch pierwotnych punktów końcowych badania głównego osiągnął istotność statystyczną, wszystkie pozostałe analizy, w tym te dotyczące nerek, miały charakter eksploracyjny. Oznacza to, że celem było dostarczenie dodatkowych danych wspierających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny, a nie formalne potwierdzenie wcześniej sformułowanych hipotez.

POPULACJA
Kryteria włączenia: Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Kryteria wyłączenia:** Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Charakterystyka populacji:** Jak w analizie głównej (opis powyżej).
INTERWENCJA
Interwencja: Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Komparator:** Jak w analizie głównej (opis powyżej).
PUNKTY KOŃCOWE
Pierwszorzędowe: + MACE (zgon sercowo-naczyniowy, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny). + Złożony punkt końcowy: zgon sercowo-naczyniowy (CV) lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF). **Drugorzędowe:** + Złożony nerkowy punkt końcowy (≥ 40 % spadek eGFR do <60 mL/min/1,73 m², ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych). + Hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF). + Zgon sercowo-naczyniowy. + Zgon niezależnie od przyczyny. + Zawał serca. + Udar niedokrwienny. + Odsetek pacjentów z nowozdiagnozowanym białkomoczem. + Poziom ciśnienia skurczowego (SBP). + Zmiana poziomu eGFR. + Zmiana poziomu UACR. + Zmiana Hba1c (%). + Zmiana masy ciała [kg].

Tabela 58. Charakterystyka badania DECLARE-TIMI 58 – analiza wtórna na podstawie Mosenzon 2019

Mosenzon 2019 [9] **Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial**
METODYKA
Analiza wtórna (eksploracyjna) z randomizowanego, podwójnie zaślepionego, wieloośrodkowego, kontrolowanego placebo badania DECLARE-TIMI 58. **Nr identyfikacyjny:** NCT01730534. **Cel badania:** Ocena wpływu dapagliflozyny na rozwój i progresję choroby nerek u pacjentów z cukrzycą typu 2 w badaniu DECLARE-TIMI 58. **Opis metody randomizacji:** Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Zaślepienie:** Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Opis metody zaślepienia:** Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Opis utraty chorych z badania:** Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Jakość badania:** Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Wyniki dla populacji:** Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Klasyfikacja AOTMiT:** Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Źródło finansowania: Jak** w analizie głównej (opis powyżej). **Liczba ośrodków:** Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Okres obserwacji:** Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Analiza statystyczna:** Do oceny częstości występowania zdarzeń w czasie wykorzystano metodę Kaplana-Meiera, a do porównania ryzyka między grupami zastosowano modele proporcjonalnego hazardu Coxa, które pozwoliły na obliczenie hazard ratio wraz z 95% przedziałami ufności. Dodatkowo, w celu oceny zmian w funkcji nerek (eGFR) w czasie, zastosowano model mieszany dla powtarzanych pomiarów, który umożliwił estymację średnich zmian w obu grupach terapeutycznych. W analizach podgrup uwzględniono interakcje między leczeniem a zmiennymi demograficznymi, klinicznymi i terapeutycznymi, takimi jak stosowanie leków (np. diuretyków, ACE/ARB) czy poziom albuminurii. W badaniu przeprowadzono również analizy wrażliwości, w których alternatywnie definiowano spadek eGFR jako jednorazowy pomiar, bez konieczności potwierdzenia dwoma testami.

Podejście do testowania hipotezy: Brak. Z uwagi na fakt, że tylko jeden z dwóch pierwotnych punktów końcowych badania głównego osiągnął istotność statystyczną, wszystkie pozostałe analizy, w tym te dotyczące nerek, miały charakter eksploracyjny. Oznacza to, że celem było dostarczenie dodatkowych danych wspierających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny, a nie formalne potwierdzenie wcześniej sformułowanych hipotez.

POPULACJA

Kryteria włączenia: Jak w analizie głównej (opis powyżej).
Kryteria wyłączenia: Jak w analizie głównej (opis powyżej).

Charakterystyka populacji:
Charakterystyka populacji uczestniczącej w badaniu została przedstawiona w podziale na trzy kategorie wyjściowego eGFR:

+ eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m² – 47,6% uczestników,
+ eGFR 60–<90 ml/min/1,73 m² – 45,1% uczestników,
+ eGFR < 60 ml/min/1,73 m² – 7,4% uczestników.

Parametr	eGFR≥90* (n=8162)	eGFR* 60 do <90 (n=7732)	eGFR* <60 (n=1265)	p
Płeć	-	-	-	0,18
Mężczyźni	5057 (62,0)	4866 (62,9)	814 (64,3)	-
Kobiety	3105 (38,0)	2866 (37,1)	451 (35,7)	-
Wiek [lata]	61,2 (6,1)	66,2 (6,5)	67,3 (6,6)	<0,0001
Wiek ≥75 lat	95 (1,2)	818 (10,6)	183 (14,5)	<0,0001
BMI [kg/m²]	31,6 (6,1)	32,1 (5,9)	34,5 (6,0)	<0,0001
Rasa	-	-	-	<0,0001
Biała	6251 (76,6)	6313 (81,6)	1088 (86,0)	-
Inna	1911 (23,4)	1419 (18,4)	177 (14,0)	-
Historia medyczna:				
Czas trwania cukrzycy typu 2	10,9 (7,2)	12,5 (8,0)	14,5 (8,9)	<0,0001
Stwierdzona miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa	3193 (39,1)	3138 (40,6)	643 (50,8)	<0,0001
Historia zastoinowej niewydolności serca	688 (8,4)	809 (10,5)	227 (17,9)	<0,0001
Historia dyslipidemii‡	6370 (78,0)	6377 (81,8)	1098 (86,8)	<0,0001
Historia nadciśnienia tętniczego§	7133 (87,4)	7088 (91,7)	1205 (95,3)	<0,0001
Stosowane leki sercowo-naczyniowe				
Leki przeciwpłytkowe	4813 (59,0)	4790 (62,0)	884 (69,9)	<0,0001
ACE lub ARB	6434 (78,8)	6418 (83,0)	1097 (86,7)	<0,0001
b-blokery	3978 (48,7)	4235 (54,8)	816 (64,5)	<0,0001
Statyny lub ezentimib	5934 (72,7)	5903 (76,3)	1031 (81,5)	<0,0001
Diuretyki	2752 (33,7)	3442 (44,5)	773 (61,1)	<0,0001
Antagoniści receptora mineralokortykoidowego	262 (3,2)	386 (5,0)	114 (9,0)	<0,0001
Stosowane leki obniżające poziom glukozy				
Metformina	6961 (85,3%)	6263 (81 · 0%)	843 (66 · 6%)	<0,0001
Insulina	3018 (37,0%)	3284 (42 · 5%)	711 (56 · 2%)	<0,0001
Sulfonylomocznik	3671 (45,0%)	3205 (41 · 5%)	445 (35 · 2%)	<0,0001
Inhibitor DPP-4	1366 (16,7%)	1331 (17 · 2%)	191 (15 · 1)	0,17
Agonista GPP-1	347 (4,3%)	331 (4 · 3%)	72 (5 · 7%)	0,058
Pomiary laboratoryjne i kliniczne				
HbA1c [%]	8,5 (1,2)	8,1 (1,1)	8,2 (1,2)	<0,0001
HbA1c [mmol/mol]	68,9 (13,6)	65,3 (12,5)	66,5 (12,9)	<0,0001
eGFR (mL/min/1,73m²]	98,3 (6,5)	77,0 (8,5)	51,4 (7,2)	<0,0001
Grupa UACR [mg/g]:				
N	8026	7582	1234	-
<30	5691 (70,9%)	5267 (69,5)	686 (55,6)	<0,0001
30-300	1887 (23,5)	1761 (23,2)	381 930,9)	-
>300	448 (5,6)	554 (7,3)	167 (13,5)	-
Ciśnienie krwi [mmHg]				
SBP	134,9 (15,0)	135,3 (15,6)	133,5 (16,6)	0,0012

DBP	78,9 (8,8)	77,5 (9,2)	75,3 (9,4)	<0,0001
Lipidy [mg/dL]				
LDL	90,3 (35,9)	85,4 (34,5)	83,5 (36,4)	<0,0001
HDL	47,4 (13,1)	47,4 (13,0)	44,2 (12,0)	<0,0001
Trójglicerydy	179,4 (141,8)	173,9 (121,7)	197,4 (155,3)	<0,0001
*eGFR (mierzone w ml/min na 1,73 m^2) obliczono za pomocą wzoru Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.				

INTERWENCJA

Interwencja: Jak w analizie głównej (opis powyżej).
Komparator: Jak w analizie głównej (opis powyżej).

PUNKTY KOŃCOWE

Pierwszorzędowe:

+ Złożony sercowo-nerkowy punkt końcowy – nowa lub postępująca choroba nerek, definiowana jako: a) spadek eGFR o ≥40% do wartości <60 ml/min/1,73 m^2 (potwierdzony dwoma pomiarami w odstępie ≥4 tygodni); b) ESRD definiowana jako dializoterapia przez ≥90 dni, przeszczep nerki lub trwały spadek eGFR <15 ml/min/1,73 m^2; c), zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych.
+ Złożony nerkowy punkt końcowy – jak wyżej, ale z wyłączeniem zgonu sercowo-naczyniowego.

Drugorzędowe:

+ Poszczególne komponenty powyższych punktów końcowych: spadek eGFR ≥40%, ESRD, zgon z przyczyn nerkowych.
+ Zmiana eGFR w czasie – roczna szybkość spadku eGFR lub zmiana od wartości wyjściowej.

12.4.2 DAPA-HF

Tabela 59. Charakterystyka badania DAPA-HF – analiza wtórna na podstawie Petrie 2020

Petrie 2020 [10] **Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes**
METODYKA
Analiza wtórna (eksploracyjna) z randomizowanego, podwójnie zaślepionego, wieloośrodkowego, kontrolowanego placebo badania DAPA-HF. **Nr identyfikacyjny:** NCT03036124. **Cel badania:** Ocena wpływu dapagliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF) z cukrzycą i bez cukrzycy. **Opis metody randomizacji:** Randomizację przeprowadzono centralnie za pomocą komputerowo generowanych bloków po 4, z użyciem systemu IVRS/IWRS, stratyfikując uczestników według rozpoznania cukrzycy typu 2 lub poziomu HbA_1c ≥6,5% **Zaślepienie:** Tak. **Opis metody zaślepienia:** Podwójne zaślepienie, brak szczegółowego opisu metody. **Opis utraty chorych z badania:** Do badania zakwalifikowano 8134 pacjentów, jednak randomizacji poddano 4744, w tym 2373 do grupy stosującej dapagliflozynę (w tym 1075 z cukrzycą typu 2) i 2371 do grupy placebo (w tym 1064 z cukrzycą typu 2). W grupie pacjentów z cukrzycą stosujących DAPA 1073 otrzymało lek, 105 zdecydowało się na przerwanie terapii, a 2 osoby nie otrzymały leku. Kompletne dane dla pierwszorzędowych punktów końcowych otrzymano dla 1071 pacjentów, 4 nie posiadało kompletu wyników, a 1 pacjent wycofał zgodę. Do analiz włączono 1075 rekordów. W grupie pacjentów z cukrzycą stosujących placebo 1063 otrzymało placebo, 117 zdecydowało się na przerwanie terapii, a 1 pacjent nie otrzymał placebo. Kompletne dane dla pierwszorzędowych punktów końcowych otrzymano dla 1054 pacjentów, 10 nie posiadało kompletu wyników, a 2 pacjentów wycofało zgodę. Do analiz włączono 1064 rekordy. **Jakość badania:** RoB-2 - niskie ryzyko błędu systematycznego. **Wyniki dla populacji:** ITT. **Klasyfikacja AOTMiT:** IIA. **Źródło finansowania:** AstraZeneca. **Liczba ośrodków:** 410 (20 krajów). **Okres obserwacji:** dla pacjentów z cukrzycą ok. 18 miesięcy. **Analiza statystyczna:** Do oceny punktów końcowych typu „czas do zdarzenia" użyto krzywych Kaplan-Meiera oraz modeli proporcjonalnych hazardów Coxa. Zmienne powtarzane, takie jak HbA1c, eGFR, masa ciała i ciśnienie, analizowano za pomocą mieszanych modeli dla powtarzanych pomiarów (MMRM). **Podejście do testowania hipotezy:** superiority.
POPULACJA
Kryteria włączenia: + wiek ≥18 lat, + objawy niewydolności serca w klasie II–IV według NYHA, + frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) ≤40%, + podwyższony poziom NT-proBNP w osoczu, + stosowanie standardowej farmakoterapii i ewentualnie leczenia urządzeniami wspomagającymi niewydolność serca, + u pacjentów z cukrzycą typu 2 – kontynuacja leczenia przeciwcukrzycowego. **Kryteria wyłączenia:** + niedawne leczenie inhibitorem SGLT-2 lub nietolerancja tego leku, + objawy niedociśnienia lub skurczowe ciśnienie krwi poniżej 95 mm Hg, + cukrzyca typu 1, + szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) poniżej 30 ml/min/1,73 m^2 powierzchni ciała (lub szybko pogarszająca się czynność nerek). **Charakterystyka populacji:** Poniżej przedstawiono charakterystykę wyjściową dla subpopulacji chorych na cukrzycę i CVD, zgodnie z predefiniowanymi kryteriami selekcji badań.

Parametr	**Podgrupa pacjentów z cukrzycą, dane przedstawiono jako średnią oraz odchylenie standardowe (SD)[a]**	
	DAPA (+SoC) (n=1075)[b]	**PLC (+ SoC) (n=1064)[b]**
Wiek [lata]	66,3 (9,9)	66,7 (9,8)
Płeć, n (%) [c]		
Kobiety	240 (22,3)	237 (22,3)

Mężczyźni	835 (77,7)	827 (77,7)
Rasa, n (%):[c]		
Biała	744 (69,2)	745 (70,0)
Czarna	72 (6,7)	56 (5,3)
Azjatycka	241 (22,4)	250 (23,5)
Inna	18 (1,7)	13 (1,2)
Hiszpańska lub latynoska	184 (17,1)	178 (16,7)
Region, n (%):		
Europa	493 (45,9)	458 (43,0)
Azja/Pacyfik	237 (22,0)	242 (22,7)
Ameryka Południowa	184 (17,1)	190 (17,9)
Ameryka Północna	161 (15,0)	174 (16,4)
NYHA, klasyfikacja funkcjonalna, n (%)[d]		
II	668 (62,1)	694 (65,2)
III	395 (36,7)	360 (33,8)
IV	12 (1,1)	10 (0,9)
Tętno [/minutę]	72,3 (11,3)	72,3 (11,4)
SBP [mmHg]	123,2 (16,1)	123,4 (16,9)
LVEF [%]	31,4 (6,6)	31,0 (6,8)
HbA1c [%]	7,4 (1,5)	7,4 (1,6)
NT-proBNP, mediana (IQR) [pg/mL]	1479 (903-2885)	1487 (889-2759)
BMI	29,3 (5,9)	29,4 (6,1)
Główna przyczyna niewydolności serca, n (%)		
Niedokrwienna	656 (61,0)	677 (63,6)
Nieischemiczna	342 (31,8)	312 (29,3)
Nieznana	77 (7,2)	75 (7,0)
Historia medyczna, n (%)		
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	516 (48,0)	533 (50,1)
Migotanie przedsionków	409 (38,0)	387 (36,4)
eGFR, mL/min/1,73m^2	63,9 (19,6)	62,8 (19,1)
eGFR <60mL/min/1,73m^2, n(%)	482 (44,8)	500 (47,0)
Terapia urządzeniami, n (%)		
Wszczepialny kardiowerter-defibrylator[e]	275 (25,6)	302 (28,4)
Terapia resynchronizacji serca[f]	80 (7,4)	71 (6,7)
Leki na niewydolność serca podczas wizyty randomizacyjnej, n (%)		
β-blokery	1038 (96,6)	1029 (96,7)
Diuretyki	1025 (95,3)	1003 (94,3)
Antagoniści receptora mineralokorykoidowego (MRA)	783 (72,8)	746 (70,1)
ACEi	595 (55,3)	577 (54,2)
Blokery receptora angiotensynowego	318 (29,6)	297 (27,9)
Naparstnica	221 (20,6)	208 (19,5)
Sakubitryl-walsartan	112 (10,4)	117 (11,0)
Leki obniżające poziom glukozy podczas wizyty randomizacyjnej, n (%)		
Biguanidy (metformina)	505 (47,0)	515 (48,4)
Sulfonylomocznik	229 (21,3)	211 (19,8)
Inhibitor DPP-4	161 (15,0)	149 (14,0)
Agonista GLP-1	11 (1,0)	10 (0,9)
Insulina	274 (25,5)	266 (25,0)

a - O ile nie zaznaczono inaczej. Sumy procentowe mogą nie wynosić 100% z powodu zaokrągleń.

b- Łącznie 993 pacjentów (41,8%) w grupie otrzymującej dapagliflozynę i 990 w grupie otrzymującej placebo (41,8%) miało cukrzycę w wywiadzie na początku badania. Dodatkowo 82 pacjentów w grupie otrzymującej dapagliflozynę i 74 w grupie placebo miało wcześniej niediagnozowaną cukrzycę, definiowaną jako poziom hemoglobiny glikowanej wynoszący 6,5% lub więcej (≥48 mmol/mol) zmierzony w laboratorium centralnym zarówno podczas badania przesiewowego

c - Rasa została zgłoszona przez badaczy. Spośród 69 uczestników, których rasa została określona jako „inna", 47 zostało opisanych jako „rasa mieszana", a pozostali mieli różne oznaczenia (n = 16) lub nie podano żadnych dodatkowych informacji (n = 6).

d - Klasyfikacja funkcjonalna New York Heart Association (NYHA): I, brak ograniczeń aktywności fizycznej (zwykła aktywność fizyczna nie powoduje nadmiernego zmęczenia, kołatania serca, duszności); II, niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej (komfort w spoczynku; zwykła aktywność fizyczna powoduje zmęczenie, kołatanie serca, duszności); III, znaczne ograniczenie aktywności fizycznej, komfort w spoczynku,

aktywność mniejsza niż zwykła powoduje zmęczenie, kołatanie serca lub duszności; IV, niemożność wykonywania jakiejkolwiek aktywności fizycznej bez dyskomfortu, objawy niewydolności serca w spoczynku, dyskomfort nasila się w przypadku podjęcia jakiejkolwiek aktywności fizycznej.

e- Wszczepialny kardiowerter-defibrylator lub terapia resynchronizacyjna serca z defibrylatorem.

F - Terapia resynchronizacji serca z defibrylatorem lub bez niego

Wykaz skrótów: ACE – enzym konwertujący angiotensynę (ang. *Angiotensin-Converting Enzyme*); BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); DPP-4 – dipeptydylopeptydaza 4; eGFR – szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate)*; GLP-1 – peptyd glukagonopodobny 1; IQR – rozstęp międzykwartylowy (ang. *Interquartile Range*); MRA – antagonista receptora mineralokortykoidowego (ang. *Mineralocorticoid Receptor Antagonist*); NT-proBNP – N-terminalny propeptyd natriuretyczny typu B.

INTERWENCJA

Interwencja: Dapagliflozyna (10 mg) + standardowa terapia przeciwcukrzycowa u pacjentów z cukrzycą

Komparator: Placebo + standardowa terapia przeciwcukrzycowa u pacjentów z cukrzycą.

W ramach standardowej terapii przeciwcukrzycowej pacjenci w obu grupach mogli otrzymywać inne leki przeciwcukrzycowe zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego: metformina, insulina, sulfonylomocznik, inhibitory DPP-4, agoniści receptora GLP-1.

PUNKTY KOŃCOWE

Pierwszorzędowe:

- Złożony punkt końcowy: pierwsze wystąpienie pogorszenia niewydolności serca lub zgonu sercowo-naczyniowego. Pogorszenie niewydolności serca zdefiniowano jako: nieplanowaną hospitalizację z powodu niewydolności serca lub pilną wizytę szpitalną wymagającą leczenia dożylnego.
- Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca.
- Hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF).
- Pilna wizyta z powodu niewydolności serca.
- Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Drugorzędowe:

- Złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF).
- Liczba pierwszych i powtórnych hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.
- Złożony nerkowy punkt końcowy: pogorszenie funkcji nerkowych obejmujące 50% lub większy trwały (tj. ≥28 dni) spadek eGFR, niewydolność nerek (definiowaną jako trwały [tj. ≥28 dni] eGFR <15 ml/min/1,73 m^2, trwałe leczenie dializacyjne lub przeszczep nerki) lub zgon z przyczyn nerkowych).
- Zgon z jakiejkolwiek przyczyny.
- Zmiana w skali objawów KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) zakres 0–100; wyższe wyniki oznaczają mniej objawów; zmiana ≥5 punktów uznawana jest za klinicznie istotną.

Bezpieczeństwo:

- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AEs), w tym poważnych zdarzeń niepożądanych (SAEs).
- Częstość występowania zdarzeń a specjalnego zainteresowania – m.in. odwodnienie, pogorszenie funkcji nerek, ciężka hipoglikemia, złamania, kwasica ketonowa oraz amputacje kończyn.

12.4.3 Henry 2012

Tabela 60. Charakterystyka badania Henry 2012 – analiza główna badania oceniającego DAPA w dawce 10 mg

Henry 2012 [11] **Dapagliflozin, metformin XR, or both: Initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial**
METODYKA
Randomizowane, podwójnie zaślepione, międzynarodowe, wieloośrodkowe, aktywnie kontrolowane badania kliniczne. **Nr identyfikacyjny:** NCT00859898 (badanie, w którym stosowano dapagliflozyne w dawce 10 mg). **Cel badania:** Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny oraz metforminy XR (o przedłużonym uwalnianiu) oraz ich połączenia jako początkowej terapii u pacjentów z cukrzycą typu 2. **Opis metody randomizacji:** Randomizację przeprowadzono za pomocą komputerowego, centralnie generowanego schematu randomizacyjnego w blokach po trzy osoby (1:1:1) do jednej z trzech grup: dapagliflozyna + metformina XR, dapagliflozyna + placebo, metformina XR + placebo. **Zaślepienie:** Tak. **Opis metody zaślepienia:** Podwójne zaślepienie, brak szczegółowego opisu metody. **Opis utraty chorych z badania:** Do badania, w której pacjenci otrzymywali 10 mg dapagliflozyny zakwalifikowano łącznie 1093, jednak jedynie 641 pacjentów poddano randomizacji, a 638 otrzymało min. 1 dawkę interwencji, w tym: 211 w ramieniu DAPA 10 mg+MET, 219 w ramieniu DAPA 10 mg+PLC oraz 208 w ramieniu MET+PLC. W poszczególnych ramionach badanie zgodnie z protokołem ukończyło odpowiednio 183, 188 i 181 badanych. Liczba pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu to łącznie 86 osób (13,5%). **Jakość badania:** RoB-2 - wysokie ryzyko błędu systematycznego. **Wyniki dla populacji:** ITT. Dodatkowo zastosowano metodę Last Observation Carried Forward (LOCF) do uzupełnienia brakujących danych na końcu badania. **Klasyfikacja AOTMiT:** IIA. **Źródło finansowania:** Bristol-Myers Squibb i AstraZeneca. **Liczba ośrodków:** 131 ośrodków. **Okres obserwacji:** 24 tygodnie. **Analiza statystyczna:** Zastosowano analizę kowariancji (ANCOVA) do oceny skuteczności leczenia, uwzględniając grupę leczenia jako czynnik i wartość wyjściową jako współzmienną. Do analizy odsetka pacjentów osiągających HbA1c < 7% użyto regresji logistycznej. **Podejście do testowania hipotezy:** Przeprowadzono testy non-inferiority i – jeśli były spełnione – testy superiority.
POPULACJA
Kryteria włączenia: + wiek od 18 do 77 lat, + poziom hemoglobiny A1c (HbA1c) 7,5–12%, + wskaźnik masy ciała ≤ 45 kg/m^2, + stężenie peptydu C ‡ 0,33 nmol/l + cukrzyca typu 2 niekontrolowana dietą i ćwiczeniami fizycznymi. **Kryteria wyłączenia:** + stężenie kreatyniny w surowicy ‡ 132,60 lmol / l (mężczyźni) lub ‡ 123,76 lmol / l (kobiety) zgodnie z oznaczeniem metforminy; + stosunek albuminy do kreatyniny w moczu> 1800 mg/ g; + transaminaza asparaginianowa lub transaminaza alaninowa w surowicy> 3-krotność górnej granicy normy (GGN); + kinaza kreatynowa > 3-krotność GGN; + mocznica prosta w wywiadzie; + objawy źle kontrolowanej cukrzycy (w tym wyraźna wielomocz i polidypsja z > 10% utratą masy ciała w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania); + klinicznie istotna choroba nerek, wątroby, układu krwiotwórczego, onkologiczna, endokrynologiczna, psychiatryczna lub reumatyczna; + zdarzenie sercowo-naczyniowe w ciągu 6 miesięcy lub niewydolność serca klasy III lub IV według klasyfikacji NYHA; + skurczowe ciśnienie krwi ≥180 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi ≥110 mmHg. **Charakterystyka populacji:**

Parametr	DAPA 10 mg + MET (n=211)	DAPA 10 mg + PLC (n=219)	MET + PLC (n=208)
Wiek [lata]	51,0 (10,1)	51,1 (11,5)	52,7 (10,4)
Płeć [kobieta]	105 (49,8)	114 (52,1)	111 (53,4)
Masa ciała [kg]	88,4 (19,7)	88,5 (19,3)	87,2 (19,4)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia (SD) [lata]	2,2 (3,3)	2,1 (3,8)	1,9 (4,0)

Mediana (IQR)	0,6 (0,1–3,3)	0,6 (0,1-2,2)	0,5 (0,1-2,1)
HbA1c [%]	9,1 (1,3)	9,1 (1,3)	9,1 (1,3)
FPG [mmol/l]	10,52 (3,22)	10,99 (3,43)	10,57 (3,00)

INTERWENCJA

Interwencja: dapagliflozyna 10 mg + metformina XR w początkowej dawce 500 mg, zwiększana co tydzień o 500 mg, maksymalnie do 2000 mg dziennie, jeśli dobrze tolerowana.

Komparator: dapagliflozyna 10 mg + placebo lub metformina XR (w dawce jak opisano powyżej) + placebo

PUNKTY KOŃCOWE

Pierwszorzędowy:

+ Zmiana poziomu HbA1c (od wartości wyjściowej do 24. tygodnia leczenia).

Drugorzędowe:

+ Zmiana stężenia FPG (od wartości wyjściowej do 24. tygodnia leczenia).
+ Zmiana masy ciała (od wartości wyjściowej do 24. Tygodnia).
+ Odsetek pacjentów osiągających HbA1c < 7% (po 24 tygodniach).
+ Zmiana HbA1c u pacjentów z wartością początkową ≥ 9%.
+ Odsetek pacjentów wymagających leczenia ratunkowego lub wycofanych z badania z powodu braku kontroli glikemii.
+ Zmiany w ciśnieniu skurczowym i rozkurczowym (od wartości wyjściowej do 24. tygodnia leczenia).

Bezpieczeństwo:

+ Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) i poważnych zdarzeń niepożądanych (SAEs).
+ Częstość występowania zdarzeń a specjalnego zainteresowania – m.in. infekcje układu moczowego, infekcje narządów płciowych, hipoglikemia, niedociśnienie, omdlenia.

12.4.4 Nauck 2011

Tabela 61. Charakterystyka badania Nauck 2011 – analiza główna

Nauck 2011 [12] **Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: A randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial**
METODYKA
Randomizowane, podwójnie zaślepione, międzynarodowe, wieloośrodkowe, aktywnie kontrolowane badanie kliniczne 3 fazy. **Nr identyfikacyjny:** NCT00660907. **Cel badania:** Porównanie skuteczności, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji dapagliflozyny z pochodną sulfonylomocznika (glipizydem) jako terapii dodanej do metforminy u pacjentów z cukrzycą typu 2 niewłaściwie kontrolowaną za pomocą monoterapii metforminą. **Opis metody randomizacji:** Pacjentów randomizowano sekwencyjnie według wcześniej ustalonego, komputerowo wygenerowanego schematu randomizacji, z zastosowaniem interaktywnego systemu przydziału leczenia (IWRS) w zrównoważonych blokach po 4 osoby, co zapewniało równowagę liczebną między grupami leczenia (dapagliflozyna vs glipizyd). **Zaślepienie:** Tak. **Opis metody zaślepienia:** Zaślepienie pacjentów i badaczy osiągnięto dzięki technice double-dummy. Metformina była podawana otwarcie przez cały czas trwania badania. **Opis utraty chorych z badania:** Z 1217 zgłoszonych tylko 816 pacjentów poddano randomizacji i włączono do otwartej fazy, w której stosowano metforminę: z 406 osób w ramieniu DAPA 322 zakończyły pełen okres badania i zostały włączone do analizy bezpieczeństwa (n=84 nie ukończyło pełnego okresu badania, w tym: 1 – nieprawidłowo zakwalifikowany, 33 – zdarzenia niepożądane, 6 – nie spełniało dalej kryteriów włączenia, 23 – wycofało zgodę, 3 – utracono w okresie follow-up, 5 – brak stosowania się do protokołu, 1 – bezpieczeństwo, 1 – zgon, 11 – inna przyczyna), a 400 poddano analizie pozostałych punktów końcowych (dla n=6 nie uzyskano wartości wyjściowych lub/i oceny efektywności). W ramieniu stosującym glipizyd 408 osób zostało włączone do analizy bezpieczeństwa, w tym 314 osób ukończyło pełen okres badania (94 wykluczonych, w tym: 1 – nieprawidłowa kwalifikacja, 19 – zdarzenia niepożądane, 27 – nie spełniało już kryteriów włączenia, 32 – wycofało zgodę, 3 – utracono w okresie follow-up, 1 – brak stosowania się do protokołu, 3 – zgon, 8 – inna przyczyna). 401 badanych z ramienia włączono do analizy pełnego zestawu (w tym dla n=7 pacjentów nie uzyskano wartości wyjściowych lub/i oceny efektywności). **Jakość badania:** RoB-2 - wysokie ryzyko błędu systematycznego. **Wyniki dla populacji:** Full Analysis Set (FAS) obejmowała wszystkich pacjentów, którzy: zostali zrandomizowani, otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, mieli dane wyjściowe oraz ≥1 pomiar skuteczności po rozpoczęciu leczenia. Populacja FAS stanowiła 98,2% wszystkich zrandomizowanych uczestników. Dodatkowo zastosowano metodę Last Observation Carried Forward (LOCF) do uzupełnienia brakujących danych na końcu badania. **Klasyfikacja AOTMiT:** IIA. **Źródło finansowania:** AstraZeneca i Bristol-Myers Squibb. **Liczba ośrodków:** 95 ośrodków (10 krajów). **Okres obserwacji:** 52 tygodnie. **Analiza statystyczna:** W badaniu zastosowano hierarchiczną procedurę testowania która pozwalała na kontrolę błędu statystycznego przy analizie kolejnych punktów końcowych. Do analizy głównego punktu końcowego – zmiany poziomu HbA_1c po 52 tygodniach – użyto analizy kowariancji (ANCOVA), uwzględniającej wartość wyjściową jako zmienną kontrolną. Dzięki temu możliwe było dokładne porównanie efektów leczenia między grupami. Dla zmiennych kategorialnych, takich jak częstość hipoglikemii czy odsetek pacjentów z redukcją masy ciała ≥5%, zastosowano regresję logistyczną z korektą o wartości wyjściowe. Pozwoliło to na oszacowanie różnic między grupami z uwzględnieniem indywidualnych cech pacjentów. Dla analizy czasu do przerwania leczenia z powodu braku kontroli glikemii wykorzystano metodę Kaplana-Meiera, która pozwalała na ocenę ryzyka w czasie. Dane dotyczące bezpieczeństwa, w tym zdarzenia niepożądane, analizowano głównie opisowo, a w niektórych przypadkach wykonano dodatkowe analizy post hoc, np. testy Fishera dla porównania częstości infekcji. **Podejście do testowania hipotezy:** Najpierw testowano hipotezę non inferiority dla głównego punktu końcowego (zmiana HbA_1c). Dopiero po jej potwierdzeniu możliwe było testowanie hipotez superiority dla punktów drugorzędowych (np. masa ciała, hipoglikemia).
POPULACJA
Kryteria włączenia: + wiek ≥18 lat + niewystarczająco kontrolowana cukrzyca typu 2 (HbA1c >6,5% i ≤10%), + stosowanie metforminy w monoterapii lub metformina + 1 inny doustny lek przeciwcukrzycowy (OAD) w dawce do połowy maksymalnej przez co najmniej 8 tygodni przed włączeniem do badania. + stężenie glukozy na czczo (FPG) ≤15 mmol/l + stężenie peptydu C ≥0,33 nmol/l. **Kryteria wyłączenia:** + cukrzyca typu 1; + moczówka prosta;

- cukrzyca typu 2 wywołana kortykosteroidami;
- cukrzycowa kwasica ketonowa lub hiperosmolarna śpiączka bez ketozy w wywiadzie;
- słabo kontrolowana cukrzyca charakteryzująca się wielomoczem/polidypsją z utratą masy ciała >10%;
- stosowanie insuliny w ciągu 1 roku od włączenia do badania, z wyjątkiem hospitalizacji lub stosowania w cukrzycy ciążowej.
- wskaźnik masy ciała (BMI) >45,0 kg/m^2;
- obliczony klirens kreatyniny <60 ml/min;
- stosunek albuminy do kreatyniny w moczu >203,4 mg/mmol;
- aminotransferaza asparaginianowa i/lub aminotransferaza alaninowa i/lub kinaza kreatynowa ≥3 × górna granica normy;
- całkowita bilirubina w surowicy >34 µmol/l;
- hemoglobina (Hb) ≤11 g/dl u mężczyzn i ≤10 g/dl u kobiet;
- nieprawidłowy poziom hormonu tyreotropowego;
- skurczowe ciśnienie krwi ≥180 mmHg i/lub rozkurczowe ciśnienie krwi ≥110 mmHg;
- zdarzenie sercowo-naczyniowe w ciągu 6 miesięcy od włączenia do badania;
- zastoinowa niewydolność serca;
- wrodzona glikozuria nerkowa;
- znaczące zaburzenia czynności nerek, wątroby, układu oddechowego, hematologiczne, onkologiczne, endokrynologiczne, immunologiczne (w tym nadwrażliwość na badane leki) oraz zaburzenia związane z nadużywaniem alkoholu i/lub substancji psychoaktywnych;
- ciąża i/lub karmienie piersią;
- stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych w dawce >10 mg prednizolonu doustnego w ciągu 30 dni od włączenia do badania;
- historia operacji bariatrycznej;
- stosowanie leków odchudzających w ciągu 30 dni od włączenia do badania.

Charakterystyka populacji:

Parametr	DAPA + MET (n=400)	SU+MET (n=401)
Wiek, średnia (SD) [lata]	58±9	59±10
Płeć, n (%)		
Mężczyźni	221 (55,3)	220 (54,9)
Kobiety	179 (44,8)	181 (45,1)
Rasa, n (%)		
Kaukaska	327 (81,8)	323 (80,5)
Czarna	26 (6,5)	24 (6,0)
Azjatycka	27 (6,8)	34 (8,5)
Inna	20 (5,0)	20 (5,0)
BMI		
Kg/m^2, średnia ±SD	31,7±5,1	31,2±5,1
>25 kg/m^2, n (%)	380 (95,0)	364 (90.8)
>30 kg/m^2, n (%)	228 (57,0)	222 (55,4)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia ± SD [lata]	6±5	7±6
Poziom HbA1c, średnia± SD [%]	7,7±0,9	7,7±0,9
FPG, średnia± SD [mmol/L]	9,0±2,1	9,1±2,3
Fasting c-peptide średnia± SD [%]	1,00±0,43	0,95±0,44
Stosowanie OAD w momencie rekrutacji do badania*, n (%)		
Metformina monoterapia <1500 mg/dzień	34 (8,4)	37 (9,1)
Metformina monoterapia ≥1500 mg/dzień	231 (56,9)	238 (58,3)
OAD + metformina <1500 mg/dzień	19 (4,7)	28 (6,9)
OAD + metformina ≥1500 mg/dzień	122 (30,0)	104 (25,5)
Brak OAD	0	1 (0,2)
Dawka metforminy, mediana [mg]		
W momencie włączenia do badania	1700	1700
W momencie randomizacji	2000	2000
Choroby związane z cukrzycą, n (%)		
Neuropatia	23 (5,8)	23 (5,7)
Retinopatia	22 (5,5)	24 (6,0)

Nefropatia	15 (3,8)	10 (2,5)
Mikroalbuminuria	42 (10,5)	39 (9,7)
Wcześniejsza historia CVD† , n (%)	72 (18,0)	78 (19,5)
Nadciśnienie, n (%)	282 (70,5)	282 (70,3)
Dyslipidemia, n (%)	245 (61,3)	239 (59,6)
Estymowany GFR‡, n (%)		
<30 mL/min/1,73m^2	1 (0,3)	1 (0,2)
≥40 i <60 mL/min/1,73m^2	18 (4,5)	23 (5,7)
≥60 i <90 mL/min/1,73m^2	198 (49,5)	181 (45,1)
≥90 mL/min/1,73m^2	183 (45,8)	196 (48,9)

*Liczba pacjentów na podstawie zestawu analizy bezpieczeństwa. †Nie obejmuje pacjentów z historią chorób sercowo-naczyniowych obejmującą wyłącznie nadciśnienie tętnicze. ‡Obliczenie GFR na podstawie wzoru Modification of Diet in Renal Disease; eGFR (ml/min/1,73 m^2) = 186 × (stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl])$^{-1,154}$ × (wiek)$^{-0,203}$ × (0,742 w przypadku kobiet) × (1,21 w przypadku osób rasy czarnej).

Wykaz skrótów: BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); CVD – choroba sercowo-naczyniowa; GFR – współczynnik filtracji kłębuszkowej kłębuszkowego (ang. *Glomerular Filtration Rate)*; FPG – stężenie glukozy w osoczu na czczo (ang. fasting plasma glucose); HbA1C – hemoglobina glikowana; OAD – doustny lek przeciwcukrzycowy (ang. *Oral Antidiabetic Drug)*; SD – odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*).

INTERWENCJA

Interwencja: dapagliflozyna 2,5 → 5 → 10 mg/dzień + meformina.

Komparator: pochodne sulfonylomocznika (glipizyd) 5 → 10 → 20 mg/dzień + metformina.

Schemat leczenia:

- Stabilizacja metforminy – 8 tygodni, dawka 1500–2500 mg/dzień.
- Randomizacja – przydział do dapagliflozyny (2,5 mg) lub glipizydu (5 mg).
- Dostosowywanie dawki (18 tygodni) – zwiększanie co 21 dni do maksymalnej tolerowanej dawki (dapagliflozyna: 10 mg, glipizyd: 20 mg).
- Okres utrzymania (34 tygodnie) – stała dawka, możliwość redukcji w przypadku hipoglikemii.

PUNKTY KOŃCOWE

Pierwszorzędowy:

- Zmiana poziomu HbA1c (%) od wartości wyjściowej do 52. tygodnia.

Drugorzędowe:

- Zmiana całkowitej masy ciała (Total Body Weight) od wartości wyjściowej do 52. tygodnia.
- Odsetek pacjentów zgłaszający min. 1 epizod hipoglikemii (deifniowany jako „mniejszy", „większy" lub „inny")* w trakcie 52 tygodni leczenia.
- Odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie całkowitej ciała (TBW) o ≥5% w 52. tygodniu leczenia.

Eksploracyjne:

- Zmiana masy ciała od wartości wyjściowej do 52. tygodnia: u pacjentów z BMI ≥30 kg/m^2, u pacjentów z BMI ≥27 kg/m^2.
- Zmiana obwodu talii.
- Zmiana stężenia HbA1c u pacjentów z HbA1c ≥7% na początku badania.
- Zmiana glikemii na czczo (FPG – ang. fasting plasma glucose).
- Odsetek pacjentów z osiągniętym celem glikemicznym po 52 tygodniach: HbA1c <7%, HbA1c ≤6,5%.
- Zmiana wartości ciśnienia tętniczego (skurczowego i rozkurczowego) między początkiem a 52. tygodniem.
- Zmiany w parametrach lipidowych (procentowa zmiana od wartości wyjściowej do 52. tygodnia): cholesterol całkowity, LDL, HDL, triglicerydy, wolne kwasy tłuszczowe.

Bezpieczeństwo:

- Częstość i rodzaj zdarzeń niepożądanych (AEs), w tym poważnych zdarzeń niepożądanych (SAEs). — klasyfikowanych wg MedDRA v12.1.
- Częstość zakażeń układu moczowego i infekcji narządów płciowych – monitorowanych aktywnie podczas wizyt.
- Występowanie epizodów hipoglikemii.
- Występowanie hipotensji, odwodnienia, hipowolemii.
- Zmiany w wynikach badań laboratoryjnych: klirens kreatyniny, stosunek glukozy do kreatyniny w moczu.

*Ciężką hipoglikemię zdefiniowano jako epizod objawowy wymagający pomocy z zewnątrz z powodu poważnego upośledzenia świadomości lub zachowania, z poziomem glukozy w osoczu lub kapilarnym wynoszącym 54 mg/dl (3,0 mmol/l) i powrotem do zdrowia po podaniu glukozy lub glukagonu. Niewielką hipoglikemię zdefiniowano jako epizod objawowy z poziomem glukozy w osoczu lub krwi włośniczkowej wynoszącym 63 mg/dl (3,5 mmol/l), niezależnie od konieczności udzielenia pomocy zewnętrznej, lub epizod bezobjawowy z poziomem glukozy w osoczu lub krwi włośniczkowej wynoszącym 63 mg/dl (3,5 mmol/l), który nie kwalifikował się jako epizod poważny. Inną hipoglikemię zdefiniowano jako epizod z objawami sugerującymi hipoglikemię, ale bez potwierdzenia pomiarem.

Tabela 62. Charakterystyka badania Nauck 2011 – analiza 2-letniego przedłużenia badania na podstawie Nauck 2014

Nauck 2014 [13] **Durability of glycaemic efficacy over 2 years with dapagliflozin versus glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin**
METODYKA
Długoterminowa eksploracyjna analiza wyników z 2-letniego okresu przedłużenia randomizowanego, podwójnie zaślepionego, aktywnie kontrolowanego badania klinicznego Nauck 2011. **Nr identyfikacyjny:** NCT00660907. **Cel badania:** Ocena długoterminowej trwałość kontroli glikemii, bezpieczeństwa i tolerancji dapagliflozyny w porównaniu z pochodną sulfonylomocznika (glipizydem) jako terapią uzupełniającą u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii przy stosowaniu metforminy. **Opis metody randomizacji:** Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Zaślepienie:** Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Opis metody zaślepienia:** Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Opis utraty chorych z badania:** Jak w analizie głównej (opis powyżej). Dodatkowo do 104 tygodnia obserwacji 43,8% pacjentów z grupy dapagliflozyny i 50% pacjentów z grupy glipizydu przerwało udział w badaniu. Najczęstszym powodem przerwania udziału w badaniu w obu grupach był brak kontroli glikemii: dapagliflozyna: 55 pacjentów (13,5%), glipizyd: 74 pacjentów (18,1%). **Jakość badania:** Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Wyniki dla populacji:** Full Analysis Set (FAS) obejmowała wszystkich pacjentów, którzy: zostali zrandomizowani, otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, mieli dane wyjściowe oraz ≥1 pomiar skuteczności po rozpoczęciu leczenia. Do analizy bezpieczeństwa wykorzystano zestaw Safety Analysis Set – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥1 dawkę leku. Dodatkowo do analizy trwałości efektów leczenia wykorzystano Completers Analysis Set – pacjenci z FAS, którzy ukończyli pełne 104 tygodnie leczenia. **Klasyfikacja AOTMiT:** Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Źródło finansowania:** Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Liczba ośrodków:** Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Okres obserwacji:** 104 tygodnie. **Analiza statystyczna:** Dla zmiennych ciągłych (HbA1c, FPG, masa ciała, ciśnienie) analizowano za pomocą modelu mieszanego z powtarzanymi pomiarami (MMRM), a zmienne kategoryczne metodą Zhanga z korektą o wartości wyjściowe. Trwałość efektu glikemicznego (Coefficient of Failure) oceniano na podstawie nachylenia regresji zmian HbA1c/FPG między 18. a 104. tygodniem, z testem t-Studenta i korektą Cochran–Cox. Dane dot. bezpieczeństwa analizowano opisowo. **Podejście do testowania hipotezy:** Brak formalnych testów porównawczych między grupami.
POPULACJA
Kryteria włączenia: Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Kryteria wyłączenia:** Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Charakterystyka populacji:** Jak w analizie głównej (opis powyżej).
INTERWENCJA
Interwencja: Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Komparator:** Jak w analizie głównej (opis powyżej). Schemat leczenia: + Stabilizacja metforminy – 8 tygodni, dawka 1500–2500 mg/dzień. + Randomizacja – przydział do dapagliflozyny (2,5 mg) lub glipizydu (5 mg). + Dostosowywanie dawki (18 tygodni) – zwiększanie co 21 dni do maksymalnej tolerowanej dawki (dapagliflozyna: 10 mg, glipizyd: 20 mg). + Okres utrzymania (34 tygodnie) – stała dawka, możliwość redukcji w przypadku hipoglikemii. + Okres przedłużenia badania (52 tygodnie) – możliwe jednorazowe dostosowanie dawki w razie hipoglikemii.
PUNKTY KOŃCOWE
Pierwszorzędowy: + Zmiana stężenia HbA_1c (w stosunku do wartości wyjściowej po 52 tygodniach leczenia). **Drugorzędowe:** + Zmiana masy ciała (w stosunku do wartości wyjściowej po 52 tygodniach leczenia). + Odsetek pacjentów osiągających ≥5% redukcji wagi (po 52 tygodniach leczenia). + Odsetek pacjentów z hipoglikemią (po 52 tygodniach leczenia). **Eksploracyjne:** + Zmiana HbA1c i glikemii na czczo (FPG) (w stosunku do wartości wyjściowej po 104 tygodniach leczenia). + Coefficient of Failure (CoF) dla HbA1c i FPG (nachylenie regresji od 18 do 104 tygodnia). + Odsetek pacjentów wycofanych z badania z powodu braku kontroli glikemii.

+ Zmiana masy ciała i odsetek pacjentów z redukcją ≥5% (po 104 tygodniach leczenia).
+ Zmiana ciśnienia skurczowego (SBP) (po 104 tygodniach leczenia).
+ Wydalanie glukozy z moczem (dla dapagliflozyny).

Bezpieczeństwo:

+ Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) i poważnych zdarzeń niepożądanych (SAEs).
+ Częstość występowania hipoglikemii.
+ Częstość występowania zdarzeń sugerujących infekcje dróg moczowych i narządów genitalnych.

Tabela 63. Charakterystyka badania Nauck 2011 – analiza 4-letniego przedłużenia badania na podstawie DelPrato 2015

Del Prato 2015 [14] **Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data**
METODYKA
Długoterminowa eksploracyjna analiza wyników z 4-letniego okresu przedłużenia badania randomizowanego, podwójnie zaślepionego, aktywnie kontrolowanego badania klinicznego Nauck 2011. **Nr identyfikacyjny:** NCT00660907. **Cel badania:** Ocena długoterminowej skuteczności i tolerancji dapagliflozyny w porównaniu z glipizydem jako leczenia uzupełniającego do metforminy u pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2. **Opis metody randomizacji:** Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Zaślepienie:** Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Opis metody zaślepienia:** Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Opis utraty chorych z badania:** Jak w analizie głównej (opis powyżej). Dodatkowo do 208 tygodnia obserwacji 60,3% pacjentów z grupy dapagliflozyny i 65,4% pacjentów z grupy glipizydu przerwało udział w badaniu. Najczęstszym powodem przerwania udziału w badaniu w obu grupach było wystąpienie zdarzeń niepożądanych (zmniejszenie klirensu kreatyniny, niewydolność nerek). **Jakość badania:** Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Wyniki dla populacji:** Full Analysis Set (FAS) obejmowała wszystkich pacjentów, którzy: zostali zrandomizowani, otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, mieli dane wyjściowe oraz ≥1 pomiar skuteczności po rozpoczęciu leczenia. Do analizy bezpieczeństwa wykorzystano zestaw Safety Analysis Set – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥1 dawkę leku. Dodatkowo do analizy trwałości efektów leczenia wykorzystano Completers Analysis Set – pacjenci z FAS, którzy ukończyli pełne 208 tygodnie leczenia. **Klasyfikacja AOTMiT:** Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Źródło finansowania:** Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Liczba ośrodków:** Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Okres obserwacji:** 208 tygodni. **Analiza statystyczna:** Dla zmiennych ciągłych (HbA1c, FPG, masa ciała, ciśnienie) analizowano za pomocą modelu mieszanego z powtarzanymi pomiarami (MMRM), a zmienne kategoryczne metodą Zhanga z korektą o wartości wyjściowe. Trwałość efektu glikemicznego (Coefficient of Failure) oceniano na podstawie nachylenia regresji zmian HbA1c/FPG między 18. a 208. tygodniem, z testem t-Studenta i korektą Cochran–Cox. Dane dot. bezpieczeństwa analizowano opisowo. **Podejście do testowania hipotezy:** Brak formalnych testów porównawczych między grupami.
POPULACJA
Kryteria włączenia: Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Kryteria wyłączenia:** Jak w analizie głównej (opis powyżej). **Charakterystyka populacji:** Charakterystyka populacji została przedstawiona zarówno dla pełnej grupy analitycznej (Full Analysis Set), jak i dla pacjentów, którzy weszli do drugiego okresu przedłużenia badania (tygodnie 156–208).

Parametr	Pełny zestaw analityczny		Pacjenci przystępujący do drugiego przedłużenia badania (tygodnie 156–208)	
	DAPA + MET (n=400)	SU+MET (n=401)	DAPA + MET (n=204)	SU+ MET (n=188)
Wiek, średnia (SD) [lata]	58,1 (9,4)	58,6 (9,8)	57,4 (8,9)	59,0 (8,2)
Mężczyźni, n (%)	221 (55,3)	220 (54,9)	116 (56,9)	122 (64,9)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia (SD) [lata]	6,1 (4,6)	6,6 (5,9)	5,4 (4,3)	6,8 (5,7)
HbA1c, średnia (SD) [%]	7,69 (0,86)	7,74 (0,89)	7,48 (0,70)	7,51 (0,78)
<8,0%, n (%)	262 (65,6)	246 (61,3)	154 (75,5)	136 (72,3)
≥8,0% i <9,0%, n (%)	103 (25,8)	104 (25,9)	44 (21,6)	40 (21,3)
≥9,0%, n (%)	35 (8,8)	51 (12,7)	6 (2,9)	12 (6,4)

FPG, średnia (SD) [mg/dL]	162,2 (37,8)	163,9 (41,6)	156,0 (34,7)	156,2 (35,7)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	88,4 (16,3)	87,6 (17,0)	90,0 (16,1)	89,4 (17,9)
BMI, średnia (SD)	31,7 (5,1)	31,2 (5,1)	32,1 (4,9)	31,4 (5,3)
SBP, średnia (SD) [mmHg]	132,8 (14,9)	133,8 (14,7)	132,7 (14,1)	133,0 (13,9)
DBP, średnia (SD) [mmHg]	80,6 (8,4)	80,6 (8,4)	81,1 (8,4)	79,9 (8,7)
eGFR [ml/min/1,73m^2], średnia (SD)	89,5 (21,4)	90,4 (22,7)	92,6 (21,6)	88,8 (19,7)
<30, n (%)	1 (0,3)	1 (0,2)	0	0
≥30 i <60, n (%)	18 (4,5)	23 (5,7)	5 (2,5)	11 (5,9)
≥60 i <90	198 (49,5)	181 (45,1)	93 (45,6)	91 (48,4)
≥90	183 (45,8)	196 (48,9)	106 (52,0)	86 (45,7)

Wykaz skrótów: BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); DBP – rozkurczowe ciśnienie krwi; HbA1c – hemoglobina glikowana; SBP – skurczowe ciśnienie krwi; SD – odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*)

INTERWENCJA

Interwencja: Jak w analizie głównej (opis powyżej).

Komparator: Jak w analizie głównej (opis powyżej).

Schemat leczenia:

- Stabilizacja metforminy – 8 tygodni, dawka 1500–2500 mg/dzień.
- Randomizacja – przydział do dapagliflozyny (2,5 mg) lub glipizydu (5 mg).
- Dostosowywanie dawki (18 tygodni) – zwiększanie co 21 dni do maksymalnej tolerowanej dawki (dapagliflozyna: 10 mg, glipizyd: 20 mg).
- Okres utrzymania (34 tygodnie) – stała dawka, możliwość redukcji w przypadku hipoglikemii.
- Okres przedłużenia badania (104 tygodnie) – możliwe dostosowanie dawki w razie hipoglikemii.

PUNKTY KOŃCOWE

Pierwszorzędowe:

- Zmiana stężenia HbA_1c (w stosunku do wartości wyjściowej do tygodni 52, 104 i 208).
- Skuteczność glikemiczna – zmiana stężenia HbA_1c <7,0%.
- Coefficient of Failure (CoF) dla HbA1c (nachylenie regresji od 18 do 208 tygodnia).

Drugorzędowe:

- Zmiana FPG (w stosunku do wartości wyjściowej w tygodniu 208).
- Zmiana skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi (w stosunku do wartości wyjściowej w tygodniu 208).
- Zmiana całkowitej masy ciała (TBW) (w stosunku do wartości wyjściowej w tygodniu 208).
- Zmiana obwodu talii (w stosunku do wartości wyjściowej w tygodniu 208).

Eksploracyjne:

- Wskaźnik dyskontynuacji badania (przed oraz w 208. tygodniu).
- Czas do dyskontynuacji badania (przed oraz w 208. tygodniu).

Bezpieczeństwo:

- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) i poważnych zdarzeń niepożądanych (SAEs).
- Częstość występowania hipoglikemii.
- Częstość występowania zdarzeń sugerujących infekcje dróg moczowych i narządów genitalnych.
- Częstość występowania zdarzeń związanych z funkcją nerek (lirens kreatyniny, eGFR, albuminuria).
- Częstość występowania zdarzeń związanych z odwodnieniem i funkcją wątroby.

12.5 Charakterystyka badań obserwacyjnych włączonych do analizy

Tabela 64. Charakterystyka badania Norhammar 2019 – analiza główna

Norhammar 2019 [15] **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**
METODYKA
Retrospektywne badanie obserwacyjne na podstawie analizy danych z rejestrów medycznych w Szwecji z równoczasową grupą kontrolną. **Cel badania:** Ocena bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego (CV) i częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 rozpoczynających leczenie dapagliflozyną w porównaniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (OADs), którzy rozpoczęli leczenie w tym samym okresie. **Opis metody randomizacji:** Nie dotyczy. **Zaślepienie:** Nie dotyczy. **Opis metody zaślepienia:** Nie dotyczy. **Opis utraty chorych z badania:** Z 287 180 pacjentów spełniających wstępne kryteria włączenia (DAPA=7161, OADs =280 019), analizy przedstawiono jedynie dla 28 408 pacjentów, którzy spełnili wszystkie kryteria w analizie korygującej wpływ zmiennych zakłócających w badaniach obserwacyjnych (PSM, ang. propensity score matching) (DAPA=7102, OADs =21 306). Łącznie około 93% pacjentów zostało wykluczonych, głównie z powodu niespełnienia kryteriów włączenia z badania DECLARE-TIMI 58, dodatkowa niewielka utrata (1%) wynikała z braku możliwości dopasowania pacjentów w analizie statystycznej. **Jakość badania:** NOS – 9/9. **Wyniki dla populacji:** ITT – pacjenci są obserwowani od momentu rozpoczęcia leczenia (indeksowa data) aż do końca okresu obserwacji (31 grudnia 2016 r.) lub śmierci — niezależnie od tego, czy kontynuowali leczenie. Dodatkowo przeprowadzono analizy OT (on-treatment), które kończyły obserwację w momencie przerwania leczenia. **Klasyfikacja AOTMiT:** IIID. **Źródło finansowania:** AstraZeneca. **Liczba ośrodków:** dane pochodzą z narodowych rejestrów medycznych. **Okres obserwacji:** 2013-2016 (od daty zaindeksowania do 31.12.2016), średni czas obserwacji wynosił 1,6 roku. **Analiza statystyczna:** Zastosowano analizę przeżycia z wykorzystaniem modelu Coxa do oszacowania hazard ratio (HR) dla punktów końcowych, takich jak hospitalizacja z powodu niewydolności serca czy zgon sercowo-naczyniowy. Aby zminimalizować wpływ czynników zakłócających, zastosowano analizę PSM w stosunku 1:3 (dapagliflozyna inne OADs) z kaliperem 0.2, uwzględniając ponad 90 zmiennych klinicznych. **Podejście do testowania hipotezy:** superiority.
POPULACJA
Kryteria włączenia: + Cukrzyca typu 2. + Posiadanie nowych recept na dapagliflozynę lub inny OADs (dowolny OAD z wyjątkiem inhibitorów SGLT-2) w latach 2013-2016. + Dodatkowo spełnienie głównych kryteriów z badania DECLARE-TIMI 58: wiek ≥40 lat oraz choroba sercowo-naczyniowa (CVD) lub wysokie ryzyko CV (mężczyźni ≥55 lat z nadciśnieniem lub dyslipidemią, kobiety ≥60 lat z nadciśnieniem lub dyslipidemią. **Kryteria wyłączenia:** + Cukrzyca typu 1. + Cukrzyca ciążowa. + Zespół policystycznych jajników (PCOS). **Charakterystyka populacji:**

Parametr	DAPA (+SoC) (n=7201)	SoC (OADs) (n=21 306)	Standaryzowana różnica (%)[a]
Wiek, średnia (SD) [lata]	66,3 (7,5)	66,2 (8,1)	0,4
Płeć: kobieta, n (%)	2388 (33,6)	7200 (33,8)	0,3
Czas od pierwszego leku hipoglikemicznego, średnia (SD) [lata]	7,4 (3,0)	7,5 (3,0)	3,5
Choroba sercowo-naczyniowa (CVD), n (%)	2395 (33,7)	7419 (34,8)	1,9
Zawał mięśnia sercowego	919 (12,9)	2763 (13,0)	0,1
Rewaskularyzacja wieńcowa	1133 (16,0)	3455 (16,2)	O,6
Pomostowanie aortalno-wieńcowe	333 (4,7)	1013 (4,8)	0,3
Przezskórna interwencja wieńcowa	903 (12,7)	2755 (12,9)	0,5

Niestabilna dławica piersiowa	480 (6,8)	1412 (6,6)	0,4
Dławica piersiowa	1131 (15,9)	3436 (16,1)	0,4
Niewydolność serca	613 (8,6)	1865 (8,8)	0,4
Migotanie przedsionków	731 (10,3)	2223 (10,4)	0,4
Udar:	520 (7,3)	1580 (7,4)	0,3
Niedokrwienny	451 (6,4)	1375 (6,5)	0,3
Krwotoczny	87 (1,2)	266 (1,2)	0,2
Przejściowy napad niedokrwienny	244 (3,4)	714 (3,4)	0,4
Choroba tętnic obwodowych, n (%)	441 (6,2)	1334 (6,3)	0,2
Przewlekła choroba nerek, n (%)	85 (1,2)	248 (1,2)	0,2
Powikłania mikronaczyniowe, n (%)	2708 (38,1)	8188 (38,4)	0,5
Neuropatia	365 (5,1)	1014 (4,8)	1,4
Komplikacje związane z narządem wzroku	1571 (22,1)	4623 (21,7)	0,8
Obwodowa angiopatia	334 (4,7)	839 (3,9)	3,1
Choroba nerek	237 (3,3)	691 (3,2)	0,4
Kilka/nieokreślonych powikłań	1665 (23,4)	5163 (24,2)	1,5
Ciężka hipoglikemia, n (%)	38 (0,5)	126 (0,6)	0,6
Nowotwór, n (%)	574 (8,1)	1711 (8,0)	0,2
Amputacja dolnych kończyn, n (%)	28 (0,4)	85 (0,4)	0,1
Leki obniżające glikemię, n (%):			
Metformina	5636 (79,4)	17 373 (81,5)	4,5
Sulfonylomocznik	1699 (23,9)	5221 (24,5)	1,1
Inhibitory DPP-4	1895 (26,7)	5748 (27,0)	0,5
Agoniści GLP-1 RA	1372 (19,3)	3712 (17,4)	4,0
Metyglinidy	361 (5,1)	1120 (5,3)	0,6
Tiazolidynodiony	182 (2,6)	521 (2,4)	0,6
Akarboza	59 (0,8)	171 (0,8)	0,3
Insulina:	3181 (44,8)	9570 (44,9)	0,2
Krótko działająca	1267 (17,8)	3746 (17,6)	0,6
Intermediate acting	1403 (19,8)	4139 (19,4)	0,7
Premixed	849 (12,0)	2625 (12,3)	0,9
Long-acting	1288 (18,1)	3864 (18,1)	0,0
Terapia ryzyka sercowo-naczyniowego, n (%):	7102 (100,0)	21 306 (100,0)	n/a
Niska dawka aspiryny	3104 (43,7)	9316 (43,7)	0,0
Statyny	5467 (77,0)	16 438 (77,2)	0,3
Leki przeciwciśnieniowe	6463 (91,0)	19 329 (90,7)	0,8
ACEi	2897 (40,8)	8799 (41,3)	0,8
ARB	3155 (44,4)	9331 (43,8)	1,0
Dihydropirydyna	2810 (39,6)	8375 (39,3)	0,4
Tiazydy	626 (8,8)	1874 (8,8)	0,1
β-blokery	3717 (52,3)	11 142 (52,3)	0,1
Diuretyki pętlowe, n (%)	1279 (18,0)	3802 (17,8)	0,3
Antagoniści aldesteronu	505 (7,1)	1544 (7,2)	0,4
Warfaryna, n (%)	518 (7,3)	1601 (7,5)	0,7
Antagonista receptora P2Y12, n (%)	484 (6,8)	1446 (6,8)	0,1

[a] Standaryzowaną różnicę >10% uznano za reprezentującą niebagatelną nierównowagę w grupie.

Wykaz skrótów: : ACE – enzym konwertujący angiotensynę (ang. *Angiotensin-Converting Enzyme*); ARB – antagonista receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin Receptor Blocker*); OAD/OADs – doustne leki przeciwcukrzycowe/hipoglikemizujące (ang. *Oral Antidiabetic Drugs*); CV – sercowo-naczyniowy; DPP-4 – dipeptydylopeptydaza-4; GLP-1– peptyd glukagonopodobny 1

INTERWENCJA

Interwencja: Dapagliflozyna 10 mg + standardowa terapia przeciwcukrzycowa

Komparator: Standardowa terapia przeciwcukrzycowa

W ramach standardowej terapii przeciwcukrzycowej pacjenci w obu grupach mogli otrzymywać inne leki przeciwcukrzycowe zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego: metformina, insulina, inhibitory DPP-4, agoniści receptora GLP-1, sulfonylomoczniki, meglitinidy, tiazolidynodiony, akarboza.

PUNKTY KOŃCOWE

Pierwszorzędowe:

- Hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF) lub zgon sercowo-naczyniowy (CV) – jako złożony punkt końcowy.
- MACE obejmujące: zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar mózgu.

Drugorzędowe:

- Hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF) – jako osobny punkt.
- Zawał serca – jako osobny punkt.
- Udar mózgu – jako osobny punkt.
- Zgon sercowo-naczyniowy (CV) – jako osobny punkt.
- Zgon z jakiejkolwiek przyczyny.
- Migotanie przedsionków.
- Ciężka hipoglikemia.

12.6 Powody odrzucenia publikacji na etapie analizy pełnych tekstów

Tabela 65. Publikacje wyłączone z opisu na podstawie analizy pełnych tekstów z przeglądu dla substancji czynnej dapagliflozyna

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia	Obszar niezgodności z PICOS
1.	Norhammar A, Bodegard J, Nyström T, et al. Dapagliflozin vs non-SGLT-2i treatment is associated with lower healthcare costs in type 2 diabetes patients similar to participants in the DECLARE-TIMI 58 trial: A nationwide observational study. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(12):2651-2659. doi:10.1111/dom.13852	Analiza ekonomiczna	Typ publikacji
2.	Berg DD, Wiviott SD, Scirica BM, et al. Heart Failure Risk Stratification and Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019;140(19):1569-1577. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042685	Opracowanie i walidacja praktycznego klinicznego scoringu ryzyka HHF	Punkty końcowe
3.	McEwan P, Gabb PD, Davis JA, et al. The long-term effects of dapagliflozin in chronic kidney disease: a time-to-event analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2024;39(12):2040-2047. doi:10.1093/ndt/gfae106	Część włączonej populacji nie miało rozpoznanej cukrzycy typu 2, nie przeprowadzono oddzielnej analizy dla pacjentów z cukrzycą typu 2	Populacja
4.	Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction. *Circulation*. 2019;139(22):2516-2527. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039996	Ocena skuteczności dapagliflozyny u pacjentów z zawałem i bez przebytego zawału	Punkty końcowe
5.	Kluger AY, Tecson KM, Barbin CM, et al. Cardiorenal Outcomes in the CANVAS, DECLARE-TIMI 58, and EMPA-REG OUTCOME Trials: A Systematic Review. *Rev Cardiovasc Med*. 2018;19(2):41-49. doi:10.31083/j.rcm.2018.02.907	Opracowanie wtórne - przegląd niesystematyczny (1 baza)	Projekt badania
6.	Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP, et al. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(5):1102-1110. doi:10.1111/dom.13217	Opis charakterystyki pacjentów	Typ publikacji
7.	Zelniker TA, Wiviott SD, Mosenzon O, et al. Association of Cardiac Biomarkers With Major Adverse Cardiovascular Events in High-risk Patients With Diabetes: A Secondary Analysis of the DECLARE-TIMI 58 Trial. *JAMA Cardiol*. 2023;8(5):503-509. doi:10.1001/jamacardio.2023.0019	Celem badania było sprawdzenie czy skuteczność dapagliflozyny w redukcji MACE zależy od wyjściowego poziomu biomarkerów sercowych	Punkty końcowe
8.	Cahn A, Wiviott SD, Mosenzon O, et al. Association of Baseline HbA1c With Cardiovascular and Renal Outcomes: Analyses From DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care*. 2022;45(4):938-946. doi:10.2337/dc21-1744	Celem badania było sprawdzenie czy skuteczność dapagliflozyny zależy od wyjściowego poziomu HbA1c	Punkty końcowe
9.	Oyama K, Raz I, Cahn A, et al. Obesity and effects of dapagliflozin on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus in the DECLARE-TIMI 58 trial. *Eur Heart J*. 2022;43(31):2958-2967. doi:10.1093/eurheartj/ehab530	Ocena zależności pomiędzy otyłością a zdarzeniami sercowo-naczyniowymi oraz nerkowymi	Punkty końcowe
10.	Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Trial. *Am Heart J*. 2018;200:83-89. doi:10.1016/j.ahj.2018.01.012	Opis metodyki badania	Typ publikacji
11.	Schechter M, Wiviott SD, Raz I, et al. Effects of dapagliflozin on hospitalisations in people with type 2 diabetes: post-hoc analyses of the DECLARE-TIMI 58 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(4):233-241. doi:10.1016/S2213-8587(23)00009-8	Ocena wpływu dapagliflozyny na ryzyko hospitalizacji z dowolnej przyczyny oraz z przyczyn	Punkty końcowe

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia	Obszar niezgodności z PICOS
		specyficznych u osób z cukrzycą typu 2, z i bez miażdżycy	
12.	Cahn A, Mosenzon O, Wiviott SD, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in the Elderly: Analysis From the DECLARE-TIMI 58 Study. *Diabetes Care*. 2020;43(2):468-475. doi:10.2337/dc19-1476	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w zależności od wieku pacjentów z cukrzycą typu 2	Punkty końcowe
13.	Huang CY, Lee JK. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and major adverse limb events: A trial-level meta-analysis including 51 713 individuals. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(12):2348-2355. doi:10.1111/dom.14159	Efekt klasy SGLT2i, brak osobnych wyników dla substancji leczniczej dapagliflozyna	Projekt badania
14.	Furtado RHM, Raz I, Goodrich EL, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Type 2 Diabetes According to Baseline Blood Pressure: Observations From DECLARE-TIMI 58 Trial. *Circulation*. 2022;145(21):1581-1591. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058103	Zbadanie skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w zależności od wyjściowego ciśnienia skurczowego krwi (SBP).	Punkty końcowe
15.	Pollack R, Raz I, Wiviott SD, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin by Baseline Insulin Regimen and Dose: Post Hoc Analyses From DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care*. 2023;46(1):156-164. doi:10.2337/dc22-1318	Korzyści sercowo-nerkowe wynikające z dodania inhibitora SGLT2 u pacjentów leczonych insuliną	Punkty końcowe
16.	Cahn A, Raz I, Leiter LA, et al. Cardiovascular, Renal, and Metabolic Outcomes of Dapagliflozin Versus Placebo in a Primary Cardiovascular Prevention Cohort: Analyses From DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care*. 2021;44(5):1159-1167. doi:10.2337/dc20-2492	Celem badania było porównanie wyników u pacjentów z MR i ASCVD	Punkty końcowe
17.	Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019;139(22):2528-2536. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130	Wpływ wyjściowej frakcji wyrzutowej lewej komory (EF) na korzyści kliniczne ze stosowania inhibitorów SGLT2 pozostaje nieznany.	Punkty końcowe
18.	Mosenzon O, Raz I, Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and Prevention of Kidney Disease Among Patients With Type 2 Diabetes: Post Hoc Analyses From the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Diabetes Care*. 2022;45(10):2350-2359. doi:10.2337/dc22-0382	Analiza post hoc oceniająca wpływ dapagliflozyny na pogorszenie funkcji nerek koncentrując się na populacjach o niskim ryzyku nerkowym	Punkty końcowe
19.	Castellana M, Procino F, Sardone R, Trimboli P, Giannelli G. Generalizability of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors cardiovascular outcome trials to the type 2 diabetes population: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):87. Published 2020 Jun 13. doi:10.1186/s12933-020-01067-8	Ocena i porównanie częstości kwalifikacji do badań CVOT	Punkty końcowe
20.	Bonaca MP, Wiviott SD, Zelniker TA, et al. Dapagliflozin and Cardiac, Kidney, and Limb Outcomes in Patients With and Without Peripheral Artery Disease in DECLARE-TIMI 58. *Circulation*. 2020;142(8):734-747. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044775	Ocena skuteczności dapagliflozyny u pacjentów z PAD i bez PAD	Punkty końcowe
21.	Zelniker TA, Morrow DA, Mosenzon O, et al. Relationship between baseline cardiac biomarkers and cardiovascular death or hospitalization for heart failure with and without sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy in DECLARE-TIMI 58. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(6):1026-1036. doi:10.1002/ejhf.2073	Analiza biomarkerów (NT-proBNP i hsTnT)	Punkty końcowe

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia	Obszar niezgodności z PICOS
22.	Oyama K, Raz I, Cahn A, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Background Use of Cardiovascular Medications in Patients With Type 2 Diabetes: A Prespecified Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2022;7(9):914-923. doi:10.1001/jamacardio.2022.2006	Zależność między skutecznością i bezpieczeństwem dapagliflozyny a równoczesnym stosowaniem leków kardiologicznych	Punkty końcowe
23.	Bajaj HS, Raz I, Mosenzon O, et al. Cardiovascular and renal benefits of dapagliflozin in patients with short and long-standing type 2 diabetes: Analysis from the DECLARE-TIMI 58 trial. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(7):1122-1131. doi:10.1111/dom.1401	Celem badania była ocena skuteczności dapagliflozyny w zależności od trwania cukrzycy	Punkty końcowe
24.	Reifsnider OS, Kansal AR, Gandhi PK, et al. Cost-effectiveness of empagliflozin versus canagliflozin, dapagliflozin, or standard of care in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9(1):e001313. doi:10.1136/bmjdrc-2020-001313	Analiza ekonomiczna	Typ publikacji
25.	Saad M, Mahmoud AN, Elgendy IY, et al. Cardiovascular outcomes with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type II diabetes mellitus: A meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Int J Cardiol*. 2017;228:352-358. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.181	Ocena różnych dawek dapagliflozyny	Interwencja
26.	Zhai M, Du X, Liu C, Xu H. The Effects of Dapagliflozin in Patients With Heart Failure Complicated With Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Randomized Trials. *Front Clin Diabetes Healthc*. 2021;2:703937. Published 2021 Jun 30. doi:10.3389/fcdhc.2021.703937	Heterogeniczna populacja - z i bez cukrzycy	Populacja
27.	Zou CY, Liu XK, Sang YQ, Wang B, Liang J. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(49):e18245. doi:10.1097/MD.0000000000018245	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLTI2	Projekt badania
28.	Wang F, Li C, Cui L, Gu S, Zhao J, Wang H. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and cerebrovascular diseases: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1436217. Published 2024 Aug 23. doi:10.3389/fendo.2024.1436217	Heterogeniczna populacja - z i bez cukrzycy	Populacja
29.	Usman MS, Siddiqi TJ, Memon MM, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(5):495-502. doi:10.1177/2047487318755531	Ocena różnych dawek dapagliflozyny	Interwencja
30.	Chen C, Peng H, Li M, Lu X, Huang M, Zeng Y, Dong G. Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure Benefit More From So dium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:664533. doi:10.3389/fendo.2021.664533.	Brak wyszczególnionych wyników dla dapa - oceniano efekt klasy SGLTI2	Projekt badania
31.	Tang H, Fang Z, Wang T, Cui W, Zhai S, Song Y. Meta-Analysis of Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes and All-Cause Mortality Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol*. 2016;118(11):1774-1780. doi:10.1016/j.amjcard.2016.08.061	Ocena różnych dawek dapagliflozyny	Interwencja
32.	Martínez-Vizcaíno V, Díez-Fernández A, Álvarez-Bueno C, Martínez-Alfonso J, Cavero-Redondo I. Safety and Efficacy of SGLT2 Inhibitors: A Multiple-Treatment Meta-Analysis of Clinical Decision Indicators. *J Clin Med*. 2021;10(12):2713. doi:10.3390/jcm10122713	Włączono jedno badanie dostarczające wyników dla dapagliflozyny	Projekt badania
33.	Su AY, Csere MM, Shan R, Pasupuleti V, Valenzuela GV, Hernandez AV. Comparative efficacy and safety of SGLT2 inhibitor class members in patients with heart failure and type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2025;224:112219. doi:10.1016/j.diabres.2025.112219	Heterogeniczna populacja - z i bez cukrzycy	Populacja
34.	Odutayo A, da Costa BR, Pereira TV, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, All-Cause Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Adults with	Heterogeniczna populacja - z i bez cukrzycy	Populacja

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia	Obszar niezgodności z PICOS
	Type 2 Diabetes: A Bayesian Meta-Analysis and Meta-Regression. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(18):e019918. doi:10.1161/JAHA.120.019918		
35.	Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol*. 2017;54(1):19-36. doi:10.1007/s00592-016-0892-7	Ocena różnych dawek dapagliflozyny	Interwencja
36.	Asad ZUA, Jafry A, Akhtar K, Wang A, Khan MS, Khan SU, et al. The Efficacy of Sodium Glucose Co-transporter 2 Inhibitors in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Circulation*. 2020;142(Suppl 3):14106. DOI:10.1161/circ.142.suppl_3.14106.	Abstrakt konferencyjny	Typ publikacji
37.	Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(11):845-854. doi:10.1016/S2213-8587(19)30256-6	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLTI2	Projekt badania
38.	Li CX, Liu TT, Zhang Q, Xie Q, Geng XH, Man CX, Li JY, Mao XY, Qiao Y, Liu H. Safety of sodium-glucose transporter 2 (SGLT-2) inhibitors in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of cohort studies. Front Pharmacol. 2023;14:1275060. doi:10.3389/fphar.2023.1275060.	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLTi2	Projekt badania
39.	Qiu M, Ding LL, Zhang M, Zhou HR. Safety of four SGLT2 inhibitors in three chronic diseases: A meta-analysis of large randomized trials of SGLT2 inhibitors. *Diab Vasc Dis Res*. 2021;18(2):14791641211011016. doi:10.1177/14791641211011016	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLTi2	Projekt badania
40.	Zhang HD, Ding L, Mi LJ, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the prevention of atrial fibrillation: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2024;31(7):770-779. doi:10.1093/eurjpc/zwad356	Populacja mieszana, brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny	Projekt badania
41.	Usman, M.S Effect of SGLT2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes Across Various Patient Populations. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2023; 81 (25)	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLTI2	Projekt badania
42.	Gao H, Wei Q, Zou A, et al. Evaluation of three mechanisms of action (SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and sulfonylureas) in treating type 2 diabetes with heart failure: a systematic review and network meta-analysis of RCTs. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1562815.. doi:10.3389/fendo.2025.1562815	Brak twardych punktów końcowych dotyczących korzyści sercowo-naczyniowych i nerkowych	Punkty końcowe
43.	Elhadi, A., Dapagliflozin effectiveness on type 2 DM and complication with CAD: A Systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2024; 209 (0)	Abstrakt konferencyjny	Typ publikacji
44.	Ma W, Wang K, Sun L, Su F. Efficacy of Dapagliflozin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus Complicated by Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2025;86(2):1-15. doi:10.12968/hmed.2024.0336	Brak twardych punktów końcowych dotyczących korzyści sercowo-naczyniowych i nerkowych	Punkty końcowe
45.	Kosiborod M, Gause-Nilsson I, Xu J, Sonesson C, Johnsson E. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and concomitant heart failure. *J Diabetes Complications*. 2017;31(7):1215-1221. doi:10.1016/j.jdiacomp.2017.02.001	Brak pełnego tekstu	Typ publikacji
46.	Leiter LA, Cefalu WT, de Bruin TW, Gause-Nilsson I, Sugg J, Parikh SJ. Dapagliflozin added to usual care in individuals with type 2 diabetes mellitus and preexisting cardiovascular disease: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(7):1252-1262.	Brak pełnego tekstu	Typ publikacji
47.	Weber MA, Mansfield TA, Alessi F, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A. Effects of dapagliflozin on blood pressure in hypertensive diabetic patients on renin-	Brak twardych punktów końcowych dotyczacych korzyści sercowo-	Punkty końcowe

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia	Obszar niezgodności z PICOS
	angiotensin system blockade. *Blood Press*. 2016;25(2):93-103. doi:10.3109/08037051.2015.1116258	naczyniowych i nerkowych	
48.	Sjöström CD, Johansson P, Ptaszynska A, List J, Johnsson E. Dapagliflozin lowers blood pressure in hypertensive and non-hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2015;12(5):352-358. doi:10.1177/1479164115585298	Celem badania było porównanie wyników w populacji pacjentów z nadciśnieniem i bez nadciśnienia	Punkty końcowe
49.	Lambers Heerspink HJ, Johnsson E, Gause-Nilsson I, Sjostrom C. Dapagliflozin reduces albuminuria on top of renin-angiotensin system blockade in hypersensitive patients with diabetes. *Diabetologia*, 2015; 58(1), https://doi.org/10.1007/s00125-015-3687-4	Abstrakt konferencyjny	Typ publikacji
50.	Heerspink HJ, Johnsson E, Gause-Nilsson I, Cain VA, Sjöström CD. Dapagliflozin reduces albuminuria in patients with diabetes and hypertension receiving renin-angiotensin blockers. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(6):590-597. doi:10.1111/dom.12654	Analiza post hoc badań niewłączonych do przeglądu	Projekt badania
51.	Fioretto, P., Safety and efficacy of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in older patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2014, 56 (0)	Celem badania było porównanie wyników w populacji ≥65 vs <65 lat	Punkty końcowe
52.	Jabbour S, Seufert J, Scheen A, Bailey CJ, Karup C, Langkilde AM. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of safety data from phase IIb/III clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(3):620-628. doi:10.1111/dom.13124	Analiza post hoc badań w większości niewłączonych do przeglądu	Projekt badania
53.	Fioretto P, Mansfield TA, Ptaszynska A, Yavin Y, Johnsson E, Parikh S. Long-Term Safety of Dapagliflozin in Older Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Pooled Analysis of Phase IIb/III Studies. *Drugs Aging.* 2016;33(7):511–522. doi:10.1007/s40266-016-0382-1	Ocena ogólnego bezpieczeństwa dapagliflozyny w zależności od wieku pacjentów	Punkty końcowe
54.	Langkilde, A.M., Cardiovascular safety of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin: Meta-analysis with >6000 patient-years exposure. *Circulation.* 2013; 128 (22)	Abstrakt konferencyjny	Typ publikacji
55.	Zhuravlyova, L., THE EFFECT OF DAPAGLIFLOZIN ON THE LEVEL OF SYSTOLIC BLOOD PRESSURE AND GLYCEMIC CONTROL IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES. *J. Hypertens.* 2022; 40 (0)	Abstrakt konferencyjny	Typ publikacji
56.	Nelaj, E., EFFECT OF DAPAGLIFLOZIN IN CARDIO AND RENAL PROTECTION IN DIABETIC PATIENTS. *J. Hypertens*. 2024;42 (0)	Abstrakt konferencyjny	Typ publikacji
57.	Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, Gause-Nilsson I. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:37. Published 2016 Feb 19. doi:10.1186/s12933-016-0356-y	Ocena różnych dawek dapagliflozyny	Interwencja
58.	Wadoe, S.F., DUAL BENEFITS OF SGLT-2 INHIBITORS: AN RCT META-ANALYSIS OF THEIR ROLE IN HYPERTENSION IN DIABETIC POPULATIONS. *J. Hypertens*.2025; 43 (0)	Abstrakt konferencyjny	Typ publikacji
59.	Huang, H., A retrospective real-world study of dapagliflozin versus other oral antidiabetic (OAD) therapies added to metformin in patients with type 2 diabetes (T2D) and hypertension. *Value Health*. 2017; 20 (5)	Brak twardych punktów końcowych dotyczących korzyści sercowo-naczyniowych i nerkowych	Punkty końcowe
60.	Papadopoulou, E, The effect of dapagliflozin on 24-hour blood pressure and arterial stiffness in patients with type-2 diabetes mellitus: a double-blind randomized clinical trial. *Journal of hypertension*. 2021; 30 (0)	Abstrakt konferencyjny	Typ publikacji
61.	Papadopoulou, E, The effect of dapagliflozin on ambulatory aortic blood pressure and arterial stiffness parameters in patients with type-2 diabetes mellitus: a double-blind randomized clinical trial. *Nephrology dialysis transplantation.* 2020; 35 (0)	Abstrakt konferencyjny	Typ publikacji
62.	Doan, L. SGLT2I - A POTENTIAL ANTIHYPERTENSIVE AGENT IN HYPERTENSION PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS. *J. Hypertens* 2022; 40 (0)	Abstrakt konferencyjny	Typ publikacji

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia	Obszar niezgodności z PICOS
63.	Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;159(4):262-274. doi:10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007	Ocena różnych dawek dapagliflozyny	Interwencja
64.	Panda SS, Mohanty N, Sahu L, et al. Evaluation of cardiovascular and renal outcomes of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus with chronic kidney disease. *J Cardiovasc Dis Res.* 2023;14(12):3454. doi:10.48047/jcdr./3454	Zbyt mała populacja (n=60)	Populacja
65.	Zhou L, Geng X, Hu Q, Gu J, Chen Y. Effects of dapagliflozin on cardiac function and short-term prognosis of patients with both acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus. *Minerva Cardiol Angiol.* 2024;72(3):292-298. doi:10.23736/S2724-5683.23.06478-5.	Cukrzyca typu 2 nie stanowiła kryterium włączenia	Populacja
66.	Niu, J, Clinical effect of using a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in type 2 diabetes mellitus. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2020; 13 (12)	Komparator niezgodny z przyjętym w PICOS (insulina)	Interwencja
67.	Yu, P.-L., Dapagliflozin in heart failure and type 2 diabetes: Efficacy, cardiac and renal effects, safety. *World J. Diabetes* 2024; 15 (17)	Badanie ma charakter pre-post, czyli porównuje parametry kliniczne przed i po leczeniu dapagliflozyną, dodatkowo w grupie k.ontrolnej znaczna cześć pacjentów przyjmowała substancję czynną niebędącą komparatorem (akarboza)	Projekt badania
68.	Zelniker TA, Raz I, Mosenzon O, et al. Effect of Dapagliflozin on Cardiovascular Outcomes According to Baseline Kidney Function and Albuminuria Status in Patients With Type 2 Diabetes: A Prespecified Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2021;6(7):801-810. doi:10.1001/jamacardio.2021.0660	Ocena dapagliflozyny w zależności od wyjściowej funkcji nerek (eGFR) i poziomu albuminurii (UACR)	Projekt badania
69.	Marilly E, et al. SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials balancing their risks and benefits. *Diabetologia.* 2022;65(12):2000-2010.	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflzyny - oceniano efekt klasy SGLTI2	Projekt badania
70.	Kalluri SR, Bhutta TH, Hannoodee H, et al. Do SGLT2 Inhibitors Improve Cardio-Renal Outcomes in Patients With Type II Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Cureus.* 2021;13(9):e17668. Published 2021 Sep 2. doi:10.7759/cureus.17668	Niekompletne raportowanie punktów końcowych	Projekt badania
71.	Waseem R, Moaaz Bin Sultan SM, Hussain MS, Shah HH, Haque MA. Cardiovascular outcomes and safety assessment of SGLT2i on heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond).* 2025;87(3):1561-1568. Published 2025 Jan 21. doi:10.1097/MS9.0000000000002903	Nieodpowiedni komparator - inne SGLTi2	Interwencja
72.	Rozado J, García Iglesias D, Soroa M, Junco-Vicente A, Barja N, Adeba A, Vigil-Escalera M, Álvarez R, Torres Saura F, Capín E, et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors at Discharge from Cardiology Hospitalization Department: Decoding a New Clinical Scenario. J Clin Med. 2020;9(8):2600. doi:10.3390/jcm9082600.	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLTI2	Projekt badania
73.	Bhattarai M, Salih M, Regmi M, et al. Association of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors with cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and other risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022;5(1):e2142078. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.4207	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLTI2	Projekt badania
74.	Ebrahimi P, Soleimani H, Mahalleh M, et al. Cardiovascular outcomes of SGLT-2 inhibitors' subtypes in type 2 diabetes; an updated systematic review and	Populacja o wysokiej heterogeniczności (z i bez cukrzycy)	Populacja

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia	Obszar niezgodności z PICOS
	meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes Metab Disord*. 2025;24(1):47. Published 2025 Jan 13. doi:10.1007/s40200-024-01545-w		
75.	Charalampidis, K., Meta-analysis of SGLT inhibitors on cardiovascular death or heart failure hospitalisation based on presence of type 2 diabetes, heart failure, or chronic kidney disease. Diabetologia 2021; 64 (0)	Brak pełnego tekstu	Typ publikacji
76.	Wu JHY, Foote C, Blomster J, Toyama T, Perkovic V, Sundström J, Neal B. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(5):411-419. doi:10.1016/S2213-8587(16)00052-8.	Ocena różnych dawek dapagliflozyny	Interwencja
77.	Giugliano D, Longo M, Caruso P, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: An updated meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(7):1672-1676. doi:10.1111/dom.14374	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLTI2	Projekt badania
78.	Barkas, F., Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Protection Against stroke in Patients with type 2 Diabetes and Impaired Renal Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. J. Stroke Cerebrovasc. Dis 2021; 30 (25)	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLTI2	Projekt badania
79.	Täger T, Atar D, Agewall S, Katus H A, Grundtvig M, Cleland J G F, Clark A L, Fröhlich H, Frankenstein L. Comparative efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) for cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. Heart Fail Rev. 2021;26(6):1421-1435. doi:10.1007/s10741-020-09954-8	Ocena różnych dawek dapagliflozyny	Interwencja
80.	Dutta D, Nagendra L, Kamrul-Hasan A, Mahajan K. Efficacy and Safety of Early Initiation of Sodium-Glucose Co-transporter-2 Inhibitors Following Acute Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-analysis. *touchREV Endocrinol*. 2025;21(1):14-23. doi:10.17925/EE.2025.21.1.1	Cukrzyca typu 2 nie była kryterium włączenia	Populacja
81.	Shin H, Schneeweiss S, Glynn RJ, Patorno E. Cardiovascular Outcomes in Patients Initiating First-Line Treatment of Type 2 Diabetes With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Metformin: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2022;175(7):927-937. doi:10.7326/M21-4012.	Nieodpowiedni komparator	Interwencja
82.	Nasr, Z. Impact of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. Euro. J. Hosp. Pharm 2016; 23 (0)	Brak pełnego tekstu	Typ publikacji
83.	Guo M, Ding J, Li J, et al. SGLT2 inhibitors and risk of stroke in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(8):1977-1982. doi:10.1111/dom.13295	Ocena różnych dawek dapagliflozyny	Interwencja
84.	Tornyos D, Meuer M, Lukács R, et al. Cardiovascular outcomes in patients treated with sodium-glucose transport protein 2 inhibitors, a network meta-analysis of randomized trials. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1041200. Published 2022 Dec 5. doi:10.3389/fcvm.2022.1041200	Heterogeniczna populacja - z i bez cukrzycy	Populacja
85.	Kongmalai T, Hadnorntun P, Leelahavarong P, et al. Comparative cardiovascular benefits of individual SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes and heart failure: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1216160. Published 2023 Dec 20. doi:10.3389/fendo.2023.1216160	Heterogeniczna populacja - z i bez cukrzycy	Populacja
86.	Li X, Wu H, Peng H, Jiang H. Comparison the effects of finerenone and SGLT2i on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1078686. Published 2022 Dec 15. doi:10.3389/fendo.2022.1078686	Włączono jedno badanie dostarczające wyników dla dapagliflozyny	Projekt badania
87.	Chen J, Chang J, Shi Q, Li X, Wang L, Zhao H. Cardiovascular protective effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on patients with acute coronary syndrome and type 2 diabetes mellitus: a retrospective study. BMC Cardiovasc Disord. 2023;23:495. doi:10.1186/s12872-023-03542-y.	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLTI2	Projekt badania

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia	Obszar niezgodności z PICOS
88.	Abdelhady HA, Oumar Abakar A, Gangavarapu RR, et al. Impact of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Heart Failure in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Cureus*. 2024;16(9):e68560. Published 2024 Sep 3. doi:10.7759/cureus.68560	Niekompletne raportowanie punktów końcowych	Projekt badania
89.	Chang T-Y, Lu C-T, Huang H-L, Chou R-H, Chang C-C, Liu C-T, et al. Association of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor use with cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and stabilized acute myocardial infarction: a propensity score-matching study. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:882181. doi:10.3389/fcvm.2022.882181	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLTI2	Projekt badania
90.	Al-Tarawneh LM, Al-Adwan AJ, Al-Shaikhly FA, Almomani MM, Oduibat RT. Dapagliflozin in Heart Failure and Acute Myocardial Infarction: A Systematic Review of the Association in Diabetic Patients. *Cureus*. 2024;16(8):e65914. Published 2024 Aug 1. doi:10.7759/cureus.65914	Niekompletne raportowanie punktów końcowych	Projekt badania
91.	Lee H-F, Chan Y-H, Hsu T-J, Chuang C, Li P R, Yeh Y-H, Su H C, Hsiao F C, See L C. Clinical outcomes in type 2 diabetes patients after acute myocardial infarction: a comparison of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors vs non-users. *Clin Pharmacol Ther.* 2024;116(2):426-434. doi:10.1002/cpt.3304	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLTI2	Projekt badania
92.	Jang J, Jang S-W, Ihm S-H, et al. Clinical outcomes with the use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with atrial fibrillation and type 2 diabetes mellitus: a multi-centre, real-world cohort study. *Eur J Prev Cardiol.* 2024;31(3):320-329. doi:10.1093/eurjpc/zwad322	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLTI2	Projekt badania
93.	Jeon JY, Ha KH, Kim DJ. Cardiovascular Safety of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors as Add-on to Metformin Monotherapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J.* 2020;45(4):505-514. doi:10.4093/dmj.2020.005	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLTI2	Projekt badania
94.	Real J, Vlacho B, Ortega E, et al. Cardiovascular and mortality benefits of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: CVD-Real Catalonia. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):139. Published 2021 Jul 9. doi:10.1186/s12933-021-01323-5	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLTI2	Projekt badania
95.	Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, et al. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(23):2628-2639. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.009	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLTI2	Projekt badania
96.	Kosiborod M, Birkeland KI, Cavender MA, et al. Rates of myocardial infarction and stroke in patients initiating treatment with SGLT2-inhibitors versus other glucose-lowering agents in real-world clinical practice: Results from the CVD-REAL study. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(8):1983-1987. doi:10.1111/dom.13299	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLTI2	Projekt badania
97.	Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*. 2017;136(3):249-259. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLTI2	Projekt badania
98.	Lam, C.S.P., NITIATION OF SODIUM GLUCOSE COTRANSPORTER-2 INHIBITORS VERSUS OTHER GLUCOSE LOWERING DRUGS AND RISK OF HOSPITALIZATION FOR HEART FAILURE AND DEATH IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES WITH REDUCED AND PRESERVED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION. J. Am. Coll. Cardiol. 2019; 73 (9)	Abstrakt konferencyjny	Typ publikacji
99.	Birkeland, K.I., SGLT2i is associated with lower risk of mortality and heart failure compared with other glucose-lowering drugs: A three-country analysis. Diabetes 2017; 16 (0)	Brak pełnego tekstu	Typ publikacji

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia	Obszar niezgodności z PICOS
100.	Cavender, M.A., SGLT-2 Inhibitors and Cardiovascular Risk: An Analysis of CVD-REAL. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 71 (22)	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLTI2	Projekt badania
101.	Mao L, Cai D, Chi B, et al. Dapagliflozin reduces risk of heart-failure rehospitalization in diabetic acute myocardial-infarction patients: a propensity score-matched analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2023;79:915-926. doi:10.1007/s00228-023-03495-3	Populacja azjatycka, brak populacji kaukaskiej	Populacja
102.	Toulis, K.A., Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitiors and death from any cause in a real world setting. *Diabet. Med.*2017;34 (0)	Brak pełnego tekstu	Typ publikacji
103.	Toulis KA, Willis BH, Marshall T, Kumarendran B, Gokhale K, Ghosh S, Thomas GN, Cheng KK. All-Cause Mortality in Patients With Diabetes Under Treatment With Dapagliflozin: A Population-Based, Open-Cohort Study in The Health Improvement Network Database. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1719-1725. doi:10.1210/jc.2016-3446.	Populacja mieszana, w większości z niskim ryzykiem sercowo naczyniowym,	Populacja
104.	Fernandes GC, Fernandes A, Cardoso R, et al. Association of SGLT2 inhibitors with arrhythmias and sudden cardiac death in patients with type 2 diabetes or heart failure: A meta-analysis of 34 randomized controlled trials. *Heart Rhythm.* 2021;18(7):1098-1105. doi:10.1016/j.hrthm.2021.03.028	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLTI2	Projekt badania
105.	Yankah RK, Anku EK, Eligar V. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Cardiovascular Protection Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. J Diabetes Res. 2024 May 11;2024:9985836. doi: 10.1155/2024/9985836. PMID: 38766320; PMCID: PMC11102109.	Niekompletne raportowanie punktów końcowych	Projekt badania
106.	Sinha T, Gul U, Babar NN, Israr F, Butt AA, Chaudhari SS, Maqbool H, Amin A. The Comparison of the Effectiveness of Dapagliflozin and Empagliflozin in the Prevention of Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Network Meta-Analysis. Cureus. 2024 Sep 19;16(9):e69711. doi: 10.7759/cureus.69711. PMID: 39429324; PMCID: PMC11490073.	Ocena różnych dawek dapagliflozyny	Interwencja

12.7 Wyniki metaanalizy sieciowej NICE – porównanie inhibitorów SGLT-2

Dapagliflozyna jest jednym z przedstawicieli klasy inhibitorów SGLT-2, do której należą również m.in. empagliflozyna i kanagliflozyna. Wymienione substancje czynne charakteryzują się wspólnym mechanizmem działania oraz zbliżonym profilem farmakodynamicznym, co znajduje odzwierciedlenie w podobnych efektach klinicznych.

Bezpośrednie badania *head-to-head* pomiędzy poszczególnymi substancjami czynnymi wchodzącymi w skład grupy leków SGLT-2 są ograniczone, dlatego porównanie ich skuteczności i bezpieczeństwa opiera się w dużej mierze na analizach pośrednich, w tym metaanalizach sieciowych.

Na potrzeby aktualizacji wytycznych dotyczących leczenia cukrzycy typu 2 u dorosłych, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) przeprowadził metaanalizę sieciową (NMA, ang. *Network Meta-Analysis*) obejmującą randomizowane badania kliniczne dotyczące leczenia farmakologicznego cukrzycy typu 2. Metaanaliza ta stanowiła podstawę do parametryzacji modelu ekonomicznego (dane wejściowe do modelowania ryzyka powikłań i progresji choroby) i została przeprowadzona w ramach *Evidence Review Question 1.2 (RQ 1.2): Subsequent pharmacological therapy for the management of type 2 diabetes*, opracowanej przez *Technology Support Unit (TSU), University of Bristol* [36].

Celem NMA było porównanie skuteczności poszczególnych klas leków przeciwcukrzycowych, w tym inhibitorów SGLT-2, względem standardowych opcji terapeutycznych, takich jak metformina i sulfonylomoczniki, a także ocena potencjalnych różnic wewnątrzklasowych pomiędzy poszczególnymi substancjami czynnymi.

W badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej komparatorem najczęściej było placebo, zwykle stosowane jako placebo dodane do standardowej terapii (SoC). Uwzględnienie ramion placebo było metodologicznie uzasadnione, ponieważ umożliwiało włączenie dużej liczby randomizowanych badań klinicznych, które w przeważającej części posiadały schemat „interwencja + SoC vs placebo + SoC". Placebo pełniło w metaanalizie rolę wspólnego komparatora, zapewniając spójność sieci porównań oraz umożliwiając pośrednie oszacowanie różnic pomiędzy terapiami aktywnymi w sytuacjach braku bezpośrednich badań *head-to-head*.

Poniżej w tabeli przedstawiono skrótową charakterystykę metaanalizy sieciowej NICE.

Tabela 66. Charakterystyka badania Downing 2024 – metaanaliza sieciowa NICE

Cel i metodyka	Interwencja	Oceniane punkty końcowe
Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa kolejnych farmakoterapii w cukrzycy typu 2 (DMT2) w populacjach wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Zdefiniowano trzy kluczowe subpopulacje kliniczne w celu uwzględnienia heterogeniczności ryzyka i profilu pacjentów: + DMT2 + przewlekła choroba nerek (CKD), + DMT2 + zastoinowa niewydolność serca (HF), + DMT2 + miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ASCVD). **Rodzaj badania:** bayesowska metaanaliza sieciowa (NMA). **Oprogramowanie:** NMA w WinBUGS 1.4.3, w oparciu o standardowe kody NICE adaptowane do sposobu raportowania danych.	Do analizy włączono szerokie spektrum aktywnej farmakoterapii przeciwcukrzycowej, obejmujące m.in.: + inhibitory SGLT-2, + agonistów receptora GLP-1, + inhibitory DPP-4, + sulfonylomoczniki, + tiazolidynodiony, + insulinę, + terapie skojarzone (np. SGLT-2 + DPP-4).	Skuteczność metaboliczna: + zmiana HbA1c, + zmiana masy ciała. Zdarzenia sercowo-naczyniowe: + śmiertelność sercowo-naczyniowa, + 3-punktowy MACE, + hospitalizacja z powodu niewydolności serca, + zawał serca, + udar mózgu, + niestabilna dławica piersiowa. Nerkowe punkty końcowe (w populacji DMT2 + CKD): + schyłkowa niewydolność nerek.

Kryteria włączenia: badania RCT w populacji dorosłych z DMT2 leczonych farmakologicznie, wymagających intensyfikacji leczenia (subsequent therapy) po wcześniejszej terapii.		

WYNIKI METAANALIZY SIECIOWEJ (NMA) – PORÓWNANIA MIĘDZY TERAPIAMI AKTYWNYMI

Wyniki metaanalizy sieciowej przedstawiono osobno dla predefiniowanych subpopulacji klinicznych: pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek (CKD), pacjentów z cukrzycą typu 2 i niewydolnością serca (HF) oraz pacjentów z cukrzycą typu 2 i miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (ASCVD). Zakres uwzględnionych terapii różnił się pomiędzy analizami poszczególnych punktów końcowych, w zależności od dostępności danych w badaniach włączonych do danej sieci porównań.

Poniżej w sposób opisowy podsumowano wyniki porównań pomiędzy terapiami aktywnymi, w tych analizach, w których do metaanalizy sieciowej włączono inhibitory SGLT-2, ze szczególnym uwzględnieniem wyników odnoszących się do porównań pomiędzy poszczególnymi substancjami czynnymi z tej klasy leków dla danego punktu końcowego.

Subpopulacja: cukrzyca typu 2 i przewlekła choroba nerek (CKD)

W subpopulacji CKD największa sieć porównań dotyczyła skuteczności glikemicznej (zmiana poziomu HbA1c), obejmując 24 randomizowane badania kliniczne i 18 terapii. Dla zmiany masy ciała analiza opierała się na 6 badaniach (6 terapii), natomiast dla śmiertelności sercowo-naczyniowej uwzględniono 9 badań (8 terapii), dla hospitalizacji z powodu niewydolności serca włączono 9 badań (9 terapii), dla zawału serca włączono 3 badania (4 terapie), a analiza 3-punktowego MACE obejmowała 3 badania (3 interwencje). W przypadku punktu końcowego związanego z wystąpieniem schyłkowej niewydolność nerek, włączono do analizy 3 badania (4 terapie).

W odniesieniu do zmiany HbA1c wskazano na istnienie różnic pomiędzy poszczególnymi terapiami aktywnymi, wskazując na przewagę wybranych agonistów GLP-1 względem szeregu terapii aktywnych, m.in. wykazano większą redukcję HbA1c dla semaglutydu doustnego w porównaniu z inhibitorami SGLT-2 (kanagliflozyną, dapagliflozyną, dapagliflozyną w skojarzeniu z saksagliptyną, empagliflozyną, ertugliflozyną), inhibitorami DPP-4 (linagliptyną, sitagliptyną, wildagliptyną), agonistami receptora GLP-1 (dulaglutydem, eksenatydem, liraglutydem) oraz insuliną, a także dla semaglutydu podskórnego w porównaniu z inhibitorami SGLT-2 (kanagliflozyną, dapagliflozyną, ertugliflozyną), inhibitorami DPP-4 (sitagliptyną, wildagliptyną), agonistami receptora GLP-1 (dulaglutydem) oraz insuliną.

Dla zmiany masy ciała, redukcji ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego oraz częstości występowania zawałów serca, autorzy stwierdzili brak jednoznacznych różnic pomiędzy terapiami aktywnymi, co oznacza, że w tej analizie nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi interwencjami, w tym pomiędzy inhibitorami SGLT-2.

W przypadku hospitalizacji z powodu niewydolności serca, u pacjentów leczonych kanagliflozyną w porównaniu z pacjentami otrzymującymi linagliptynę, wskazano na niższe ryzyko wystąpienia tego rodzaju hospitalizacji w grupie SGLT-2 (HR=0,72; 95% CrI: 0,51; 1,01).

W odniesieniu do 3-punktowego MACE w subpopulacji CKD, przy ograniczonej liczbie badań, wskazano na brak wyraźnych różnic pomiędzy terapiami aktywnymi, w tym nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy kanagliflozyną i dapagliflozyną.

W przypadku schyłkowej niewydolności nerek, autorzy stwierdzili brak jednoznacznych różnic pomiędzy terapiami aktywnymi, co oznacza, że w tej analizie nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi interwencjami, w tym pomiędzy inhibitorami SGLT-2.

Subpopulacja: cukrzyca typu 2 i niewydolność serca (HF)

W subpopulacji pacjentów z niewydolnością serca, analiza śmiertelności sercowo-naczyniowej uwzględniała 6 badań (7 terapii), analiza hospitalizacji z powodu HF obejmowała 10 badań i 10 terapii, natomiast analiza 3-punktowego MACE – 8 badań i 8 terapii. W przypadku punktów końcowych związanych z występowaniem udarów mózgu włączono 4 badania (5 terapii), natomiast dla zawałów serca – 3 badania i 4 terapie.

W przypadku redukcji ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego, autorzy stwierdzili brak jednoznacznych różnic pomiędzy terapiami aktywnymi, co oznacza, że w tej analizie nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi interwencjami, w tym pomiędzy inhibitorami SGLT-2.

Dla hospitalizacji z powodu niewydolności serca, w metaanalizie sieciowej wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy różnymi klasami leków. Wykazano istotnie niższe ryzyko hospitalizacji z powodu HF dla kanagliflozyny w porównaniu z sitagliptyną (HR=0,58; 95% CrI: 0,38; 0,89) oraz istotnie wyższe ryzyko hospitalizacji z powodu HF dla niektórych inhibitorów DPP-4 (alogliptyny, sitagliptyny) oraz agonistów GLP-1 (liraglutydu) w porównaniu z wybranymi inhibitorami SGLT-2 (kanagliflozyną, ertugliflozyną).

Dla 3-punktowego MACE oraz częstości występowania udarów mózgu i zawałów serca, autorzy nie wykazali jednoznacznych różnic pomiędzy terapiami aktywnymi, co oznacza, że w tej analizie nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi interwencjami, w tym pomiędzy inhibitorami SGLT-2.

Subpopulacja: cukrzyca typu 2 i miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ASCVD)

W subpopulacji ASCVD zmiana masy ciała analiza opierała się na 5 badaniach (5 terapii), analiza śmiertelności sercowo-naczyniowej obejmowała 12 badań i 10 terapii, natomiast analiza 3-punktowego MACE – 12 badań i 13 terapii. W metaanalizie przedstawiono również wyniki dotyczące hospitalizacji z powodu niewydolności serca, które pochodziły z 11 badań (10 terapii). W przypadku punktów końcowych związanych z występowaniem udarów mózgu włączono 8 badań (8 terapii), natomiast w przypadku zawałów serca – 11 badań i 10 terapii a dla analizy występowania niestabilnej dławicy piersiowej – 7 badań i 7 terapii.

W przypadku zmiany masy ciała, wykazano przyrost masy ciała dla wildagliptyny w porównaniu z dapagliflozyną, przy średniej różnicy wynoszącej 4,4 kg (95% CrI: 2,63; 6,19 kg).

W odniesieniu do śmiertelności sercowo-naczyniowej wykazano istotne statystycznie różnice wewnątrz klasy inhibitorów SGLT-2, w szczególności odnotowano wyższe ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego dla ertugliflozyny (HR=1,49; 95% CrI: 1,12; 1,99), dapagliflozyny (HR=1,54; 95% CrI: 1,13; 2,10), kanagliflozyny (HR=1,39; 95% CrI: 1,02; 1,89) w porównaniu z empagliflozyną. Jest to jedyny obszar analizy, w którym wprost wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy poszczególnymi flozynami. Dodatkowo wykazano wyższe ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego dla liksysenatydu (HR=1,58; 95% CrI: 1,15; 2,17), sitagliptyny (HR=1,66; 95% CrI: 1,27; 2,17), oraz pioglitazonu (HR=1,52; 95% CrI: 1,09; 2,11) na korzyść empagliflozyny.

Dla hospitalizacji z powodu niewydolności serca w populacji z ASCVD metaanaliza wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy inhibitorami SGLT-2 a inhibitorami DPP-4 i GLP-1, na korzyść leków z grupy SGLT-2. Wykazano niższe ryzyko hospitalizacji z powodu HF u pacjentów leczonych kanagliflozyną w porównaniu zarówno z alogliptyną (HR=0,57; 95% CrI: 0,38; 0,85), jak i z sitagliptyną (HR=0,68; 95% CrI: 0,48; 0,95). Ryzyko hospitalizacji było wyższe dla alogliptyny w porównaniu z dapagliflozyną (HR=1,50; 95% CrI: 1,06; 2,14), empagliflozyną (HR=1,83; 95% CrI: 1,24; 2,69) oraz ertugliflozyną (HR=1,70; 95% CrI: 1,16; 2,48); wyższe również dla sitagliptyny w porównaniu z empagliflozyną (HR=1,54; 95% CrI: 1,11; 2,12) oraz ertugliflozyną (HR=1,43; 95% CrI: 1,04; 1,96); a także wyższy dla liksysenatydu w porównaniu z empagliflozyną (HR=1,48; 95% CrI: 1,03; 2,13). Ponadto ryzyko było wyższe dla pioglitazonu w porównaniu z kanagliflozyną (HR=2,08; 95% CrI: 1,43; 3,03), dapagliflozyną (HR=1,78; 95% CrI: 1,29; 2,47), empagliflozyną (HR=2,17; 95% CrI: 1,51; 3,12), ertugliflozyną (HR=2,01; 95% CrI: 1,41; 2,87) oraz sitagliptyną (HR=1,41; 95% CrI: 1,04; 1,92).

Dla 3-punktowego MACE przedstawiono porównanie terapii aktywnych (kanagliflozyna vs sitagliptyna), gdzie wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść kanagliflozyny (HR=0,83; 95% CrI: 0,70; 0,99).

W przypadku punktu końcowego dotyczącego częstości występowania udarów mózgu, wykazano istotnie niższe ryzyko występowania tego zdarzenia u pacjentów otrzymujących pioglitazon w porównaniu z pacjentami leczonymi empagliflozyną(HR=0,65; 95% CrI: 0,43; 0,98).

W przypadku punktu końcowego dotyczącego częstości występowania zawałów serca, wskazano na istotne zmniejszenie ryzyka zawału serca w przypadku kanagliflozyny w porównaniu z alogliptyną (HR=0,73; 95% CrI: 0,54–0,99).

Dla częstości występowania dławicy piersiowej, autorzy nie wykazali jednoznacznych różnic pomiędzy terapiami aktywnymi, co oznacza, że w tej analizie nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi interwencjami, w tym pomiędzy inhibitorami SGLT-2.

PODSUMOWANIE WYNIKÓW NMA W KONTEKŚCIE KLASY SGLT-2

Metaanaliza sieciowa przeprowadzona w trzech predefiniowanych subpopulacjach klinicznych (CKD, HF oraz ASCVD) wskazuje na spójny efekt klasowy inhibitorów SGLT-2 w większości ocenianych punktów końcowych, przy ograniczonych dowodach na istotne różnicowanie skuteczności pomiędzy poszczególnymi substancjami czynnymi. W zakresie kontroli glikemii oraz redukcji masy ciała inhibitory SGLT-2 wykazywały porównywalną skuteczność między sobą, bez jednoznacznych różnic wewnątrz klasy, natomiast były mniej skuteczne niż wybrani agoniści receptora GLP-1 w redukcji HbA1c.

W odniesieniu do punktów końcowych sercowo-naczyniowych, w szczególności hospitalizacji z powodu niewydolności serca, inhibitory SGLT-2 wykazywały korzystny profil w porównaniu z innymi klasami leków (inhibitory DPP-4, agoniści GLP-1), jednak nie uzyskano spójnych na różnicowanie efektów pomiędzy poszczególnymi flozynami. Wyjątek stanowiła subpopulacja pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (ASCVD), w której wykazano istotne statystycznie różnice w zakresie śmiertelności sercowo-naczyniowej, wskazujące na korzystniejszy profil empagliflozyny w porównaniu z kanagliflozyną, dapagliflozyną oraz ertugliflozyną. Poza tym punktem końcowym dostępne dane z NMA wspierają podejście klasowe do oceny inhibitorów SGLT-2 w zakresie skuteczności leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2. W konsekwencji NICE przyjął podejście klasowe, prezentując wyniki skuteczności dla inhibitorów SGLT-2 jako jednej grupy terapeutycznej.

13. Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka badań klinicznych uwzględnionych w analizie, z uwzględnieniem zgodności z populacją docelową oraz określeniem rodzaju badania, porównywanych interwencji i komparatorów 8
Tabela 2. Protokół raportu oceny technologii medycznej Diaflix® (dapagliflozyna) w leczeniu dorosłych oraz dzieci od 10. roku życia, u których nie osiągnięto wystraczającej kontroli cukrzycy typu 2 16
Tabela 3. Kryteria włączenia i wyłączenia badań pierwotnych i wtórnych dla substancji czynnej dapagliflozyna do analizy w ramach wykonanego przeglądu systematycznego 19
Tabela 4. Zestawienie kryteriów włączenia oraz charakterystyk populacji badań pierwotnych włączonych do analizy 28
Tabela 5. Zestawienie interwencji ocenianych w badaniach pierwotnych włączonych do analizy 31
Tabela 6. Zestawienie komparatorów ocenianych w badaniach pierwotnych włączonych do analizy 32
Tabela 7. Charakterystyka badań klinicznych uwzględnionych w analizie, z uwzględnieniem zgodności z populacją docelową oraz określeniem rodzaju badania, porównywanych interwencji i komparatorów 33
Tabela 8. Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE) – zestawienie wyników z badań dla DAPA (+SoC) vs PLC (SoC) 34
Tabela 9. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca (CVD/HHF) – zestawienie wyników z badań dla DAPA (+SoC) vs PLC (SoC) 35
Tabela 10. Złożony nerkowy punkt końcowy – zestawienie wyników z badań dla DAPA (+SoC) vs PLC (+SoC) 36
Tabela 11. Zgon niezależnie od przyczyny – zestawienie wyników z badań dla DAPA (+SoC) vs PLC (SoC) 37
Tabela 12. Hospitalizacje z powodu niewydolności serca (HHF) – zestawienie wyników z badań dla DAPA (+SoC) vs PLC (SoC) 38
Tabela 13. Zawał mięśnia sercowego – zestawienie wyników z badań dla DAPA(+SoC) vs PLC (SoC) 38
Tabela 14. Udar niedokrwienny – zestawienie wyników z badań dla DAPA(+SoC) vs PLC (SoC) 39
Tabela 15. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – zestawienie wyników z badań dla DAPA+SoC vs PLC+SoC 39
Tabela 16. Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe – zestawienie wyników z badań dla DAPA+SoC vs PLC+SoC 40
Tabela 17. Zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej HbA1c [%] – zestawienie wyników z badań dla DAPA+SoC vs PLC+SoC 40
Tabela 18. Poziom ciśnienia skurczowego (SBP) [mmHg] – zestawienie wyników z badań dla DAPA(+SoC) vs PLC(+SoC) 41
Tabela 19. Poziom ciśnienia rozkurczowego (DBP) [mmHg] – zestawienie wyników z badań dla DAPA(+SoC) vs PLC(+SoC) 41
Tabela 20. Zmiana masy ciała [kg] – zestawienie wyników z badań dla schematu DAPA (+SoC) vs PLC (+SoC) 42
Tabela 21. Wyniki analizy porównawczej DAPA (+SOC) vs PLC (+SOC) dla wybranych punktów końcowych dot. skuteczności u pacjentów z populacji 1,2 i 4 43
Tabela 22. Zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej HbA1c [%] – zestawienie wyników z badania dla DAPA+MET vs MET+PLC 46
Tabela 23. Zmiana poziomu ciśnienia skurczowego (SBP) [mmHg] – zestawienie wyników z badania dla DAPA+MET vs MET+PLC 46
Tabela 24. Zmiana poziomu ciśnienia rozkurczowego (DBP) [mmHg] – zestawienie wyników z badania dla DAPA+MET vs MET+PLC 46
Tabela 25. Zmiana masy ciała [kg] – zestawienie wyników z badania dla DAPA+MET vs MET+PLC 47
Tabela 26. Wyniki analizy porównawczej DAPA+MET vs MET+PLC dla wybranych punktów końcowych dot. skuteczności u pacjentów z populacji 1 48
Tabela 27. Zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej HbA1c [%] – zestawienie wyników z badania dla DAPA+MET vs SU+MET 49
Tabela 28. Zmiana poziomu ciśnienia skurczowego (SBP) [mmHg] – zestawienie wyników z badania dla DAPA+MET vs SU+MET 49
Tabela 29. Zmiana poziomu ciśnienia rozkurczowego (DBP) [mmHg] – zestawienie wyników z badania dla DAPA+MET vs SU+MET 50
Tabela 30. Zmiana masy ciała [kg] – zestawienie wyników z badania dla DAPA+MET vs SU+MET 50
Tabela 31. Wyniki analizy porównawczej DAPA+MET vs SU+MET dla wybranych punktów końcowych dot. skuteczności u pacjentów z subpopulacji 3 51
Tabela 32. Ocena bezpieczeństwa w badaniu DECLARE-TIMI 58 (Wiviott 2019) – zestawienie wyników z badań dla DAPA (+SoC) vs PLC (SoC) 52
Tabela 33. Ocena bezpieczeństwa (analiza dla podgrupy z cukrzycą typu 2) w badaniu DAPA HF (Petrie 2020) – zestawienie wyników z badań dla DAPA (+SoC) vs PLC (SoC) 53
Tabela 34. Wyniki analizy porównawczej DAPA (+SOC) vs PLC (+SOC) dla wybranych punktów końcowych dot. bezpieczeństwa u pacjentów z populacji 1,2 i 4 54
Tabela 35. Ocena bezpieczeństwa w badaniu Henry 2012 – zestawienie wyników z badania dla DAPA+MET vs MET+PLC 57
Tabela 36. Ocena bezpieczeństwa na podstawie analizy głównej i analiz długoterminowych po 52., 104. i 208. tyg. (Nauck 2011, Nauck 2014, Del Prato 2015) – zestawienie wyników z badania dla DAPA+MET vs SU+MET 60
Tabela 37. Wykaz zdarzeń niepożądanych występujących u ≥3% pacjentów (52., 104. tyg.) oraz ≥4% pacjentów (208. tyg.) (Nauck 2011, Nauck 2014, Del Prato 2015) – zestawienie wyników z badania dla DAPA+MET vs SU+MET 61
Tabela 38. Zdarzenia niepożądane będące przedmiotem zainteresowania na podstawie analizy długoterminowej po 208. tyg. (Del Prato 2015) – zestawienie wyników z badania dla DAPA+MET vs SU+MET 63
Tabela 39. Skrócona charakterystyka populacji, interwencji oraz ocenianych punktów końcowych w badaniu obserwacyjnym – Norhammar 2019 65
Tabela 40. Wyniki efektywności praktycznej na podstawie badania obserwacyjnego – Norhammar 2019 66
Tabela 41. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo[a] i z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu 77
Tabela 42. Zestawienie działań niepożądanych dla substancji czynnej dapagliflozyna (według grup klinicznych) - VigiAccess 2009-2025 82

Tabela 43. Zestawienie zdarzeń niepożądanych dla produktu leczniczego Farxiga (według grup klinicznych) - baza FAERS 2014-2025 83
Tabela 44. Zestawienie działań niepożądanych dla produktu leczniczego Forxiga (według grup klinicznych) - baza EudraVigilance 10.2024-11.2025 84
Tabela 45. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed) z dnia 03.10.2025 92
Tabela 46. Strategia wyszukiwania w bazie Embase z dnia 02.10.2025 93
Tabela 47. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library z dnia 02.10.2025 95
Tabela 48. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB-2 96
Tabela 49. Ocena wiarygodności badań wtórnych (AMSTAR-2) 98
Tabela 50. Kwestionariusz oceny jakości badań kohortowych w skali NOS 102
Tabela 51. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: DECLARE-TIMI 58 103
Tabela 52 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: DAPA-HF 107
Tabela 53. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Henry 2012 111
Tabela 54. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Nauck 2011 115
Tabela 55. Ocena jakości badania Narhammar 2019 według kwestionariusza NOS 120
Tabela 56. Charakterystyka badania DECLARE-TIMI 58 – analiza główna na podstawie Wiviott 2019 121
Tabela 57. Charakterystyka badania DECLARE-TIMI 58 – analiza wtórna na podstawie Cahn 2020 123
Tabela 58. Charakterystyka badania DECLARE-TIMI 58 – analiza wtórna na podstawie Mosenzon 2019 124
Tabela 59. Charakterystyka badania DAPA-HF – analiza wtórna na podstawie Petrie 2020 127
Tabela 60. Charakterystyka badania Henry 2012 – analiza główna badania oceniającego DAPA w dawce 10 mg 130
Tabela 61. Charakterystyka badania Nauck 2011 – analiza główna 132
Tabela 62. Charakterystyka badania Nauck 2011 – analiza 2-letniego przedłużenia badania na podstawie Nauck 2014 135
Tabela 63. Charakterystyka badania Nauck 2011 – analiza 4-letniego przedłużenia badania na podstawie DelPrato 2015 136
Tabela 64. Charakterystyka badania Norhammar 2019 – analiza główna 138
Tabela 65. Publikacje wyłączone z opisu na podstawie analizy pełnych tekstów z przeglądu dla substancji czynnej dapagliflozyna 141
Tabela 66. Charakterystyka badania Downing 2024 – metaanaliza sieciowa NICE 150

14. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA dla przeglądu systematycznego dla Diaflix® (dapagliflozyna)....22
Rysunek 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT wg kwestionariusza RoB2....26
Rysunek 3. Wyniki efektywności praktycznej na podstawie badania obserwacyjnego Norhammar 2019 – porównanie wyników z analizy ITT oraz OT....67
Rysunek 4. Zestawienie wyników badania obserwacyjnego Norhammar 2019 i badań RCT w zakresie sercowo-naczyniowych punktów końcowych....68

15. Bibliografia

1. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Diaflix.*
2. MZ. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907).*
3. MZ., *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 ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345).*
4. AOTMiT, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Wersja 3.0.* 2016.
5. Higgins JPT, T.J., Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024).* Cochrane, 2024.
6. Ouzzani, M., et al., *Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews.* Syst Rev, 2016. **5**(1): p. 210.
7. Wiviott, S.D., et al., *Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes.* N Engl J Med, 2019. **380**(4): p. 347-357.
8. Cahn, A., et al., *Cardiorenal outcomes with dapagliflozin by baseline glucose-lowering agents: Post hoc analyses from DECLARE-TIMI 58.* Diabetes Obes Metab, 2021. **23**(1): p. 29-38.
9. Mosenzon, O., et al., *Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial.* Lancet Diabetes Endocrinol, 2019. **7**(8): p. 606-617.
10. Petrie, M.C., et al., *Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes.* JAMA, 2020. **323**(14): p. 1353-1368.
11. Henry, R.R., et al., *Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial.* Int J Clin Pract, 2012. **66**(5): p. 446-56.
12. Nauck, M.A., et al., *Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial.* Diabetes Care, 2011. **34**(9): p. 2015-22.
13. Nauck, M.A., et al., *Durability of glycaemic efficacy over 2 years with dapagliflozin versus glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin.* Diabetes Obes Metab, 2014. **16**(11): p. 1111-20.
14. Del Prato, S., et al., *Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data.* Diabetes Obes Metab, 2015. **17**(6): p. 581-590.
15. Norhammar, A., et al., *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 Obes Metab, 2019. **21**(5): p. 1136-1145.
16. *FORXIGA™ (dapagliflozyna) 5 mg – usunięcie wskazania do stosowania w cukrzycy typu 1.* 2021: Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych,.
17. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), *EMA/465597/2017-Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s).* 2017: European Medicines Agency,.

18. *Forxiga (dapagliflozin) 5mg should no longer be used for the treatment of Type 1 Diabetes Mellitus (DPHC)*. 2021: European Medicines Agency.

19. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), *EMA/505062/2024 - Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s)*. 2024: European Medicines Agency,.

20. *EUROPEAN UNION RISK MANAGEMENT PLAN (EU RMP) for FORXIGA™, EDISTRIDE™ (dapagliflozin)* 2024, European Medicines Agency.

21. *HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION FARXIGA®*. Food and Drug Administration.

22. World Health Organization, *VigiAccess™: Global Database of Individual Case Safety Reports (ICSRs). Uppsala Monitoring Centre*. 2025.

23. Food and Drug Administration, *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard*. 2025.

24. European Medicines Agency, *EudraVigilance – European database of suspected adverse drug reaction reports*. 2025.

25. Tarasova L, K.I., Geldnere K, Bumbure A, Ritenberga R, Nikitina-Zake L, Fridmanis D, Vaivade I, Pirags V, Klovins J *Association of genetic variation in the organic cation transporters OCT1, OCT2 and multidrug and toxin extrusion 1 transporter protein genes with the gastrointestinal side effects and lower BMI in metformin-treated type 2 diabetes patients. Pharmacogenet Genomics. 2012 Sep;22(9):659-66. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283561666. PMID: 22735389.*

26. Alibrahim, N., *Predictors of Metformin Side Effects in Patients with Newly Diagnosed Type2 Diabetes Mellitus. Ibnosina J Med Biomed Sci 2023;15:67–73.* 2023.

27. Lava SAG, L.C., Di Deo A, Sekarski N, Burch M, Della Pasqua O. , *Dapagliflozin and Empagliflozin in Paediatric Indications: A Systematic Review. Paediatr Drugs. 2024 May;26(3):229-243. doi: 10.1007/s40272-024-00623-z. Epub 2024 Apr 18. PMID: 38635113.*

28. Pramanik, S., *Type 2 diabetes in children and adolescents: Exploring the disease heterogeneity and research gaps to optimum management. World J Clin Pediatr 2024 June 9; 13(2): 91587.* 2024.

29. Barrett JS, B.-R.C., Amy Cheung SY, Gamalo-Siebers M, Haertter S, Karres J, Marquard J, Mulugeta Y, Ollivier C, Strougo A, Yanoff L, Yao L, Zeitler P. , *Pediatric Extrapolation in Type 2 Diabetes: Future Implications of a Workshop. Clin Pharmacol Ther. 2020 Jul;108(1):29-39. doi: 10.1002/cpt.1805. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32017043; PMCID: PMC7383960.*

30. *ICH guideline E11A on pediatric extrapolation: https://www.ema.europa.eu/en/ich-guideline-e11a-pediatric-extrapolation-scientific-guideline*.

31. Moretti F, R.F., Bonifazi F, Pizzo E, Kindblom JM, *HTA expert group. Health technology assessment of paediatric medicines: European landscape, challenges and opportunities inside the conect4children project. Br J Clin Pharmacol. 2022 Dec;88(12):5052-5059. doi: 10.1111/bcp.15190. Epub 2022 Jan 28. PMID: 34931373; PMCID: PMC9786554.*

32. HealthQuest, *Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2. Analiza kliniczna. dostęp na stronie BIP AOTMiT: https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8709-176-2024-zlc?highlight=WyJmb3J4aWdhIiwiMDU5MDk5OTA5NzU4ODQsZm9yeGlnYSJd*. 2024.

33. McMurray, J.J.V., et al., *Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction.* N Engl J Med, 2019. **381**(21): p. 1995-2008.

34. Heerspink, H.J.L., et al., *Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease.* New England journal of medicine, 2020. **383**(15): p. 1436-1446.

35. Solomon, S.D., et al., *Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction.* New England journal of medicine, 2022. **387**(12): p. 1089-1098.

36. Downing, B.C., *Subsequent pharmacological therapy for the management of type 2 2 diabetes*. Technical Support Unit, University of Bristol, https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources, 2024.