



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku **Diaflix (dapagliflozyna)**
we wskazaniach:

Cukrzyca typu 2 – 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;

leczenie przewlekłej choroby nerek u dorosłych;
leczenie objawowej przewlekłej niewydolności serca
u osób dorosłych

Analiza weryfikacyjna

OTAP.423.1.2025

Data ukończenia: 23 stycznia 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Zakładów Farmaceutycznych POLPHARMA S.A. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (AstraZeneca AB, Boehringer Ingelheim sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (AstraZeneca AB, Boehringer Ingelheim sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (AstraZeneca AB, Boehringer Ingelheim sp. z o.o.).

¹⁾ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)

²⁾ podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

Wykaz wybranych skrótów

6MWT	test 6-minutowego marszu (ang. 6-minute walk test)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ACEi	inhibitory konwertazy angiotensyny
ACR	wskaźnik albumina/kreatynina w moczu
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AKL	analiza kliniczna
ARB	antagoniści receptora angiotensyny II
ARNi	inhibitory receptora angiotensyny i neprylizyny
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BB	β -adrenolityk / β -bloker
BNP	peptyd natriuretyczny typu B
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CKD	Przewlekła choroba nerek (ang. Chronic Kidney Disease)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CVD	Choroba sercowo-naczyniowa (ang. Cardiovascular Disease)
CZN	cena zbytu netto
DAPA	dapagliflozyna
DKA	cukrzycowa kwasica ketonowa
DPP-4	dipeptydylo-peptydaza 4
eGFR	szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EMPA	empagliflozyna
GLP-1	peptyd glukagonopodobny 1
HbA1c	hemoglobina glikowana
HF	Niewydolność serca (ang. heart failure)
HFmrEF	niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (ang. heart Failure with mildly reduced ejection fraction)
HFpEF	niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (ang. heart failure with preserved ejection fraction)
HFrEF	niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (ang. heart failure with reduced ejection fraction)
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IHD	choroba niedokrwienna serca
KCCQ	kwestionariusz oceny jakości życia w niewydolności serca Kansas City
KCCQ-CS	wynik części klinicznej KCCQ
KCCQ- OSS	ogólny wynik KCCQ
KCCQ-PLS	wynik w zakresie ograniczeń fizycznych KCCQ
KCCQ-QLS	wynik jakości życia KCCQ
KCCQ-SLS	wynik ograniczeń społecznych KCCQ
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory serca
MACE	poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. major adverse cardiovascular events)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)

MET	metformina
MI	Zawał mięśnia sercowego (ang. Myocardial Infarction)
MRA	Antagonista receptora mineralokortykoidowego (ang. Mineralocorticoid Receptor Antagonists)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NT-proBNP	N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (ang. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide)
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. New York Heart Association)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
PChN	przewlekła choroba nerek
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
SGLT-2	inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2
SU	pochodne sulfonilomocznika
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RAAS	układ renina–angiotensyna–aldosteron
RAS	układ renina-angiotensyna
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie 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)
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SGLT-2i	inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2 (ang. sodium-glucose transport protein 2)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
uACR	dobowej utraty albuminy z moczem
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	8
2. Kluczowe informacje i wnioski	9
3. Problem decyzyjny	19
3.1. Technologia wnioskowana	19
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
3.2.1. Cukrzyca typu 2	22
3.2.2. Niewydolność serca	30
3.2.3. Przewlekła choroba nerek	31
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	36
4. Ocena analizy klinicznej	38
4.1. Cukrzyca typu 2	38
4.1.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	38
4.1.2. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	38
4.1.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	40
4.1.2.2. Ocena badań	42
4.1.2.3. Ocena syntezy wyników	44
4.1.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	44
4.1.4. Wyniki analizy skuteczności	44
4.1.5. Wyniki analizy bezpieczeństwa	46
4.2. Niewydolność serca	48
4.2.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	48
4.2.2. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	48
4.2.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	49
4.2.2.2. Ocena jakości badań	54
4.2.2.3. Ocena syntezy wyników	55
4.2.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	56
4.2.4. Wyniki analizy skuteczności	56
4.2.5. Wyniki analizy bezpieczeństwa	60
4.3. Przewlekła choroba nerek	61
4.3.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	61
4.3.2. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	61
4.3.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	63
4.3.2.2. Ocena jakości badań	68
4.3.2.3. Ocena syntezy wyników	70
4.3.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	71
4.3.4. Porównanie pośrednie DAPA vs EMPA	71

4.3.5.	Opracowania wtórne.....	79
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	83
5.1.	Cukrzyca typu 2 (DM2)	83
5.1.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	83
5.1.2.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	83
5.1.3.	Dane wejściowe do modelu.....	84
5.1.4.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	84
5.1.5.	Wyniki analizy podstawowej	84
5.1.6.	Wyniki analizy progowej	86
5.1.7.	Wyniki analiz wrażliwości	86
5.1.8.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	87
5.1.9.	Ocena analizy ekonomicznej.....	88
5.1.10.	Obliczenia własne Agencji	88
5.2.	Objawowa przewlekła niewydolność serca (HF)	88
5.2.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	88
5.2.2.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	88
5.2.3.	Dane wejściowe do modelu.....	89
5.2.4.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	89
5.2.5.	Wyniki analizy podstawowej	89
5.2.6.	Wyniki analizy progowej	90
5.2.7.	Wyniki analiz wrażliwości	90
5.2.8.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	91
5.2.9.	Ocena analizy ekonomicznej.....	92
5.2.10.	Obliczenia własne Agencji	92
5.3.	Przewlekła choroba nerek (PChN)	92
5.3.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	92
5.3.2.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	92
5.3.3.	Dane wejściowe do modelu.....	94
5.3.4.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	95
5.3.5.	Wyniki analizy podstawowej	95
5.3.6.	Wyniki analizy progowej	95
5.3.7.	Wyniki analiz wrażliwości	95
5.3.8.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	96
5.3.9.	Ocena analizy ekonomicznej.....	97
5.3.10.	Obliczenia własne Agencji	97
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	98
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet.....	98
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	98
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu.....	98
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet	101

6.2.1.	Wyniki analizy podstawowej obejmującej wpływ refundacji Diaflixu na grupę limitową 251.0.....	101
6.2.1.1.	Cukrzyca typu 2	102
6.2.1.2.	Niewydolność serca	103
6.2.1.3.	Przewlekła choroba nerek	104
6.2.2.	Wyniki dodatkowej analizy obejmującej tylko subpopulację rozszerzoną względem aktualnych wskazań refundacyjnych floszyn	105
6.2.3.	Wyniki dodatkowej analizy obejmującej	105
6.2.4.	Wyniki analiz wrażliwości	107
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	108
6.3.1.	Ocena analizy wpływu na budżet	109
6.3.2.	Obliczenia własne Agencji.....	109
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	111
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	112
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	113
10.	Źródła	114

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 24.10.2025 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2401.2025.3.EBI

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Diaflix (dapagliflozyna), tabl. powł., 10 mg, 30 tabl., GTIN: 05903060625624
- Wnioskowane wskazanie:
w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, tj:
 - cukrzyca typu 2 – 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;
 - leczenie przewlekłej choroby nerek u dorosłych;
 - leczenie objawowej przewlekłej niewydolności serca u osób dorosłych

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

- Lek, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%

Grupa limitowa:

- istniejąca grupa limitowa: 251.0 – doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny

Proponowana cena zbytu netto:

- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☐ TAK ☒ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański

Wnioskodawca

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Diaflix (dapagliflozyna), tabl. powł., 10 mg, 30 tabl., GTIN: 05903060625624, we wskazaniach:

- cukrzyca typu 2 – 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;
- leczenie przewlekłej choroby nerek u dorosłych;
- leczenie objawowej przewlekłej niewydolności serca u osób dorosłych.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Diaflix (dapagliflozyna) jest zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń.

Wnioskodawca zaproponował włączenie leku Diaflix (dapagliflozyna) do istniejącej grupy limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny”, w ramach której aktualnie refundowane są: dapagliflozyna (lek Forxiga), empagliflozyna (lek Jardiance) oraz kanagliflozyna (lek Invokana).

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Diaflix (dapagliflozyna)

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.					30%	

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Wnioskowane wskazania

Wnioskowany produkt leczniczy Diaflix jest produktem generycznym dla produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna), oba leki są zarejestrowane w tożsamym wskazaniu. Wskazanie wnioskowane podlegające ocenie Agencji obejmuje wyłącznie część wskazania wnioskowanego (cały zakres zarejestrowanych wskazań), z wyłączeniem wskazania już refundowanego dla produktu oryginalnego Forxiga.

Wnioskodawca populację w poszczególnych rozważanych wskazaniach określił następująco:

- Cukrzyca typu 2: wyodrębniono 5 subpopulacji, wskazując, iż podział ten „ma charakter techniczno-analityczny”:
 1. Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych z HbA1c $\geq 7\%$, 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;
 2. Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych z HbA1c $\geq 7\%$, 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;
 3. Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych z HbA1c $\geq 7\%$ 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 $\geq 7\%$ 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 $\geq 7\%$ 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.

Zdaniem analityków Agencji, zgodnie z zapisami ChPL Diaflix oraz aktualnie refundowanymi wskazaniami dla dapagliflozyny, populacje, o które wnioskowane jest rozszerzenie refundacji dapagliflozyny do aktualnie zarejestrowanych wskazań to:

- pacjenci pediatryczni (≥ 10 lat) z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji lub stosujący terapię z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2;
 - pacjenci dorośli z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne, niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, z wyłączeniem pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, stosujący co najmniej jeden lek hipoglikemizujący lub rozpoczynający terapię w skojarzeniu z innym lekiem;
 - pacjenci dorośli z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne, niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji.
- Przewlekła niewydolność serca: dorośli pacjenci z objawową przewlekłą niewydolnością serca, rozpoczynający leczenie dapagliflozyną w skojarzeniu z terapią standardową;
 - Przewlekła choroba nerek:
 1. Dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek z eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² do <45 ml/min/1,73 m² bez stwierdzonej albuminurii i białkomoczu oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii;
 2. Dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek z eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² do <90 ml/min/1,73 m² z potwierdzoną albuminurią i/lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Problem zdrowotny

- cukrzyca typu 2

Zgodnie z aktualnie obowiązującą definicją ADA, cukrzyca (łac. diabetes mellitus) stanowi grupę przewlekłych zaburzeń metabolicznych gospodarki węglowodanowej, w przebiegu których dochodzi do nieprawidłowego wykorzystania glukozy jako źródła energii oraz jej nadmiernej produkcji, co prowadzi z kolei do hiperglikemii. Rozpoznanie cukrzycy opiera się na stwierdzeniu podwyższonego stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej lub zwiększonego poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c). Zgodnie z klasyfikacją kliniczną, wyróżnia się kilka podstawowych typów cukrzycy: cukrzycę typu 1, cukrzycę typu 2, cukrzycę ciążową oraz inne, specyficzne postacie wynikające z określonych przyczyn, takich jak cukrzyca monogenowa, choroby zewnątrzwydzielniczej części trzustki czy działanie niektórych leków.

Cukrzyca typu 2 (cukrzyca insulinoniezależna) stanowi najczęściej występującą postać choroby, odpowiadającą za około 90% przypadków. Jest to jednostka chorobowa o charakterze przewlekłym, postępującym, której etiologia związana jest z insulinopornością tkanek obwodowych oraz względnym niedoborem insuliny.

W klasyfikacji ICD-10 cukrzyca typu 2 klasyfikowana jest kodem E11.

- przewlekła niewydolność serca

Niewydolność serca (HF, ang. heart failure) to stan, w którym w wyniku zaburzenia czynności serca dochodzi do zmniejszenia pojemności minutowej (rzutu) serca w stosunku do zapotrzebowania metabolicznego tkanek ustroju bądź właściwa pojemność minutowa jest utrzymywana dzięki podwyższeniu ciśnienia napęnlania, co powoduje objawy kliniczne, a szczególnie ograniczenie tolerancji wysiłku i nadmierne zatrzymywanie w organizmie sodu i wody.

HF nie jest pojedynczym rozpoznaniem patologicznym, ale zespołem klinicznym manifestującym się kilkoma głównymi objawami podmiotowymi (np. duszność, obrzęki kostek i męczliwość), którym mogą towarzyszyć objawy przedmiotowe (np. objawy podwyższonego ciśnienia w żyłach szyjnych, trzeszczenia nad płucami i obrzęki obwodowe). Zespół ten jest spowodowany zaburzeniami budowy i/lub czynności serca, które są przyczyną zwiększonego ciśnienia wewnątrzsercowego i/lub niewystarczającego rzutu serca w spoczynku i/lub podczas wysiłku.

W klasyfikacji ICD-10 niewydolność serca klasyfikowana jest kodem I50.

- przewlekła choroba nerek

Zgodnie z aktualną, najnowszą definicją KDIGO 2024 przewlekła choroba nerek (PChN, ang. chronic kidney disease, CKD) to nieprawidłowości budowy lub czynności nerek, które mają znaczenie kliniczne (mają wpływ na stan zdrowia pacjenta), obecne przez co najmniej 3 miesiące.

„Znaczenie kliniczne” oznacza, że nie każda zmiana struktury czy funkcji nerek musi być objawowa, ale powinna być udokumentowana lub wynikać z markerów ryzyka, które wiążą się ze zwiększonym ryzykiem progresji choroby, powikłań lub pogorszenia stanu zdrowia.

W klasyfikacji ICD-10 przewlekła choroba nerek jest kodowana m.in. jako:

- N18 – Przewlekła niewydolność nerek, w tym:
 - N18.0 – Schyłkowa niewydolność nerek;
 - N18.8 – Inna przewlekła niewydolność nerek;
 - N18.9 – Przewlekła niewydolność nerek, nieokreślona;
- N19 – Nieokreślona niewydolność nerek.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca wskazał jako technologie alternatywne w poszczególnych wskazaniach:

- cukrzyca typu 2: w I linii leczenia: terapia standardowa (SoC) zawierająca metforminę (MET) lub pochodne sulfonilomocznika (SU) – w przypadku braku tolerancji lub przeciwwskazań do stosowania metforminy, natomiast u pacjentów po niepowodzeniu terapii metforminą jako komparator wskazano SU w skojarzeniu z MET. W opinii analityków Agencji wybór jest zasadny, ale niepełny. W analizie klinicznej (AKL) i ekonomicznej (AE) wnioskodawcy pominięto możliwość stosowania we wnioskowanej populacji innych flozyn obecnych na polskim rynku (tj. empagliflozyny i kanagliflozyny). Pomimo braku ich refundacji w analizowanym wskazaniu są w Polsce dostępne i stosowane w ramach całkowitej odpłatności pacjenta, co zostało uwzględnione w oszacowaniach analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy (tj. założono przejmowanie przez lek Diafrix (dapagliflozyna) rynku leku Forxiga (dapagliflozyna) oraz pozostałych flozyn: empagliflozyny i kanagliflozyny). Ponadto, zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, w leczeniu cukrzycy typu 2 zalecane jest stosowanie flozyn, jedynie w wytycznych IDF 2025 odniesiono się bezpośrednio do dapagliflozyny, wskazując ją razem z kanagliflozyną jako alternatywne dla empagliflozyny inhibitory SGLT2. Również ekspert ankietowany przez Agencję wskazał na możliwość stosowania flozyn we wnioskowanym wskazaniu.
- przewlekła niewydolność serca: ACEi/ARB, β -adrenolityki, MRA/diuretyki – w opinii analityków Agencji wybór jest zasadny, ale niepełny. W AKL i AE wnioskodawcy pominięto możliwość stosowania we wnioskowanej populacji empagliflozyny. Pomimo braku jej refundacji w analizowanym wskazaniu jest ona w Polsce dostępna i stosowana w ramach całkowitej odpłatności pacjenta, co zostało uwzględnione w oszacowaniach AWB wnioskodawcy. Odnalezione wytyczne kliniczne rekomendują ogólnie stosowanie inhibitorów SGLT2, bez wskazywania konkretnych zalecanych flozyn. W opinii eksperta ankietowanego przez Agencję w terapii HFrEF i HFmrEF „SGLT-2i są jednym z czterech filarów terapii i powinny być stosowane z trzema pozostałymi (ACEi/ARNI, Beta-blokery, MRA)”.
- przewlekła choroba nerek: empagliflozyna – w opinii analityków Agencji wybór jest zasadny.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie: prof. Grzegorza Dzidy (Kierownika Kliniki Chorób Wewnętrznych, Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego nr 1 w Lublinie) oraz prof. Waldemara Banasiaka (Konsultanta Krajowego w dziedzinie kardiologii). Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W odniesieniu do leczenia cukrzycy typu 2, prof. Grzegorz Dzida wskazał, iż aktualnie dostępne opcje leczenia „nie zapewniają optymalnej kontroli glikemii u znacznej części pacjentów”, „nie modyfikują ryzyka sercowo-naczyniowego ani nerkowego (metformina, SU, DPP-4, insulina)” oraz „mają wąskie kryteria refundacyjne (SGLT2 i GLP-1RA) w większości populacji T2DM, co ogranicza realny dostęp”. Sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu mogłoby poprawić „rozszerzenie finansowania inhibitorów SGLT2 na grupy pacjentów, dla których są one rekomendowane, a obecnie pozostają poza zakresem refundacji, tj.:

1. pacjenci z niewystarczająco kontrolowaną T2DM, niezależnie od ryzyka CV, jako kolejna linia leczenia;
2. pacjenci z T2DM i wysokim/bardzo wysokim ryzykiem CV, u których floszyny mogą być stosowane już w 1. linii;
3. pacjenci z przeciwwskazaniami lub nietolerancją metforminy;
4. pacjenci z T2DM i PChN (eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m²).

Prof. Waldemar Banasiak w odniesieniu do pacjentów z niewydolnością serca, wskazał, iż „w przypadku SGLT-2i cena leku uniemożliwia wielu pacjentom stosowanie terapii o najsilniejszej udokumentowanej skuteczności klinicznej”, natomiast objęcie leku Diaflix refundacją „oraz wprowadzenie substancji generycznych obniżających cenę bazową leku” mogłyby poprawić sytuację pacjentów z HFpEF, HFrEF i HFmrEF. W opinii prof. Banasiaka ze stosowania ocenianej technologii najbardziej mogą skorzystać „pacjenci z HF ze współistniejącą przewlekłą chorobą nerek lub cukrzycą typu 2”.

Ponadto, ekspert wskazał, iż „W przypadku HFpEF nie powinno być obowiązku wcześniejszego leczenia /wykazania niepełnej skuteczności terapii beta-blokerem, ACEI/ARNI, MRA? Ponieważ leki te nie są rekomendowane w tej grupie chorych o ile nie występują choroby współistniejące definiujące wskazania do ich stosowania. W przypadku HFmrEF i HFrEF terapię SGLT-2i należy rozpoczynać równocześnie z terapią pozostałymi grupami leków. Opóźnianie terapii SGLT-2i jest błędem”.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

▪ Cukrzyca typu 2

Kluczowym ograniczeniem analizy klinicznej (AKL) jest brak badań dotyczących części wnioskowanej populacji, tj. pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania metforminy oraz badań dotyczących populacji pediatrycznej (w wieku 10-18 lat). Natomiast badania włączone do AKL wnioskodawcy nie spełniają w pełni szczegółowych kryteriów określonych dla poszczególnych subpopulacji wchodzących w skład wnioskowanej populacji docelowej. Ponadto, w badaniach włączonych do przeglądu wnioskodawcy nie raportowano wyników dotyczących jakości życia. Wnioskowanej technologii nie porównano z innymi floszynami dostępnymi na polskim rynku (tj. empagliflozyną i kanagliflozyną).

W ramach niniejszej AWA przedstawiono 2 badania RCT: Henry 2012 – porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny oraz metforminy XR (o przedłużonym uwalnianiu) oraz ich połączenia jako początkowej terapii u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz badanie Nauck 2011, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny z pochodną sulfonilomocznika (glipizydem) jako terapii dodanej do metforminy u pacjentów z cukrzycą typu 2, niewłaściwie kontrolowaną za pomocą monoterapii metforminą, a także 1 badanie obserwacyjne: Norhammar 2019, w którym oceniano bezpieczeństwo dapagliflozyny w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

DAPA+MET vs MET+PLC – pacjenci rozpoczynający leczenie [Henry 2012]

Dla porównania DAPA+MET vs MET+PLC, w 24 tyg. okresie obserwacji, wykazano istotne statystycznie różnice w zakresie redukcji poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c): MD=-0,54 (95% CI: -0,75; -0,33; p<0,0001) oraz redukcji masy ciała: MD=-1,97 (95% CI: -2,64; -1,30; p<0,0001) względem wartości początkowych na korzyść wnioskowanej technologii. Natomiast różnice między porównywanymi technologiami w zakresie zmian średnich poziomów ciśnienia skurczowego i rozkurczowego nie osiągnęły istotności statystycznej.

DAPA+MET vs SU+MET – pacjenci po niepowodzeniu leczenia metforminą [Nauck 2011]

Dla porównania DAPA+MET względem SU+MET wykazano istotne statystycznie różnice względem wartości początkowych na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie redukcji poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) – odnotowano je 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), natomiast w 52 tyg. badania różnice między DAPA+MET i SU+MET nie były istotne statystycznie.

Niezależnie od okresu obserwacji, w grupie DAPA+MET w porównaniu z SU+MET stwierdzono istotnie statystycznie większą redukcję względem wartości początkowych w zakresie obniżenia poziomu ciśnienia skurczowego (dla najdłuższego okresu obserwacji, tj. 208 tyg.: MD=-3,9 (95% CI: -6,1; -1,7)), ciśnienia rozkurczowego dla 52 tyg. okresu obserwacji: MD=-1,2 (95% CI: -2,3; -0,2)) oraz redukcji masy ciała (dla najdłuższego okresu obserwacji, tj. 208 tyg.: MD=-4,38 (95% CI: -5,31; -3,46)).

Na podstawie wyników badania Norhammar 2019 (badanie RWE) stwierdzono, iż dodanie DAPA do standardowo stosowanej terapii przeciwcukrzycowej (SoC) w porównaniu z samym SoC istotnie statystycznie zmniejszało

ryzyko: hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HHF) lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV) o 21%, ryzyko HHF o 21%, ryzyko zgonu z powodu CV o 25% oraz ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 37%.

Dla pozostałych ocenianych punktów końcowych (tj. MACE, ciężkiej hipoglikemii, zawału serca, udaru mózgu i migotania przedsionków) nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami.

▪ Przewlekła niewydolność serca

Kluczowym ograniczeniem analizy klinicznej (AKL) jest brak badań RCT dotyczących bezpośredniej oceny efektywności wczesnego włączenia DAPA do standardowego leczenia niewydolności serca. Przedstawione i szeroko omówione badania RCT odnoszą się do oceny skuteczności DAPA jako samodzielnej terapii lub dołączenia jej do SoC, które było wdrożone wcześniej.

Ocenę wczesnego rozpoczęcia stosowania DAPA w skojarzeniu z terapią standardową oceniono na podstawie dwóch badań obserwacyjnych (Docherty 2025 oraz Severino 2025).

W badaniu Docherty 2025, opartym na modelowaniu statystycznym wykorzystującym rzeczywiste częstości zdarzeń i współczynniki ryzyka z badań klinicznych, oszacowano, że rozpoczęcie terapii SGLT2i (dapagliflozyną/empagliflozyną) i/lub MRA już w momencie stwierdzenia podwyższonego NT-proBNP (≥ 400 pg/ml) mogłoby znacząco zmniejszyć liczbę hospitalizacji z powodu HF oraz zgonów z jakiegokolwiek przyczyny. Wyniki dotyczące skuteczności wczesnego wdrożenia SGLT2i i/lub MRA nie opierały się na rzeczywistych danych klinicznych dotyczących stosowania tych leków u pacjentów, lecz na modelowaniu matematycznym. Modelowanie efektu terapii skojarzonej (SGLT2i + MRA) oparto na założeniu addytywności i niezależności działania obu klas leków (tzw. metoda putative placebo). Uwzględniono dane z metaanaliz obejmujących całe klasy leków, zamiast w przypadku SGLT2i – wyłącznie dapagliflozyny, co stanowi ograniczenie wnioskowania o skuteczności wczesnego wdrożenia dapagliflozyny w przedmiotowej populacji. Współczynniki ryzyka (HR) wykorzystane w modelu pochodziły z meta-analizy obejmującej wyniki czterech dużych randomizowanych badań klinicznych — dwóch z dapagliflozyną (DAPA-HF, DELIVER) oraz dwóch z empagliflozyną (EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved). Wyniki tej meta-analizy stanowiły podstawę do oszacowania efektu terapeutycznego całej klasy SGLT2i, przy założeniu jednorodności działania tych leków niezależnie od substancji czynnej. Wyniki te mają charakter symulacyjny i nie odzwierciedlają rzeczywistego leczenia pacjentów, dlatego należy je interpretować z ostrożnością.

W badaniu Severino 2025, obejmującym pacjentów hospitalizowanych z powodu niewydolności serca, wcześniejsze rozpoczęcie leczenia dapagliflozyną (w trakcie hospitalizacji) wiązało się z mniejszym ryzykiem zgonu sercowo-naczyniowego lub ponownej hospitalizacji z powodu HF w porównaniu z późniejszym wdrożeniem terapii. W podgrupie pacjentów z *de novo* HF wcześniejsze rozpoczęcie terapii dapagliflozyną podczas hospitalizacji skutkowało istotnie niższym ryzykiem wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgon sercowo-naczyniowy/hospitalizacja z powodu HF) ($p = 0,039$). Nie wykazano natomiast różnic istotnych statystycznie przy braku istotnych różnic w zakresie zgonu z powodów sercowo-naczyniowych ($p = 0,210$), hospitalizacji z powodu niewydolności serca ($p = 0,215$) oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny ($p = 0,125$). Należy zwrócić uwagę, iż efekt nominalnie jest zauważalny, a brak wykazanej istotności statystycznej może być spowodowany niską liczebnością pacjentów w porównywanych ramionach oraz niską liczebnością zdarzeń będących przedmiotem analizy (tj. niską mocą statystyczną).

▪ Przewlekła choroba nerek

Wnioskodawca na podstawie analizy odnalezionych badań RCT i analiz wtórnych, dotyczących stosowania DAPA oraz EMPA stwierdził możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego w wybranych punktach końcowych, dla których dostępne były wyniki, z uwzględnieniem stratyfikacji na określoną w ramach analizy populację docelową (UACR < 30 mg/g i/lub eGFR 60 - 90 ml/min/1,73 m²). Analiza kryteriów włączenia oraz dostępność wyników w analizowanych punktach końcowych wykonana na etapie przeglądu systematycznego wykazała, iż spośród dostępnych badań RCT, porównanie możliwe jest wyłącznie z wykorzystaniem badań DECLARE-TIMI 58 oraz EMPA-REG OUTCOME.

Złożony nerkowy punkt końcowy

Populacja eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²

Zgodnie z przeprowadzonym przez wnioskodawcę porównaniem pośrednim z wykorzystaniem danych pochodzących z publikacji Mosenzon 2019 oraz Herrington 2018, dotyczących złożonego nerkowego punktu końcowego nie stwierdza się istotnych statystycznie różnic między stosowaniem DAPA vs EMPA w populacji eGFR 60-90 ml/min/1,73 m². Ryzyko wystąpienia pogorszenia czynności nerek w grupie EMPA vs DAPA jest

o około 18% wyższe [RR=1,18 (95%CI: 0,66; 2,12)] i o około 37% wyższe [RR=1,37 (95%CI: 0,96; 1,95)] przyjmując odpowiednio pierwszą lub drugą definicję złożonego nerkowego punktu końcowego.

Populacja UACR <30 mg/g

W populacji UACR <30 mg/g, dla złożonego nerkowego punktu końcowego nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między stosowaniem DAPA vs EMPA. Ryzyko wystąpienia pogorszenia czynności nerek w grupie EMPA vs DAPA jest o około 20% niższe [RR=0,80 (95%CI: 0,41; 1,54)] i o około 16% wyższe [RR=1,16 (95%CI: 0,75; 1,79)] przyjmując odpowiednio pierwszą lub drugą definicję złożonego nerkowego punktu końcowego.

Hospitalizacja związana z niewydolnością serca (HHF)

Zgodnie z przeprowadzonym przez wnioskodawcę porównaniem pośrednim dla punktu końcowego HHF nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między stosowaniem DAPA vs EMPA. Ryzyko wystąpienia zgonu HHF w grupie EMPA vs DAPA jest o około 11% wyższe [HR=1,11 (95%CI: 0,69; 1,78)] i o około 12% wyższe [HR=1,12 (95%CI: 0,65; 1,93)] odpowiednio w populacjach eGFR 60-90 ml/min/1,73 m² oraz UACR <30 mg/g.

Średnioroczne całkowite nachylenie eGFR (chronic eGFR slope)

Zgodnie z przeprowadzonym przez wnioskodawcę porównaniem pośrednim z wykorzystaniem danych pochodzących z publikacji Mosenzon 2022 oraz Wanner 2018, dotyczących punktu końcowego średnioroczne nachylenie eGFR stwierdzono istotne statystycznie różnice między stosowaniem DAPA vs EMPA na korzyść EMPA. Średnia różnica poprawy w postaci wzrostu eGFR w skali roku wyniosła średnio 0,76 ml/min/1,73 m² [MD=0,76 (95%CI: 0,36; 1,17)]. W przypadku subpopulacji UACR przedstawiono dwa osobne porównania: EMPA UACR <30 mg/g vs DAPA UACR <15 mg/g oraz EMPA UACR <30 mg/g vs DAPA UACR 15-30 mg/g, ze względu na stratyfikację wyników w publikacji Mosenzon 2022. Różnice były istotne statystycznie na korzyść EMPA: średnioroczny wzrost eGFR wyniósł odpowiednio 0,69 ml/min/1,73 m² [MD=0,69 (95%CI: 0,24; 1,13)] oraz 0,64 ml/min/1,73 m² [MD=0,64 (95%CI: 0,17; 1,10)].

Ograniczenia analizy Agencji

Badania DECLARE-TIMI 58 oraz EMPA-REG OUTCOME to głównie badania nad sercowo-naczyniowymi efektami flozyn u pacjentów z cukrzycą typu 2. Ocenianie efektów nerkowych na podstawie ogólnych analiz sercowo-naczyniowych ma mniejszą wiarygodność niż dane z badań dedykowanych PChN. Ponadto badania DECLARE-TIMI 58 i EMPA-REG OUTCOME, na podstawie których przeprowadzono porównanie pośrednie wnioskodawcy cechowały różnice w badanych populacjach. Badanie DECLARE-TIMI 58 przeprowadzono w populacji chorych z cukrzycą typu 2, z umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym, ze znacznie niższą częstością udokumentowanej choroby sercowo-naczyniowej niż w badaniu EMPA-REG OUTCOME. Natomiast badanie EMPA-REG OUTCOME przeprowadzono wśród pacjentów z cukrzycą typu 2, przeważnie wyłącznie z udokumentowaną chorobą sercowo-naczyniową, co wiąże się z wyższym ryzykiem wyjściowym powikłań. Ryzyko bazowe i oczekiwany efekt leczenia różnią się między badaniami, co utrudnia bezpośrednie porównanie skuteczności w kontekście PChN.

W ramach wykonanego w trakcie prac nad AWA weryfikacyjnego przeglądu systematycznego odnaleziono opracowanie wtórne Zhang 2024, będące przeglądem systematycznym z metaanalizą sieciową dot. wpływu inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 na stężenie kwasu moczowego w surowicy u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, którego wyniki przedstawiono w rozdz. 4.3.5. niniejszej AWA. Ponadto w ramach przeglądu odnaleziono również abstrakt Bakker 2025 dot. uzasadnienia i projektu badania „Renal Lifecycle” oceniającego wpływ dapagliflozyny na wyniki kardio-nerkowe w ciężkiej przewlekłej chorobie nerek, którego szacunkowy termin podsumowania i publikację wyników określono na 2027 r.

Analiza bezpieczeństwa

▪ Cukrzyca typu 2

DAPA+MET vs MET+PLC – pacjenci rozpoczynający leczenie [Henry 2012]

W badaniu Henry 2012 odnotowano jeden zgon: w grupie MET+PLC. Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane (AEs) wystąpiło u 60% pacjentów stosujących DAPA+MET i 57% w grupie MET+PLC. Natomiast 16% pacjentów w grupie DAPA+MET i 15% w grupie MET+PLC doznało AEs związanych z zastosowanym leczeniem. Odpowiednio 2% pacjentów stosujących DAPA+MET i 4% leczonych MET+PLC przerwało udział w badaniu z powodu występujących AEs.

W grupie ocenianej najczęściej raportowanymi AEs były: biegunka (u 7% pacjentów), nudności (5%) i dyslipidemia (4%). Hipoglikemia wystąpiła u 3% pacjentów.

DAPA+MET vs SU+MET – pacjenci po niepowodzeniu leczenia metforminą [Nauck 2011]

W najdłuższym okresie obserwacji (tj. 208 tyg., publikacja Del Prato 2015) odnotowano 7 zgonów: 2 w grupie DAPA+MET i 5 w grupie SU+MET.

U 88% pacjentów w grupie DAPA+MET i u 87% w grupie SU+MET stwierdzono co najmniej 1 AEs, natomiast AEs związane z leczeniem raportowano u 31% w obu porównywanych grupach. Udział w badaniu, ze względu na występujące AEs, przerwało 13% pacjentów stosujących DAPA+MET i 11% otrzymujących SU+MET.

Poważne zdarzenia niepożądane (SAEs) związane z leczeniem, w najdłuższym okresie obserwacji, stwierdzono u 2% pacjentów zarówno w grupie badanej i grupie komparatora. Również odsetki pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu z powodu SAEs były jednakowe w obu porównywanych grupach i wyniosły 3%.

- Przewlekła niewydolność serca

Wnioskodawca nie przedstawił analizy bezpieczeństwa stosowania DAPA we wnioskowanej populacji, przedstawiając jednocześnie analizy dla innej populacji (cukrzyca).

- Przewlekła choroba nerek

Zgon sercowo-naczyniowy (CV) lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF)

Zgodnie z przeprowadzonym przez wnioskodawcę porównaniem pośrednim z wykorzystaniem danych pochodzących z publikacji Zelniker 2021 oraz Herrington 2018, dla punktu końcowego dot. zgonu CV lub HHF nie stwierdza się istotnych statystycznie różnic między stosowaniem DAPA vs EMPA. Ryzyko wystąpienia zgonu CV lub HHF w grupie EMPA vs DAPA jest o około 22% niższe [RR=0,78 (95%CI: 0,57; 1,07)] i o około 6% wyższe [RR=1,06; (95%CI: 0,71; 1,56)] odpowiednio w populacjach eGFR 60-90 ml/min/1,73 m² oraz UACR <30 mg/g.v

Zgon sercowo-naczyniowy (CV)

Dla punktu końcowego zgon CV, w populacji eGFR 60-90 ml/min/1,73 m², stwierdzono istotne statystycznie różnice między skutecznością stosowania DAPA vs EMPA na korzyść EMPA [RR=0,52 (95%CI: 0,35; 0,79)]. Zdaniem wnioskodawcy należy przy tym mieć na uwadze bezwzględne różnice odsetków zgonów CV między terapiami. W ramieniu EMPA zgon CV stwierdzono u 2,84% pacjentów (69/2423), natomiast w ramieniu DAPA u 3,07% pacjentów (118/3838). W populacji UACR <30 mg/g wynik ryzyka względnego był poza granicą istotności statystycznej [RR=0,66 (95%CI: 0,44; 1,01)].

Zgon z jakiegokolwiek przyczyny

Dla punktu końcowego dot. zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w populacji UACR <30 mg/g, stwierdzono istotne statystycznie różnice między skutecznością stosowania DAPA vs EMPA na korzyść EMPA [HR=0,585 (95%CI: 0,344; 0,996)]. Bezwzględny odsetek zgonów CV w ramieniu EMPA wynosił 4,5% pacjentów (125/2789), natomiast w ramieniu DAPA 8,05% pacjentów (309/3 838). W populacji eGFR 60-90 ml/min/1,73 m² wynik ryzyka względnego był poza granicą istotności statystycznej [HR=0,73 (95%CI: 0,52; 1,03)].

Analiza ekonomiczna

- Cukrzyca typu 2 (DM2)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie DAPA +/- MET/SU w miejsce aktualnego najlepszego refundowanego leczenia jest droższe i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR wyniósł 5 tys. zł niezależnie od perspektywy. Aktualna wysokość prognozy użyteczności kosztowej to 244 821 zł/QALY.

Ceny progowe przedstawione w podziale na pięć subpopulacji (patrz rozdz. 2. niniejszej AWA).

Wnioskodawca przedstawił RCT dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem, zatem **nie zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną [redacted] scenariuszową i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

W analizie scenariuszowej przetestowano [redacted]

- Objawowa przewlekła niewydolność serca (HF)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie DAPA + SoC w miejsce SoC jest droższe i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR wyniósł 22 tys. zł niezależnie od perspektywy. Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 244 821 zł/QALY.

Progowa cena zbytu netto leku Diaflix, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED]

Wnioskodawca nie przedstawił RCT dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem, zatem **zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. [REDACTED]

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną [REDACTED] scenariuszową i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

W analizie scenariuszowej przetestowano [REDACTED]

- Przewlekła choroba nerek

Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. cost minimisation analysis). W analizie uwzględniono 5-letni horyzont czasowy ze względu na dostępność danych dotyczących skuteczności (dowodów na równorzędność terapii wraz z czasem jej trwania), jak również techniki analizy minimalizacji kosztów, w ramach której uwzględniono jedynie koszty stosowania porównywanych technologii.

Zgodnie z wynikami CMA wnioskodawcy roczny koszt stosowania DAPA z perspektywy NFZ wynosi [REDACTED] PLN. W przypadku EMPA koszt stosowania oszacowany został na 1 563,33 PLN. Różnica rocznych kosztów stosowania porównywanych technologii wynosi [REDACTED] PLN na korzyść DAPA.

W związku z nieprzedstawieniem randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku Diaflix nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Wnioskodawca przedstawił w analizie wymaganą w takim przypadku kalkulację CZN leku Diaflix, wybierając jako technologię opcjonalną EMPA – uzyskano wyniki równy [REDACTED] PLN. Oszacowana powyżej cena jest cena wyższą od wnioskowanej.

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości z wykazanymi różnicami między analizą podstawową, a kolejnymi zmiennymi parametrami.

W ocenie analityków Agencji brak wykazania istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi technologiami nie stanowi jednoznacznego dowodu o ich równorzędności. Taki wynik może wynikać m.in. z niewystarczającej mocy statystycznej badania lub zbyt małej liczebności próby. Ocena równorzędności wymaga przeprowadzenia badań zaprojektowanych specjalnie w tym celu, w których testowana jest hipoteza o równoważności (non-inferiority lub equivalence), z uprzednio zdefiniowanymi marginesami równorzędności. Spełnienie tych kryteriów pozwala na wiarygodne wnioskowanie o porównywalnej skuteczności analizowanych terapii.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, obejmującej płatnika publicznego i pacjenta.

Wnioskodawca zakłada włączenie leku Diaflix do istniejącej grupy limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny”. Wnioskowana technologia znajdzie się również na wykazie D2 (bezpłatnie dla pacjentów 65+). Objęcie refundacją produktu Diaflix jako pierwszego odpowiednika dapagliflozyny spowoduje obniżenie limitu finansowania w grupie limitowej 251.0, co przełoży się na wzrost dopłaty pacjenta do innych leków z tej grupy limitowej. Zainicjuje to proces przejmowania przez wnioskowaną technologię części udziałów rynkowych pozostałych flozyn

Oszacowanie populacji przeprowadzono na podstawie [REDACTED] oraz danych refundacyjnych NFZ dla produktów leczniczych z grupy limitowej 251.0. Założono, że wejście tańszego leku generycznego i rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla dapagliflozyny będzie związane z przejmowaniem pacjentów stosujących aktualnie inne flozyny, zarówno refundowane jak i stosowane pełnopłatnie.

Wyniki analizy wpływu na budżet

▪ Cukrzyca

Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie podstawowym wykazały, że refundacja produktu leczniczego Diafrix w ramach istniejącej grupy limitowej 251.0 byłaby związana z [REDAKTOWANO] dla płatnika publicznego na poziomie [REDAKTOWANO] w I roku analizy i [REDAKTOWANO] zł w II roku analizy. Biorąc pod uwagę perspektywę wspólną, pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii byłaby związana z [REDAKTOWANO] na poziomie [REDAKTOWANO] w I roku analizy i [REDAKTOWANO] w II roku analizy.

▪ Niewydolność serca

Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie podstawowym wykazały, że refundacja produktu leczniczego Diafrix w ramach istniejącej grupy limitowej 251.0 byłaby związana z [REDAKTOWANO] dla płatnika publicznego na poziomie [REDAKTOWANO] zł w I roku analizy i [REDAKTOWANO] zł w II roku analizy. Biorąc pod uwagę perspektywę wspólną, pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii byłaby związana z [REDAKTOWANO] na poziomie [REDAKTOWANO] w I roku analizy i [REDAKTOWANO] w II roku analizy.

▪ Przewlekła choroba nerek

Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie podstawowym wykazały, że refundacja produktu leczniczego Diafrix w ramach istniejącej grupy limitowej 251.0 byłaby związana z [REDAKTOWANO] dla płatnika publicznego na poziomie [REDAKTOWANO] zł w I roku analizy i [REDAKTOWANO] zł w II roku analizy. Biorąc pod uwagę perspektywę wspólną, pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii byłaby związana z [REDAKTOWANO] na poziomie [REDAKTOWANO] w I roku analizy i [REDAKTOWANO] w II roku analizy.

W ramach dodatkowych analizy przedstawiono również wyniki BIA prezentujące inkrementalne koszty leczenia lekiem Diafrix tylko w subpopulacji rozszerzonej względem wskazań refundacyjnych leku Forxiga. Ponadto, przedstawiono również wyniki dla wariantu zakładającego refundację leku Diafrix [REDAKTOWANO]

Ograniczenia analizy

Uwzględnione w analizie warunki refundacji dla flozyn obecnych w grupie limitowej 251.0, nie są aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego. Biorąc pod uwagę datę złożenia Wniosku (tj. 24.10.2025), kosztowe dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach powinny być zbieżne z Obwieszeniem MZ z dnia 17 września 2025. W ramach obliczeń własnych przedstawiono wpływ aktualizacji danych kosztowych dla flozyn na wyniki BIA.

Obliczenia własne

Obwieszczenie MZ aktualne na dzień złożenia wniosku zawierało niższy limit finansowania leków z grupy 251.0 względem danych przyjętych w modelu Wnioskodawcy – aktualizacja tych danych w ramach obliczeń własnych wpłynęła na [REDAKTOWANO]. W ramach powyższej aktualizacji wyników BIA uwzględniono również dodatkowy parametr jakim są rzeczywiste wartości RSS dla refundowanych flozyn. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 6.3.2. *Obliczenia własne Agencji*.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących leku Diafrix.

W analizach problemu decyzyjnego (APD) wnioskodawcy przedstawiono rekomendacje refundacyjne dla leku oryginalnego, tj. leku Forxiga (dapagliflozyna):

- Cukrzyca typu 2: 12 rekomendacji pozytywnych, 6 rekomendacji pozytywnych warunkowo oraz 5 rekomendacji negatywnych.

Dapagliflozyna otrzymała pozytywną rekomendację refundacyjną jako lek stosowany na wszystkich etapach leczenia (monoterapia, terapia podwójna, terapia potrójna) – najczęściej u pacjentów, u których kontrola glikemii pozostaje niewystarczająca mimo stosowania podstawowej farmakoterapii, takiej jak metformina lub pochodne sulfonilomocznika. Dodatkowo, stosowanie dapagliflozyny uzyskało pozytywną rekomendację refundacyjną w przypadku nietolerancji metforminy w monoterapii.

W rekomendacjach negatywnych wskazywano na niespełnienie wymogów proceduralnych przez producenta; brak istotnej wartości terapeutycznej dapagliflozyny w skojarzeniu z insulinoterapią, ze względu na niewystarczające dowody poprawy w twardych punktach końcowych; brak odpowiedniej jakości dowodów dotyczących stosowania dapagliflozyny w monoterapii i/lub w skojarzeniu z insuliną oraz niewystarczającą korzyść zdrowotną ze stosowania dapagliflozyny w trójtterapii z glikotynami oraz metforminą.

- Przewlekła niewydolność serca: 9 rekomendacji pozytywnych dotyczących stosowania dapagliflozyny w subpopulacji z obniżoną frakcją wyrzutową serca, pośród nich, w 3 rekomendacjach wskazano ograniczenie stosowania dapagliflozyny jako terapii uzupełniającej do zoptymalizowanego standardowego leczenia. Jedna rekomendacja była negatywna – dotyczyła w szczególności leczenia pierwszego rzutu lub w skojarzeniu z leczeniem standardowym, które nie zostało zoptymalizowane i obejmuje już połączenie walsartan/sakubityl. Kolejne 8 rekomendacji pozytywnych odnosiło się do subpopulacji z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową serca (tj. z LVEF >40%).
- Przewlekła choroba nerek: 7 rekomendacji pozytywnych. 3 rekomendacje dotyczyły chorych, u których współczynnik przesączania kłębuszkowego eGFR wynosi 25-75 ml/min/1,73 m² oraz stosunek albumina/kreatynina (uACR) mieści się w zakresie 22,6-565 mg/mmol (200-5000 mg/g). W 2 rekomendacjach zaleca się stosowanie dapagliflozyny w szerszym zakresie, tj. od niższego poziomu eGFR w zakresie od 20 do <45 ml/min/1,73 m² lub od 45 do 90 ml/min/1,73 m² przy spełnieniu dodatkowego kryterium (tylko dla grupy eGFR 45-90) w postaci wymogu albuminurii w całym przedziale lub rozpoznania cukrzycy typu 2. Natomiast 2 rekomendacje dotyczyły całej populacji z przewlekłą chorobą nerek.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Diafix (dapagliflozyna), tabl. powł., 10 mg, 30 tabl., GTIN: 05903060625624
Kod ATC	A10BK01; Leki stosowane w cukrzycy, inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2)
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Zahamowanie SGLT2 przez dapagliflozynę zmniejsza wchłanianie zwrotne glukozy z filtracji kłębuszkowej w proksymalnym kanalikule nerkowym z jednoczesnym zmniejszeniem reabsorpcji sodu, prowadząc do wydalania glukozy z moczem i osmozy diuretycznej. Z tego względu, dapagliflozyna zwiększa dostarczanie sodu do kanalika dystalnego, co zwiększa cewkowo-kłębuszkowe sprzężenie zwrotne i zmniejsza ciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe. Ten mechanizm w połączeniu z osmozą diuretyczną prowadzi do zmniejszenia hiperwolemii, obniżenia ciśnienia krwi oraz zmniejszenia obciążenia wstępnego i obciążenia następczego, co może korzystnie wpływać na przebudowę serca i czynność rozkurczową oraz zachowanie czynności nerek. Korzystny wpływ dapagliflozyny na serce i nerki nie zależy wyłącznie od jej działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi i nie ogranicza się do pacjentów z cukrzycą, co wykazano w badaniach DAPA-HF, DELIVER i DAPA-CKD. Inne działania obejmują zwiększenie wartości hematokrytu oraz zmniejszenie masy ciała. Dapagliflozyna poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo, jak i po posiłku przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, prowadząc do wydalania glukozy z moczem. Wydalanie glukozy obserwowane jest po zastosowaniu pierwszej dawki i trwa w ciągu 24-godzinnej przerwy między kolejnymi dawkami i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Ilość glukozy usuwanej przez nerki dzięki mechanizmowi ich działania zależy od stężenia glukozy we krwi i stopnia filtracji kłębuszkowej (GFR). Dlatego u osób z prawidłowym stężeniem glukozy we krwi dapagliflozyna ma mniejszą skłonność do powodowania hipoglikemii. Dapagliflozyna nie zaburza prawidłowego endogennego wytwarzania glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny. W badaniach klinicznych dotyczących dapagliflozyny obserwowano poprawę wskaźnika HOMA beta-cell (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta). SGLT2 ulega selektywnej ekspresji w nerkach. Dapagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek peryferyjnych i jest >1 400 razy bardziej selektywna dla SGLT2 niż dla SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za absorpcję glukozy w jelitach.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.10.2023 r. (URPL) Nr pozwolenia dla Diafix 10 mg: 28082
Zarejestrowane wskazania do stosowania	▪ <u>Cukrzyca typu 2</u> Diafix jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne – w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji; – w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2. ▪ <u>Niewydolność serca</u> Diafix jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca. ▪ <u>Przewlekła choroba nerek</u> Diafix jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie wskazano.

Źródło: ChPL Diafix

Zgodnie z ChPL Diafix, dostępna jest także inna dawka leku Diafix (dapagliflozyna), tj. 5 mg, oraz inne wielkości opakowań: 60, 90, 28, 56 i 98 tabletek.

Wnioskowane populacje

Wnioskowany produkt leczniczy Diaflix jest produktem generycznym dla produktu leczniczego Forxiga. W związku z tym, oba leki są zarejestrowane w tożsamym wskazaniu.

Lek Forxiga jest aktualnie refundowany w następujących wskazaniach, zawężonych względem wskazań rejestracyjnych:

- Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:
 1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
 2. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
 3. obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość;
- Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów w pełnym zakresie LVEF oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA:
 - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (z frakcją wyrzutową z LVEF $\leq 40\%$) lub
 - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF $> 40\%$);
- Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73m², albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

W związku z powyższym, wskazanie wnioskowane podlegające ocenie Agencji obejmuje wyłącznie część wskazania wnioskowanego (cały zakres zarejestrowanych wskazań), z wyłączeniem wskazania już refundowanego dla produktu oryginalnego Forxiga. Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, wnioskowane jest objęcie finansowaniem ze środków publicznych leku Diaflix (dapagliflozyna) w zakresie uzupełnienia wskazań dotąd nier refundowanych³, zgodnie ze wskazaniami zarejestrowanymi.

W tabeli poniżej przedstawiono różnice dotyczące populacji, w których dapagliflozyna jest aktualnie refundowana (lek Forxiga) i populacji aktualnie wnioskowanej.

Tabela 3. Analiza różnic dotyczących populacji

Aktualny status refundacyjny dapagliflozyny (lek Forxiga)*	Wskazanie wnioskowane** Diaflix (dapagliflozyna)	Komentarz AOTMiT – analiza zmian w refundowanym dostępie do terapii
Cukrzyca typu 2		
Cukrzyca typu 2, u pacjentów: stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3. obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn i ≥ 60 lat dla kobiet, - dyslipidemia, - nadciśnienie tętnicze, - palenie tytoniu, - otyłość	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.	Wiek pacjentów: wnioskowane wskazanie refundacyjne Diaflix w CT2 rozszerza populację o pacjentów pediatrycznych (w wieku ≥ 10 lat). Linia leczenia: wnioskowane wskazanie refundacyjne Diaflix w CT2 rozszerza populację docelową o pacjentów stosujących ten lek w I linii leczenia. Inne leki: wnioskowane wskazanie refundacyjne Diaflix w CT2 rozszerza populację docelową o pacjentów stosujących ten lek w monoterapii (w przypadku nietolerancji metforminy). Stan zdrowia: wnioskowane wskazanie refundacyjne Diaflix w CT2 rozszerza populację docelową o pacjentów z ryzykiem sercowo-naczyniowym innym niż bardzo wysokie i pacjentów bez tego ryzyka. Diaflix będzie mógł być stosowany u wszystkich pacjentów z „niewystarczająco kontrolowaną CT2”.

³ Zgodnie z APD wnioskodawcy dla poszczególnych wnioskowanych wskazań, „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” (komentarz analityka Agencji: w trybie niepodlegającym ocenie AOTMiT).

Przewlekła niewydolność serca		
Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów w pełnym zakresie LVEF oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA: - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (z frakcją wyrzutową z LVEF ≤40%) lub - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF>40%);	Diaflif jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca.	Linia leczenia: wnioskowane wskazanie refundacyjne Diaflif w przewlekłej niewydolności serca rozszerza populację docelową o pacjentów stosujących ten lek w I linii leczenia. Stan zdrowia: wnioskowane wskazanie refundacyjne Diaflif w przewlekłej niewydolności serca rozszerza populację docelową o pacjentów z objawami choroby w klasie I NYHA.
Przewlekła choroba nerek		
Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR <60 ml/min/1.73m ² , albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.	Diaflif jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek	Linia leczenia: wnioskowane wskazanie refundacyjne Diaflif w przewlekłej chorobie nerek rozszerza populację docelową o pacjentów stosujących ten lek w I linii leczenia. Stan zdrowia: wnioskowane wskazanie refundacyjne Diaflif w przewlekłej chorobie nerek rozszerza populację docelową o wszystkich pacjentów z diagnozą tej choroby, bez dodatkowych zdrowotnych kryteriów wykluczających.

* Forxiga jest jedynym lekiem na liście leków refundowanych, który zawiera dapagliflozynę (zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r.)

** Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Diaflif odpowiada jego pełnemu wskazaniu rejestracyjnemu.

Wnioskodawca populację w poszczególnych rozważanych wskazaniach określił następująco:

- Cukrzyca typu 2: powołując się na ChPL Diaflif, aktualne wskazanie refundacyjne dapagliflozyny w cukrzycy typu 2 (Forxiga) oraz aktualne wytyczne kliniczne (międzynarodowe i polskie) wyodrębnił 5 subpopulacji. W ramach przekazanych uzupełnień ws. minimalnych wymagań wskazano „przyjęty podział na pięć subpopulacji miał charakter analityczny – pozwalał odwzorować zalecenia z wytycznych klinicznych, tym: zróżnicowany poziom ryzyka sercowo-naczyniowego, różne linie leczenia (pierwsza vs kolejna), współistnienie przewlekłej choroby nerek”.
 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 $\geq 7\%$ 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 $\geq 7\%$ 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.

Komentarz analityka Agencji: w ramach pisma ws. niespełnienia minimalnych wymagań, analitycy Agencji wskazali, iż zgodnie z zapisami ChPL Diaflax oraz aktualnie refundowanymi wskazaniami dla dapagliflozyny, populacje, o które wnioskowane jest rozszerzenie refundacji dapagliflozyny do aktualnie zarejestrowanych wskazań to:

- pacjenci pediatryczni (≥ 10 lat) z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji lub stosujący terapię z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2;
- pacjenci dorośli z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne, niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, z wyłączeniem pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, stosujący co najmniej jeden lek hipoglikemizujący lub rozpoczynający terapię w skojarzeniu z innym lekiem;
- pacjenci dorośli z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne, niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji.

W ramach przekazanych uzupełnień ws. minimalnych wymagań wskazano, iż „Podział na pięć subpopulacji ma charakter techniczno-analityczny i służy przejrzystemu odwzorowaniu rekomendacji wytycznych, nie wykraczając poza wnioskowane wskazanie” oraz „pozwalając odwzorować zalecenia z wytycznych klinicznych, tym: zróżnicowany poziom ryzyka sercowo-naczyniowego, różne linie leczenia (pierwsza vs kolejna), współistnienie przewlekłej choroby nerek”.

- Przewlekła niewydolność serca: dorośli pacjenci z objawową przewlekłą niewydolnością serca, rozpoczynający leczenie dapagliflozyną w skojarzeniu z terapią standardową;
- Przewlekła choroba nerek:
 1. Dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek z eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m² bez stwierdzonej albuminurii i białkomoczu oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii;
 2. Dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek z eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² z potwierdzoną albuminurią i/lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Komentarz analityka Agencji: formalnie populacja zdefiniowana przez wnioskodawcę jest węższa od populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym. Pominięto subpopulację dorosłych pacjentów z PChN z eGFR w zakresie 45-59 ml/min/1,73 m² oraz ≥ 60 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² bez stwierdzonej albuminurii i białkomoczu.

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

3.2.1. Cukrzyca typu 2

W dniach 7-8 stycznia 2026 r. w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2 przeszukano dokumenty i strony internetowe następujących towarzystw i stowarzyszeń medycznych (dla populacji osób dorosłych dokonano aktualizacji wyszukiwania wytycznych klinicznych przedstawionych w AWA Forxiga OT.423.0.15.2024, AWA Jardiance OT.423.0.11.2024, AWA Jardiance OT.423.0.22.2023 oraz AWA Jardiance WS.4230.2.2022):

- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD), www.ptdiab.pl;
- European Association for the Study of Diabetes (EASD), www.easd.org;
- European Society of Cardiology (ESC), <https://www.escardio.org>;

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/guidance>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), <http://www.sign.ac.uk>;
- Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), <https://kce.fgov.be/>;
- New Zealand Guidelines Group, <http://www.health.govt.nz/>;
- American Diabetes Association (ADA), www.diabetes.org;
- American Association of Clinical Endocrinologists (ACE), <https://www.aace.com>;
- Diabetes Canada, <http://guidelines.diabetes.ca>;
- Australian Diabetes Society (ADS), <https://diabetessociety.com.au>;
- The Royal Australian College Of General Practitioners (RACGP), <https://www.racgp.org.au>;
- International Diabetes Federation (IDF), <https://www.idf.org>;
- World Health Organization (WHO), <https://www.who.int>;
- Guidelines International Network, <https://www.g-i-n.net><http://www.g-i-n.net/>;
- National Health and Medical Research Council, <https://www.nhmrc.gov.au/>;
- TripDataBase, <https://www.tripdatabase.com/>.

Ponadto, korzystano z wyszukiwarki Google, używając haseł: „diabetes”, „european”, „international”, „world”, „guideline”, „management”, „recommendation”, „consensus” lub „cukrzyca”, „europejskie”, „międzynarodowe”, „wytyczne”, „zalecenia”, „rekomendacje” i „konsensus”. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat.

Podsumowanie wytycznych klinicznych na podstawie poprzednich ocen AOTMiT (AWA Forxiga OT.423.0.15.2024, AWA Jardiance OT.423.0.11.2024, AWA Jardiance OT.423.0.22.2023 oraz AWA Jardiance WS.4230.2.2022)

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

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

Wytyczne ESC 2023 wskazują, że inhibitory SGLT2 o udowodnionej korzyści dla układu CV (empagliflozyna, dapagliflozyna, kanagliflozyna, sotagliflozyna) są zalecane u pacjentów z cukrzycą typu 2 i miażdżycową chorobą układu krążenia w celu zmniejszenia liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych, niezależnie od początkowej lub docelowej wartości HbA_{1c} i niezależnie od jednocześnie stosowanych leków hipoglikemizujących.

W wytycznych ADS 2024 u osób z cukrzycą za ogólny cel wyrównania glikemii wyrażony wartością HbA_{1c} przyjęto odsetek nie większy niż 7,0% (53 mmol/mol).

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

Wytyczne ADA/EASD 2022-2023 wskazują, że u pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-

naczyniowego, przy rozpoczęciu i intensyfikacji leczenia powinno się zastosować w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową tj. leki z grupy inhibitorów SGLT-2 i/lub agonistów receptora GLP-1.

Aktualizacja wytycznych klinicznych w cukrzycy typu 2 – pacjenci dorośli

Odnaleziono 6 wytycznych klinicznych: polskie (PTD 2025), międzynarodowe (IDF 2025, ISPAD 2024), amerykańskie (ADA 2026), australijskie (RACGP 2025) oraz kanadyjskie (CDA 2024).

Wszystkie odnalezione dokumenty zalecają stosowania inhibitorów SGLT2 w leczeniu cukrzycy typu 2, jedynie w wytycznych IDF 2025 odniesiono się bezpośrednio do dapagliflozyny, wskazując ją razem z kanagliflozyną jako alternatywne dla empagliflozyny inhibitory SGLT2.

Polskie wytyczne wskazują, iż jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2 należy rozważać w pierwszej kolejności inhibitory SGLT2 (flozyny) lub agonistów receptora GLP-1, lub metforminę (PTD 2025). Natomiast wytyczne międzynarodowe (IDF 2025) zalecają rozważenie stosowania metforminy z inhibitorem SGLT2 jako terapii początkowej u otyłych pacjentów bez powikłań sercowo-naczyniowych lub z ich niskim ryzykiem. Wytyczne kanadyjskie jako lek pierwszego rzutu wskazują metforminę, a w przypadku osób ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi lub nerkowymi oraz u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w momencie rozpoznania cukrzycy typu 2 inhibitory GLP1-RAs i/lub SGLT2 powinny być zastosowane jako terapia początkowa (CDA 2024).

W leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych (ADA 2025) oraz u pacjentów z powikłaniami sercowo-nerkowymi lub z ryzykiem ich występowania (IDF 2025) rekomendowane jest stosowanie agonistów receptora GLP-1 i/lub inhibitora SGLT2 lub metforminy. U osób dorosłych z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą przewlekłą chorobą nerek zaleca się stosowanie inhibitora SGLT2 lub agonisty receptora GLP-1 (ADA 2025).

W przypadku niewystarczającej kontroli glikemii już leczonej cukrzycy typu 2 zaleca się dodanie do metforminy / terapii skojarzonej inhibitora SGLT2, a u osób otyłych: GLP-1 RA (IDF 2025, RACGP 2025).

Aktualizacja wytycznych klinicznych w cukrzycy typu 2 – populacja pediatryczna

Cztery z odnalezionych wytycznych odnoszą się bezpośrednio do leczenia cukrzycy typu 2 w populacji pediatrycznej (ADA 2026, PTD 2025, ISPAD 2024, NICE 2023). We wszystkich wytycznych nie wskazano dapagliflozyny, a jedynie grupę, do której należy, tzn. inhibitorów SGLT2. Natomiast wytyczne NICE 2023 odnoszą się do zastosowania empagliflozyny.

Oceniany w niniejszej AWA inhibitor SGLT2 w populacji pediatrycznej zalecany jest:

- jeśli cele glikemiczne nie są już osiąmane przy pomocy metforminy (z długo działającą insuliną lub bez niej) (ADA 2026);
- przed rozpoczęciem i/lub intensyfikacją terapii insulinowej należy rozważyć maksymalne wykorzystanie terapii nieinsulinowych (ADA 2026);
- w rozpoczęciu terapii (PTD 2025);
- u pacjentów dłużej chorujących przy braku dostatecznego wyrównania glikemii ($HbA1c \geq 6,5\%$) i braku normalizacji masy ciała pomimo stosowania metforminy, gdy należy dołączyć drugi lek hipoglikemizujący (PTD 2025);
- jeśli $HbA1c < 6,5\%$ (53 mmol/mol) nie zostanie osiągnięta, powinno rozważyć się dodanie go do terapii (ISPAD 2024).

W wymienionych wyżej sytuacjach klinicznych wytyczne zalecają również:

- agonistę receptora peptydu glukagonopodobnego typu 1 (ADA 2026, PTD 2025, ISPAD 2024);
- metforminę (ADA 2026, PTD 2025);
- insulinę (PTD 2025).

Wytyczne wskazują, że zalecenia stosowania inhibitorów SGLT2 dotyczą tylko populacji w wieku określonym przez ChPL.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych, odnoszące się do farmakoterapii stosowanych w cukrzycy typu 2 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dotyczących cukrzycy typu 2

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ADA 2026 (USA)	Terapia farmakologiczna dla dorosłych z cukrzycą typu 2 • u osób dorosłych z cukrzycą typu 2 oraz rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub obciążonych wysokim ryzykiem jej wystąpienia, plan leczenia powinien uwzględniać zastosowanie leków o udowodnionym korzystnym wpływie na redukcję ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych – takich jak agoniści receptora GLP-1 i/lub inhibitory SGLT2. Leki te należy stosować zarówno w celu kontroli glikemii, jak i całościowej redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnie od wartości hemoglobiny glikowanej (HbA1c) [A]; • u osób dorosłych z cukrzycą typu 2 i współistniejącą niewydolnością serca – zarówno z obniżoną, jak i z zachowaną frakcją wyrzutową – zaleca się stosowanie inhibitora SGLT2 w celu kontroli glikemii oraz prewencji hospitalizacji z powodu niewydolności serca, niezależnie od wartości hemoglobiny glikowanej (HbA1c) [A]; • u dorosłych z cukrzycą typu 2, otyłością i objawową niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF) plan leczenia powinien obejmować podawanie podwójnego glukozależnego polipeptydu insulinotropowego (GIP) oraz GLP-1 RA, co wykazuje korzystny wpływ zarówno na kontrolę glikemii, jak i zmniejszenie objawów związanych z niewydolnością serca (niezależnie od poziomu HbA1c) [A]; • u dorosłych z cukrzycą typu 2, otyłością i objawową niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF) plan leczenia powinien obejmować podawanie GLP-1 RA, który wykazuje korzystny wpływ zarówno na kontrolę glikemii [A], jak i zmniejszenie objawów związanych z niewydolnością serca (niezależnie od poziomu HbA1c) [B]; • u osób dorosłych z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą przewlekłą chorobą nerek, potwierdzoną na podstawie szacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) w zakresie 20–60 ml/min/1,73 m² i/lub obecności albuminurii, zaleca się stosowanie inhibitora SGLT2 lub agonisty receptora GLP-1, których skuteczność w tej populacji została potwierdzona. Leki te powinny być wykorzystywane zarówno w celu kontroli glikemii (niezależnie od wartości HbA1c), jak i w celu spowolnienia progresji przewlekłej choroby nerek oraz redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego [A]. Postępowanie w populacji pediatrycznej: • u osób z przypadkowo zdiagnozowaną cukrzycą (HbA1C <8,5% [<69 mmol/mol] i bezobjawową) metformina jest lekiem pierwszego wyboru, jeśli czynność nerek jest prawidłowa [A]; • dzieci i młodzież z wyraźną hiperglikemią (Hb A1C $\geq 8,5\%$ [≥ 69 mmol/mol]) bez kwasicy w momencie rozpoznania, powinna być początkowo leczona insuliną długo działającą, jednocześnie rozpoczynając i dostosowując dawkę metforminy [B]; • u osób z kwasicą ketonową należy rozpocząć podskórne lub dożylnie leczenie insuliną w celu szybkiego skorygowania hiperglikemii i zaburzeń metabolicznych. Po ustąpieniu kwasicy należy rozpocząć podawanie metforminy, kontynuując jednocześnie podskórną terapię insuliną [A]; • jeśli cele glikemiczne nie są już osiągane przy pomocy metforminy (z długo działającą insuliną lub bez niej), należy rozważyć zastosowanie terapii agonistą receptora peptydu glukagonopodobnego typu 1 (GLP-1 RA) i/lub inhibitora SGLT2 u dzieci i młodzieży zgodnie z zarejestrowanym wiekiem do stosowania [A]; • w przypadku młodzieży, która nie osiąga docelowych poziomów glikemii, przed rozpoczęciem i/lub intensyfikacją terapii insulinowej należy rozważyć maksymalne wykorzystanie terapii nieinsulinowych (metformina, agonista receptora GLP-1 i inhibitor SGLT2) [A]. Siła rekomendacji: Poziom A - jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych, kontrolowanych prób klinicznych z randomizacją o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonej wieloośrodkowej próby klinicznej, dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych; Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine Uniwersytetu w Oksfordzie.; Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych, kontrolowanych prób klinicznych z randomizacją o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonej, jednoośrodkowej lub wieloośrodkowej próby klinicznej, dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych. Poziom B - Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru, dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych; Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case-control). Źródło finansowania: brak informacji. Konflikt interesów: brak informacji.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTD 2025 (Polska)	<u>Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą</u> Postępowanie farmakologiczne w leczeniu cukrzycy typu 2: • jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2 należy rozważać w pierwszej kolejności inhibitory SGLT2 (flozyny) lub agonistów receptora GLP-1, lub metforminę. U pacjentów z udokumentowaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub współistnieniem wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego wybór powinien uwzględniać w pierwszej kolejności efekt sercowo-naczyniowy i nefroprotekcyjny leków [A]. • terapię skojarzoną w nowo rozpoznanej cukrzycy typu 2 należy rozważyć u pacjentów z wymienionych wyżej grup ryzyka oraz w nasilonej hiperglikemii ($\text{HbA1c} \geq 8,5\%$) [A]. • jeżeli leczenie rozpoczęto od monoterapii, która staje się niewystarczająca do osiągnięcia lub utrzymania docelowej wartości HbA1c, należy dodać drugi lek przeciwhiperglikemiczny. Decyzji tej nie należy odwlekać przez okres dłuższy niż 3–4 miesiące [A]. • u pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego przy intensyfikacji leczenia powinno się zastosować w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową [A]. • u pacjentów z niewydolnością serca należy preferować flozyny, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania powinno się stosować agonistów receptora GLP-1 [A]. • u pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub licznymi czynnikami ryzyka albo przewlekłą chorobą nerek należy rozważyć zastosowanie obu grup leków (flozyn lub agonistów receptora GLP-1). Wczesna terapia skojarzona metforminą i/lub flozynami, i/lub agonistami receptora GLP-1 powinna być w wymienionych powyżej przypadkach rozważana u każdego pacjenta niezależnie od osiągnięcia celu terapeutycznego [A]. • u wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 2 należy dążyć do osiągnięcia indywidualnie zdefiniowanych celów – glikemicznego, masy ciała oraz innych celów terapii wieloczynnikowej [B]. • postępujący charakter cukrzycy typu 2 powoduje, że terapia insuliną w indywidualnie dobranych modelach jest wskazana u wielu osób z tą chorobą [B]. <u>Postępowanie w populacji pediatrycznej:</u> • dla populacji pediatrycznej zaleca się rozpoczęcie terapii od leków tj.: metformina, insulina oraz agoniści receptora GLP-1 i inhibitory SGLT-2 (przy zachowaniu ograniczeń wiekowych zgodnie z ChPL); • w przypadku nowo rozpoznanej cukrzycy i braku objawów choroby, $\text{HbA1c} < 8,5\%$ i braku ketozy/kwasicy farmakoterapię u dzieci można rozpocząć od podania metforminy (w dawce sukcesywnie zwiększanej do 2 g/dobę lub tolerowanej); • w przypadku nowo rozpoznanej cukrzycy i występowania objawów choroby i/lub $\text{HbA1c} \geq 8,5\%$ i braku kwasicy ketonowej leczenie rozpoczyna się od podania metforminy i bazowej insuliny (w dawce 0,25–0,5j./kg m.c./dobę); • w przypadku nowo rozpoznanej cukrzycy i występowania kwasicy ketonowej - początkowe leczenie analogiczne do schematu stosowanego w cukrzycy typu 1 (insulina podawana dożylnie); • po wyrównaniu ostrych zaburzeń metabolicznych oraz wstępnej normalizacji glikemii należy wycofać się z leczenia insuliną (zwykle w ciągu 2–6 tygodni); • u pacjentów dłużej chorujących przy braku dostatecznego wyrównania glikemii ($\text{HbA1c} \geq 6,5\%$) i braku normalizacji masy ciała pomimo stosowania metforminy należy dołączyć drugi lek hipoglikemizujący (agonistę receptora GLP-1 i/lub inhibitor SGLT-2). W przypadku braku skuteczności terapii lub niemożności zastosowania agonisty receptora GLP-1 i/lub inhibitora SGLT-2 należy włączyć insulinę bazową. W wybranych przypadkach dopuszczalne jest leczenie bariatryczne. <u>Siła rekomendacji:</u> Poziom A – jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych, kontrolowanych prób klinicznych z randomizacją o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonej wieloośrodkowej próby klinicznej, dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych; Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine Uniwersytetu w Oksfordzie.; Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych, kontrolowanych prób klinicznych z randomizacją o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonej, jednoośrodkowej lub wieloośrodkowej próby klinicznej, dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych. Poziom B – Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru, dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych; Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego. <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<u>Konflikt interesów</u> : przedstawiono konflikty interesów autorów.
IDF 2025 (międzynarodowe)	<u>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2</u> <u>Rozpoczęcie terapii</u>: • brak powikłań sercowo-nerkowych lub ich niskie ryzyko: ✓ opieka optymalna: modyfikacja stylu życia, metformina, terapia skojarzona jako opcja leczenia (u pacjentów otyłych rozważyć zastosowanie metforminy z GLP-1 RA); ✓ opieka podstawowa: modyfikacja stylu życia, metformina (u pacjentów otyłych rozważyć zastosowanie metforminy z inhibitorem SGLT2); • obecność powikłań sercowo-nerkowych lub ryzyko ich wystąpienia: ✓ opieka optymalna: modyfikacja stylu życia, metformina i inhibitor SGLT2 lub GLP-1 RA (u pacjentów z niewydolnością serca preferowany jest inhibitor SGLT2); ✓ opieka podstawowa: modyfikacja stylu życia, metformina i inhibitor SGLT-2. <u>Pacjenci z niewystarczającą kontrolą glikemii już leczonej cukrzycy typu 2</u>: • brak powikłań sercowo-nerkowych lub ich niskie ryzyko: ✓ opieka optymalna: - o intensyfikacja modyfikacji stylu życia; - o jeżeli pacjent przyjmuje tylko metforminę dodać inhibitor SGLT2; - o jeżeli pacjent jest otyły dodać GLP-1 RA; - o jeżeli pacjent był wcześniej na terapii skojarzonej dodać inhibitor SGLT2 lub GLP-1 RA (jeżeli były już wcześniej stosowane wybrać inny lek hipoglikemizujący); ✓ opieka podstawowa: - o intensyfikacja modyfikacji stylu życia; - o jeżeli pacjent przyjmuje tylko metforminę dodanie inhibitora SGLT2 lub innego dostępnego leku hipoglikemizującego; - o jeżeli pacjent był wcześniej na terapii skojarzonej dodanie inhibitor SGLT2 lub innego dostępnego leku hipoglikemizującego; • obecność powikłań sercowo-nerkowych lub ryzyko ich wystąpienia: ✓ opieka optymalna: - o intensyfikacja modyfikacji stylu życia; - o jeżeli pacjent przyjmuje tylko metforminę dodanie inhibitora SGLT2 lub GLP-1 RA; - o jeżeli pacjent jest otyły dodanie GLP-1 RA; - o jeżeli pacjent był wcześniej na terapii skojarzonej dodanie inhibitora SGLT2 lub GLP-1 RA (jeżeli były już wcześniej stosowane wybranie innego leku hipoglikemizującego); ✓ opieka podstawowa: - o intensyfikacja modyfikacji stylu życia; - o jeżeli pacjent przyjmuje tylko metforminę dodanie inhibitora SGLT2 lub innego dostępnego leku hipoglikemizującego; - o jeżeli pacjent był wcześniej na terapii skojarzonej dodanie inhibitor SGLT2 lub innego dostępnego leku hipoglikemizującego. W wytycznych wskazują, że inhibitory SGLT2 to empagliflozyna, a alternatywnie: kanagliflozyna, dapagliflozyna. <u>Siła rekomendacji</u>: brak informacji. <u>Źródło finansowania</u>: wsparcie Sanofi i Servier. <u>Konflikt interesów</u>: brak informacji.
RACGP 2025 (Australia)	<u>Leczenie cukrzycy typu 2</u> Cel terapeutyczny dla pacjentów z cukrzycą typu 2, odnośnie poziomu hemoglobiny glikowanej HbA1c, to generalnie wynik równy lub niższy 7%. Wytyczne: • rekomendują dodanie inhibitora SGLT2 do innego leku hipoglikemizującego u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz chorobą nerek. W przypadku braku możliwości rozpoczęcia leczenia inhibitorem SGLT2 w tej populacji w związku z nietolerancją lub przeciwwskazaniami, rekomenduje się dodanie GLP-1; • rekomendują dodanie inhibitora SGLT2 do innego leku hipoglikemizującego u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 ze współistniejącą chorobą nerek; • rekomendują stosowanie inhibitora SGLT2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz przewlekłą niewydolnością nerek indukowaną cukrzycą w celu zmniejszenia jej progresji oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych u osób z eGFR$\geq$20 mL/min/1,73 m² [A]; • dla pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz przewlekłą niewydolnością nerek indukowaną cukrzycą;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz przewlekłą niewydolnością nerek indukowaną cukrzycą należy rozważyć stosowanie inhibitora SGLT2 (jeśli eGFR$\geq$20 mL/min/1,73 m²), agonistę GLP-1 lub niesteroidowego antagonistę receptora mineralokortykoidowego (jeśli eGFR$\geq$25 mL/min/1,73 m²) [A]. Algorytm postępowania w cukrzycy typu 2-go wskazuje, że w monoterapii stosuje się metforminę (najczęstszy wybór), sulfonilomocznik (alternatywa dla metforminy), rzadziej insulinę oraz: akarbozę, inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT2, inhibitor GLP-1RA oraz tiazolidynodion. <u>Siła rekomendacji:</u> A – najlepsze dowody były z Poziomu 1, tj.: 1A – przeglądy systematyczne lub metaanalizy wysokiej jakości badań RCT lub odpowiednio zaprojektowane RCT o wystarczającej sile, aby odpowiedzieć na pytanie postawione przez badaczy; 1B – badania kliniczne bez randomizacji lub badania kohortowe z niepodważalnymi wynikami. <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji. <u>Konflikt interesów:</u> przedstawiono konflikty interesów autorów.
CDA 2024 (Kanada)	<u>Wytyczne dotyczące farmakologicznej kontroli glikemii u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2</u> Rekomendacje dotyczące rozpoczęcia leczenia: • aktywność fizyczna, dieta, samokształcenie, wsparcie oraz kontrola masy ciała są ważnymi elementami kontroli cukrzycy typu 2, zarówno na początku, jak i w trakcie choroby, i powinny być uwzględnione w indywidualnym planie opieki każdego pacjenta [D; konsensus]; • w przypadku podjęcia decyzji o rozpoczęciu farmakoterapii, metformina jest rekomendowana jako lek pierwszego wyboru ze względu na długotrwałą skuteczność w obniżaniu poziomu hemoglobiny glikowanej HbA1c przy niskim ryzyku hipoglikemii i przyrostu masy ciała [A; poziom 1A], stosunkowo łagodnych działaniach niepożądanych, długotrwałej skuteczności i przystępnej cenie. Dawka początkowa powinna być niska (250 mg lub 500 mg dwa razy dziennie z posiłkami), aby zminimalizować ryzyko działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, a następnie stopniowo zwiększana do dawki maksymalnej [D; konsensus]; • insulina, w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą, jest rekomendowana jako farmakoterapia początkowa dla pacjentów z dekomensacją metaboliczną (znaczna hiperglikemia, ketoza, stan hiperosmotyczny lub niezamierzona utrata masy ciała związana z hiperglikemią) i/lub ciężką objawową hiperglikemią (wielomocz, polidypsja, niewyraźne widzenie). W przypadku stabilizacji stanu pacjenta, możliwe jest rozważenie zmniejszenia dawki insuliny lub przerwanie jej stosowania i zastąpieniem jej innym lekiem, jeżeli będzie to konieczne [D; konsensus]; • nawet w przypadku braku dekomensacji metabolicznej, leczenie skojarzone jako terapia początkowa jest rekomendowane w przypadku pacjentów ze znaczną hiperglikemią (np. poziom hemoglobiny glikowanej HbA1c$\geq$1,5% [B; poziom 2]: ✓ wybór leku stosowanego z metforminą powinien być oparty na indywidualnych celach terapeutycznych, preferencjach pacjenta i jego chorobach współistniejących [D; konsensus]; • dla pacjentów ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi lub nerkowymi w momencie rozpoznania cukrzycy typu 2 inhibitory GLP1-RAs i/lub SGLT2 powinny być zastosowane jako terapia początkowa w celach kardio- i nefroprotekcyjnych. Rekomendacje dotyczące intensyfikacji lub modyfikacji leczenia: • u pacjentów bez współistniejących schorzeń sercowo-naczyniowych lub nerkowych, w przypadku konieczności intensyfikacji leczenia, wybór leku powinien być oparty na indywidualnych celach terapeutycznych, preferencjach pacjenta i jego chorobach współistniejących. Priorytety kliniczne mogą obejmować utratę masy ciała, unikanie hipoglikemii, pożądany stopień obniżenia poziomu glukozy, koszty, profil bezpieczeństwa, możliwość zajęcia w ciężę i choroby współistniejące [D; konsensus]; • w niektórych podgrupach pacjentów, niezależnie od poziomu hemoglobiny glikowanej, pierwszeństwo wyboru powinny mieć leki, których stosowanie wiąże się z korzyściami kardionerkowymi: ✓ w przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zalecane są inhibitory GLP1-RA i/lub inhibitor SGLT2 o udowodnionych korzyściach [A, poziom 1A dla dulaglutytu, liraglutytu lub semaglutytu podawanego podskórnie i empagliflozyny oraz B; poziom 2 dla kanagliflozyny]; ✓ w przypadku pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lub niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową zaleca się stosowanie inhibitora SGLT2 o udowodnionych korzyściach [A; poziom 1A dla dapagliflozyny lub empagliflozyny]; ✓ w przypadku osób z przewlekłą chorobą nerek zaleca się stosowanie inhibitora SGLT2 o udowodnionych korzyściach [A; poziom 1A dla kanagliflozyny, dapagliflozyny lub empagliflozyny]. <u>Siła rekomendacji:</u> 1A – metaanalizy lub przeglądy systematyczne wysokiej jakości randomizowanych badań kontrolowanych (RCT) albo duże, dobrze zaprojektowane RCT.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	1B – dobrze zaprojektowane RCT, które nie spełniają wszystkich kryteriów jakości 1A. 2 – badania kliniczne o niższej jakości metodologicznej (np. mniejsze RCT, badania bez zaślepienia). 3 – badania obserwacyjne, w tym kohortowe i retrospektywne. 4 – opinie ekspertów, dane z obserwacji klinicznych lub przesłanki biologiczne, w sytuacjach braku danych wysokiej jakości. A – silne zalecenie poparte dowodami najwyższej jakości (najczęściej Poziom 1). B – umiarkowana siła zalecenia, oparta na dowodach średniej jakości (Poziom 2 lub wyżej). <u>Źródło finansowania</u>: brak informacji. <u>Konflikt interesów</u>: przedstawiono konflikty interesów autorów.
ISPAD 2024 (międzynarodowe)	<u>Wytyczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 u dzieci i nastolatków</u> <u>Początkowa terapia u młodych z cukrzycą typu 2</u>: • HbA1c < 8,5% (69 mmol/mol) – lekiem z wyboru jest metformina wraz ze zdrowym stylem życia [A]; • HbA1c ≥ 8,5% (69 mmol/mol) i brak ketozy/kwasicy – lekiem z wyboru jest insulina bazowa w połączeniu z metforminą [B]; • jeśli występuje kwasica ketonowa/kwasica lub zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny, obie insuliny, zarówno długo jak i krótko działające powinny być rozpoczęte [A]. <u>Kontynuacja terapii, powyżej 2-3 miesięcy od diagnozy</u>: • jeśli HbA1c < 6,5% (53 mmol/mol) nie zostanie osiągnięta, powinno rozważyć się dodanie do terapii GLP- RA i/lub inhibitora SGLT2 [A]; • znaczny i utrzymujący się wzrost HbA1c pomimo terapii skojarzonej będzie wymagał insulinoterapii. Należy zmaksymalizować dawkę insuliny bazowej i dodać insulinę krótko działającą, jeśli docelowe wartości glikemii nadal nie zostaną osiągnięte [E]. <u>Siła rekomendacji</u>: brak informacji. <u>Źródło finansowania</u>: Abbot Diabetes Care, Dexcom, Medtronic i Sanofi. <u>Konflikt interesów</u>: zadeklarowano brak konfliktu interesów.
NICE 2023 (Wielka Brytania)	<u>Wytyczne dotyczące leczenia dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 i typu 2</u> <u>Wytyczne dotyczące leczenia dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) z cukrzycą typu 2</u> Dzieciom i młodzieży w wieku powyżej 10 lat z cukrzycą typu 2 zaleca się stosowanie liraglutylu lub dulaglutylu, w zależności od preferencji pacjenta, jako dodatek do metforminy, jeśli: • poziom HbA1c powyżej 48 mmol/mol (6,5%) lub • poziom glukozy w osoczu powyżej 7 mmol/litr przez co najmniej 4 dni w tygodniu, na czczo lub przed posiłkami lub • poziom glukozy w osoczu powyżej 9 mmol/litr przez co najmniej 4 dni w tygodniu, 2 godziny po posiłkach. Należy rozważyć zastosowanie empagliflozyny jako dodatku do metforminy u dzieci i młodzieży w wieku powyżej 10 lat z cukrzycą typu 2, które: • spełniają którekolwiek z kryteriów wymienionych w zaleceniu powyżej, • nie tolerują liraglutylu lub dulaglutylu lub wyraźnie preferują empagliflozynę. Rekomenduje się insulinę dzieciom i młodzieży z cukrzycą typu 2, u których nie można osiągnąć poziomu HbA1c wynoszącego 48 mmol/mol (6,5%) lub mniej przy użyciu metforminy w połączeniu z jednym lekiem spośród liraglutylu, dulaglutylu lub empagliflozyny. <u>Siła rekomendacji</u>: brak informacji. <u>Źródło finansowania</u>: brak informacji. <u>Konflikt interesów</u>: brak informacji.

Skróty: ADA – American Diabetes Association, CDA – Canadian Diabetes Association, NICE – National Centre of Health Excellence, PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, DPP-4 – dipeptydylopeptydaza-4, GLP-1 – glukagonopodobny Peptyd-1, HbA1c – hemoglobina glikowana, eGFR – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej

3.2.2. Niewydolność serca

Wyszukiwanie przeprowadzono w 03.12.2025 r. Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową przewlekłą niewydolnością serca (HF, ang. *heart failure*). Na potrzeby niniejszego raportu dokonano aktualizacji wyszukiwania wytycznych klinicznych przedstawionych w AWA Forxiga OT.423.0.16.2024 oraz AWA Jardiance OT.423.0.12.2024 (w ramach których oceniano stosowanie flozyn w leczeniu niewydolności serca):

- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK), <https://ptkardio.pl/>;
- European Society of Cardiology (ESC), <https://www.escardio.org/>;
- Canadian Heart Failure Society (CHFS), <https://heartfailure.ca/>;
- Canadian Cardiovascular Society (CCS), <https://heartfailure.ca/>;
- American College of Cardiology (ACC), <https://www.acc.org/>;
- American Heart Association (AHA), <https://www.heart.org/>.

Ponadto, korzystano z wyszukiwarki Google, używając haseł: „heart failure”, „european”, „international”, „world”, „guideline”, „management”, „recommendation”, „consensus” lub „niewydolność serca”, „europejskie”, „międzynarodowe”, „wytyczne”, „zalecenia”, „rekommendacje” i „konsensus”. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat.

Podsumowanie wytycznych klinicznych na podstawie poprzednich opracowań AOTMiT (AWA Forxiga OT.423.0.16.2024 oraz AWA Jardiance OT.423.0.12.2024)

W wytycznych PTK 2022 i ESC 2021 (europejskie), w populacji pacjentów z HFpEF zalecane jest stosowanie diuretyków oraz podtrzymanie terapii chorób współistniejących. Leki z grupy inhibitorów SGLT2 wymieniane są w kontekście leczenia współistniejącej cukrzycy typu 2. W aktualizacji wytycznych ESC z 2023 roku (oraz PTK 2023) sformułowano dodatkowe zalecenie dot. inhibitorów SGLT2 (dapagliflozyna lub empagliflozyna), które są zalecane u pacjentów z HFpEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

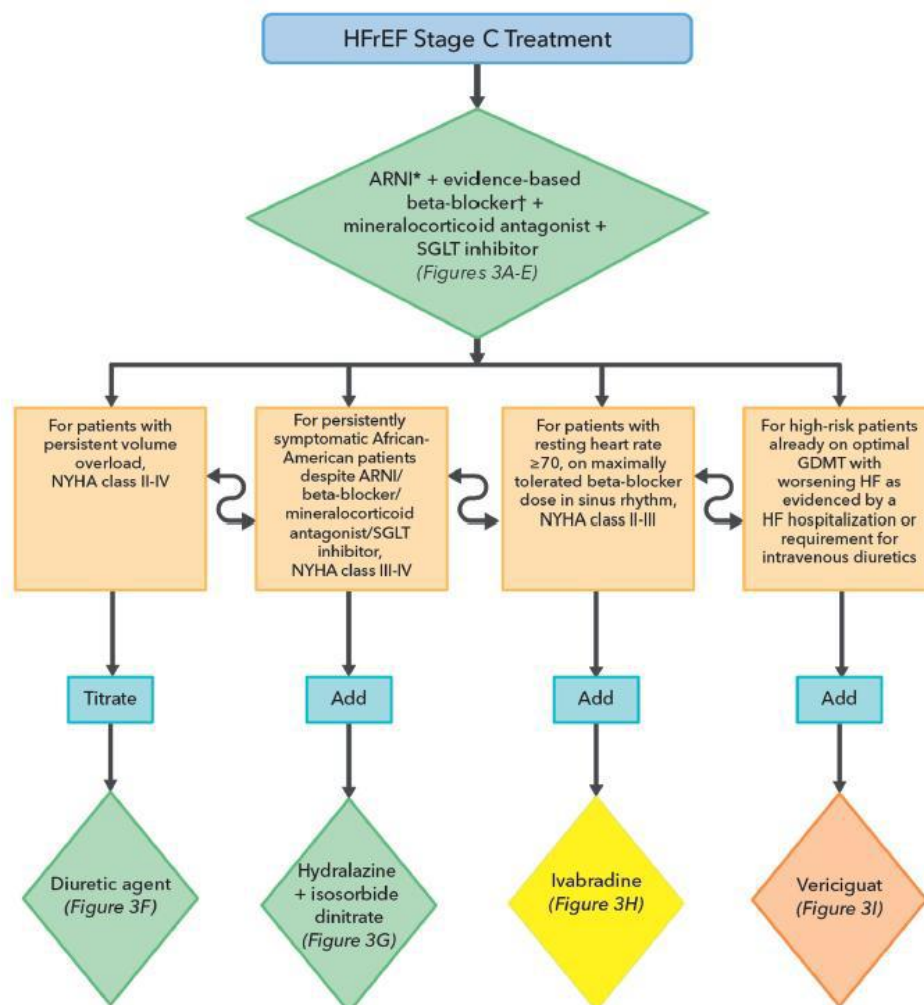
Zgodnie z zalecaniami towarzystw z USA – ACC/AHA/HFSA 2022 i ACC 2023, oprócz diuretyków, które stanowią terapię zalecaną (klasa zaleceń I), wskazuje się, iż w leczeniu HFpEF można rozważyć zastosowanie ARB, MRA oraz ARNI (klasa zaleceń IIb). Inhibitory SGLT2 mogą być korzystne w zmniejszaniu częstości występowania hospitalizacji z powodu HF i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (klasa zaleceń IIa). W wytycznych praktyki klinicznej ACC 2023 wskazano aby unikać rutynowego stosowania beta-blokerów w przypadku braku istotnych wskazań do ich zastosowania, a w wytycznych AHA/ACC/HFSA 2022 opisano, że u pacjentów z HFpEF beta-blokery mogą być stosowane w leczeniu nadciśnienia u pacjentów z historią zawału serca, objawową chorobą wieńcową (CAD) lub migotaniem przedsionków z szybką reakcją komór.

W żadnym z włączonych dokumentów nie formułowano zaleceń dla HFpEF zależnie od klasyfikacji niewydolności serca wg skali NYHA.

Aktualizacja wytycznych

W dokumencie 2024 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction wprowadzono uaktualnienia dotyczące zalecanych farmakoterapii. Nie odnoszą się one jednak bezpośrednio do stosowania dapagliflozyny, a ogólnie do stosowania SGLT-2.

- ARNI są preferowanym leczeniem pierwszego wyboru w hamowaniu układu renina–angiotensyna, a ACEI lub ARB należy stosować jedynie w przypadku przeciwwskazań, nietolerancji lub braku dostępności ARNI.
- Równoczesne i szybkie wdrażania wszystkich czterech filarów terapii HFrEF (ARNI/ACEI/ARB, β -adrenolityk, MRA, inhibitor SGLT2), z celem osiągnięcia pełnej terapii w krótkim horyzoncie czasowym, optymalnie nieprzekraczającym 3 miesięcy.
- Zmiany dotyczące leczenia uzupełniającego obejmują: wyraźniejsze zaakcentowanie roli wericiguatu, doprecyzowanie kryteriów stosowania iwabradyny oraz ograniczenie roli digoksyny.



Rycina 1. Algorytm leczenia niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową [ACC 2024]

3.2.3. Przewlekła choroba nerek

W dniu 3 grudnia 2025 r. w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z PChN przeszukano dokumenty i strony internetowe następujących towarzystw i stowarzyszeń medycznych (dokonano aktualizacji wyszukiwania wytycznych klinicznych przedstawionych w AWA Forxiga OT.423.0.4.2023 oraz AWA Jardiance OT.423.0.10.2024):

- American Society of Nephrology (ASN), <https://jasn.asnjournals.org/> <https://www.asn-online.org/>;
- American Urological Association (AUA), <https://www.auajournals.org/> <https://www.auanet.org/>;
- European Association of Urology (EAU), <https://uroweb.org/>;
- European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA), <https://www.era-edta.org/en/>; <https://www.era-online.org/>;
- International Society of Nephrology (ISN), <https://www.theisn.org/>;
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), <https://kdigo.org/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>;
- Polskie Towarzystwo Nefrologiczne (PTNefro), <https://ptnefro.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU), <https://www.pturol.org.pl/>;
- TripDataBase, <https://www.tripdatabase.com/>.

Ponadto, korzystano z wyszukiwarki Google, używając haseł: „chronic kidney disease”, „european”, „international”, „world”, „guideline”, „management”, „recommendation”, „consensus” lub „przewlekła choroba nerek”,

“europejskie”, “międzynarodowe”, “wytyczne”, “zalecenia”, “rekomendacje” i “konsensus”. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat.

Podsumowanie wytycznych klinicznych na podstawie poprzednich opracowań AOTMiT (AWA Forxiga⁴ OT.423.0.4.2023 oraz AWA Jardiance⁵ OT.423.0.10.2024)

W wytycznych NICE 2021 wskazano, iż u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, którzy przyjmują ARB lub ACEI należy rozważyć dodanie do terapii inhibitorów SGLT-2, jeśli ACR znajduje się w przedziale 3–30 mg/mmol i spełnione są kryteria dopuszczenia do obrotu (w tym odpowiedni próg eGFR). Natomiast jeśli ACR przekracza 30 mg/mmol należy zaproponować terapię SGLT-2. Również wytyczne KDIGO 2020 i KDIGO 2022 dotyczące leczenia cukrzycy u chorych z PChN rekomendują zastosowanie u pacjentów z eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² inhibitorów SGLT-2. Polska Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, wytyczne AHA 2020 i ERA/EDTA 2019 również zalecają u chorych z cukrzycą i PChN zastosowanie inhibitorów SGLT-2. W wytycznych nie wskazano na konieczność jednoczesowego stosowania u pacjentów leków blokujących układ renina-angiotensyna. W rekomendacjach ERA/EDTA 2019 i AHA 2020 podkreślono nefro- i kardioprotekcyjne działanie leków z analizowanej grupy.

Wytyczne UKKA 2021 wskazały natomiast na możliwość stosowania inhibitorów SGLT-2 w populacji pacjentów z chorobą nerek (eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m²), zarówno z, jak i bez towarzyszącej cukrzycy typu 2. Leki z tej grupy rekomendowane są u pacjentów z UAC ≥ 25 mg/mmol, przy czym powinny być stosowane w skojarzeniu z pojedynczym lekiem blokującym układ renina-angiotensyna-aldosteron, jeśli nie ma do nich przeciwwskazań. Leczenie inhibitorami SGLT-2 powinno być kontynuowane do momentu rozpoczęcia dializoterapii lub przeszczepienia nerki.

Aktualizacja wytycznych klinicznych w PChN

Odnalezione w ramach wyszukiwania dokumenty wytycznych klinicznych nie odnoszą się bezpośrednio do stosowania dapagliflozyny, a wyłącznie ogólnie do stosowania SGLT-2.

Do możliwości stosowania inhibitorów SGLT-2 u pacjentów z PChN bez względu na współistnienie cukrzycy odniesiono się w światowych wytycznych KDIGO 2024 [u pacjentów z eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² z albuminurią ACR ≥ 200 mg/g (≥ 20 mg/mmol) lub z eGFR 20 do 45 ml/min/1,73 m² i albuminurią ACR < 200 mg/g (< 20 mg/mmol)], brytyjskich wytycznych UKKA 2023 [w leczeniu chorych z eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² i uACR ≥ 25 mg/mmol] oraz w polskich wytycznych sporządzonych przez konsultantów krajowych dot. PChN – PTN 2024 [u pacjentów z eGFR ≥ 20 –45 ml/min/1,73 m²].

W leczeniu pacjentów z PChN (z lub bez cukrzycy) w pierwszej kolejności wskazuje się na możliwość stosowania ACEi lub ARB. We wszystkich wytycznych zaleca się stosowanie inhibitorów SGLT-2 (mogą być stosowane w połączeniu z ACEi lub ARB, a także w monoterapii). W odnalezionych wytycznych nie odniesiono się do przewagi jednego z inhibitorów SGLT-2 nad innymi.

W odnalezionych dodatkowo w ramach niniejszego przeglądu wytycznych ABCD-UKKA 2024 wskazano, iż inhibitory SGLT-2 wykazują dodatkową, około 30-procentową redukcję ryzyka progresji choroby nerek u pacjentów z cukrzycą typu 2 i PChN. Badania potwierdzają także zmniejszenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, śmiertelności oraz niewielkie obniżenie ciśnienia skurczowego, co dodatkowo chroni nerki, dlatego zaleca się stosowanie SGLT-2 u wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 2 i PChN nawet przy eGFR na poziomie > 15 ml/min/1,73 m².

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych, odnoszące się do farmakoterapii stosowanych w PChN i chorobach współistniejących przedstawiono w tabeli poniżej.

⁴https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/019/AWA/19_AWA_OT.423.0.4.2023_Foxiga_PChN_BIP_REOPTR.pdf
[data dostępu: 03.12.2025 r.]

⁵https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/171/AWA/171_AWA_OT.423.0.10.2024_Jardiance_05.12.2024_BIP_REOPTR.pdf
[data dostępu: 03.12.2025 r.]

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dotyczących PChN

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTN 2024 (Polska)	<u>Wytyczne Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii, Konsultanta Krajowego w dziedzinie medycyny rodzinnej oraz Prezesa Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, dotyczące diagnostyki i leczenia przewlekłej choroby nerek w POZ, z uwzględnieniem opieki koordynowanej</u> Leczenie <u>Cele leczenia:</u> • redukcja ryzyka progresji PChN oraz powikłań, w tym hospitalizacji; • prawidłowe leczenie chorób współistniejących; • utrzymanie jakości życia, funkcjonowania społecznego i możliwości podejmowania pracy; <u>Farmakoterapia:</u> 1. Kontrola ciśnienia i stosowanie inhibitorów układu renina-angiotensyna (RASi): • u osób dorosłych zaleca się utrzymywanie wartości ciśnienia skurczowego; • u osób z zespołem kruchości, ryzykiem upadków, ograniczoną oczekiwaną długością życia, objawową hipotonią ortostatyczną zaleca się rozważenie mniej intensywnego obniżenia wartości ciśnień; • u pacjentów z PChN w stadiach G1-G4 lub A2-A3, wysokimi wartościami ciśnienia, zarówno bez jak i z rozpoznaniem cukrzycy, zaleca się rozpoczęcie leczenia ACEI lub ARB. • u pacjentów z PChN z albuminurią A1 (<30 mg/g kreatyniny) należy rozważyć stosowanie ACEI lub ARB, jeśli istnieją dodatkowe wskazania do ich stosowania, np. nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca: ○ zaleca się unikanie terapii łączonej ACEI, ARB i bezpośrednich inhibitorów reniny (DRI) u pacjentów z PChN (z cukrzycą i bez cukrzycy); ○ w przypadku stosowania ACEI lub ARB należy dążyć do przyjmowania maksymalnej tolerowanej dawki; ○ zmiany w wartościach ciśnienia tętniczego, stężenia kreatyniny i potasu w surowicy powinny być sprawdzone w ciągu 2-4 tygodni od inicjacji lub modyfikacji leczenia ACEI lub ARB; ○ należy kontynuować stosowanie ACEI lub ARB przy wzroście kreatyniny nie przekraczającym 30% w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia bądź modyfikacji leczenia; ○ hiperkaliemia związana ze stosowaniem ACEI lub ARB może być często skorygowana poprzez modyfikację podaży innych leków, dołączenie diuretyków lub modyfikację podaży potasu w diecie. Sugeruje się podjęcie tych działań, zanim podejmie się decyzję o odstawieniu lub redukcji dawki RASi; ○ zaleca się kontynuację stosowania ACEI lub ARB u pacjentów z PChN nawet wtedy, gdy eGFR spadnie poniżej 30ml/min/1,73 m²; ○ zaleca się redukcję dawki lub odstawienie ACEI lub ARB w przypadku objawowej hipotensji, niekontrolowanej hiperkalcemii pomimo leczenia lub celem redukcji symptomów mocznicy podczas leczenia PChN G5 (eGFR <15 ml/min. 1,73 m²). 2. Stosowanie inhibitorów transportera sodowo-glukozowego-2 (SGLT-2i, flozyny) • zgodnie z wytycznymi KDIGO oraz PTD zaleca się rozpoczęcie leczenia SGLT2i pacjentów z PChN (eGFR ≥ 20ml/min/1,73 m²) i cukrzycą typu 2 – zgodnie z ChPL oraz uwzględniając przeciwwskazania; • zaleca się stosowanie SGLT2i u pacjentów z PChN i niewydolnością serca; • zaleca się stosowanie SGLT2i u dorosłych osób z PChN z eGFR ≥ 20-45ml/min/1,73 m² – zgodnie z ChPL oraz uwzględniając przeciwwskazania; • jeśli rozpoczęto leczenie SGLT2i należy je kontynuować nawet przy zmniejszeniu eGFR poniżej 20ml/min/1,73 m², z wyjątkiem nietolerancji leku przez pacjenta lub rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego; • zaleca się wstrzymanie terapii SGLT2i w okresie wydłużonego głodzenia, zabiegów operacyjnych lub w sytuacjach zwiększonego ryzyka ketozy; • terapia SGLT2i nie wymaga modyfikacji częstości kontroli stężenia kreatyniny, a spadek eGFR obserwowany po inicjacji terapii SGLT2i nie stanowi wskazania do odstawienia leku, gdyż jest odwracalny i odzwierciedla likwidację szkodliwej hiperfiltracji kłębuszkowej. 3. Stosowanie antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRAs) • U osób z PChN G3-G5 stosowanie steroidowych MRA (verospiron, eplerenon) jest obarczone kilkuprocentowym ryzykiem hiperkalemii i wymaga jej okresowej kontroli; • zaleca się zastosowanie niesteroidowego MRA (finerenon) u osób dorosłych z cukrzycą typu 2 i eGFR > 25ml/min/1,73 m², prawidłowym poziomem potasu w surowicy i albuminurią (> 30mg/g) pomimo zastosowania maksymalnych tolerowanych dawek ACEi lub ARB; • finerenon jest szczególnie zalecany w populacji osób z PChN i cukrzycą typu 2, które są obarczone wysokim ryzykiem progresji PChN i zdarzeń sercowo-naczyniowych (czyli z utrzymującą się albuminurią) pomimo stosowania standardowego leczenia; • finerenon może być dodany do terapii ACEi/ARB i SGLT2i u pacjentów z cukrzycą typu 2 i PChN; • należy monitorować stężenie potasu podczas stosowania finerenonu.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<u>Siła rekomendacji</u>: brak informacji. <u>Źródło finansowania</u>: brak informacji. <u>Konflikt interesów</u>: brak informacji.
KDIGO 2024 (Świat)	<u>Rekomendacje dotyczące oceny i leczenia przewlekłej niewydolności nerek</u> Poniżej zaprezentowano dane dotyczące interwencji farmakologicznych. Zapobieganie progresji PChN <u>Inhibitory układu renina-angiotensyna</u>: • Rekomendacje: ○ Zaleca się rozpoczęcie terapii inhibitorami układu renina-angiotensyna (RASi), tj. ACEi lub ARB, u osób z przewlekłą chorobą nerek (G1–G4) i znacząco zwiększoną albuminurią (A3) bez cukrzycy [1B]; ○ Sugeruje się rozpoczęcie terapii RASi (ACEi lub ARB) u osób z przewlekłą chorobą nerek (G1–G4) i umiarkowaną zwiększoną albuminurią (A2) bez cukrzycy [2C]; ○ Zaleca się rozpoczęcie terapii RASi (ACEi lub ARB) u osób z przewlekłą chorobą nerek (G1–G4) i umiarkowaną do znacząco zwiększoną albuminurią (A2 i A3) z cukrzycą [1B]; ○ Zaleca się unikanie jakiegokolwiek skojarzenia terapii ACEi, ARB i bezpośrednich inhibitorów reniny (DRI) u osób z przewlekłą chorobą nerek, zarówno z cukrzycą, jak i bez [1B]. • Zalecenia praktyczne: ○ RASi (ACEi lub ARB) powinny być podawane w najwyższej zatwierdzonej dawce tolerowanej przez pacjenta, aby osiągnąć opisane korzyści, ponieważ w badaniach udowodnione korzyści zostały osiągnięte właśnie przy stosowaniu tych dawek; ○ Zmiany ciśnienia krwi, kreatyniny i potasu w surowicy powinny być monitorowane w ciągu 2–4 tygodni od rozpoczęcia terapii lub zwiększenia dawki RASi, w zależności od aktualnego GFR i stężenia potasu w surowicy; ○ Hiperkalemia związana ze stosowaniem RASi może być często zarządzana przez środki zmniejszające zawartość potasu w surowicy, zamiast zmniejszania dawki lub przerywania leczenia RASi; ○ Należy kontynuować terapię ACEi lub ARB, chyba że poziom kreatyniny w surowicy wzrośnie o więcej niż 30% w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia lub zwiększenia dawki; ○ Należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie ACEi lub ARB w przypadku wystąpienia objawowej hipotensji lub niekontrolowanej hiperkalemii mimo leczenia, lub w celu zmniejszenia objawów mocznicy podczas leczenia niewydolności nerek (szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej [eGFR] < 15 ml/min/1,73 m²); ○ Należy rozważyć rozpoczęcie terapii RASi (ACEi lub ARB) u osób z PChN i prawidłową lub łagodnie zwiększoną albuminurią (A1) ze specyficznych wskazań (np. leczenie nadciśnienia tętniczego lub niewydolności serca z niską frakcją wyrzutową); ○ Należy kontynuować terapię ACEi lub ARB u osób z CKD, nawet gdy eGFR spada poniżej 30 ml/min/1,73 m². <u>Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego-2 (SGLT-2i)</u>: • Rekomendacje: ○ Zaleca się leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2, PChN i eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² za pomocą inhibitora SGLT-2 [1A]; ○ Zaleca się leczenie dorosłych z PChN inhibitorem SGLT-2 w następujących przypadkach [1A]: eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² z albuminurią ACR ≥ 200 mg/g (≥ 20 mg/mmol) lub niewydolność serca niezależnie od poziomu albuminurii; ○ Sugeruje się leczenie dorosłych z eGFR 20 do 45 ml/min/1,73 m² i albuminurią ACR < 200 mg/g (< 20 mg/mmol) za pomocą inhibitora SGLT-2 [2B]. • Zalecenia praktyczne: ○ Po rozpoczęciu leczenia inhibitorem SGLT-2, uzasadnione jest kontynuowanie terapii, nawet jeśli eGFR spada poniżej 20 ml/min/1,73 m², chyba że lek jest źle tolerowany lub zostaje rozpoczęta terapia nerkozastępcza; ○ Zasadne jest wstrzymanie terapii inhibitorem SGLT-2 podczas przedłużonego postu, operacji lub poważnej choroby (kiedy pacjenci mogą być bardziej narażeni na ketozę); ○ Rozpoczęcie lub stosowanie inhibitora SGLT-2 nie wymaga zmiany częstotliwości monitorowania PChN, a odwracalny spadek eGFR po rozpoczęciu leczenia zazwyczaj nie jest wskazaniem do przerwania terapii. <u>Agoniści receptora mineralokortykoidowego (MRA)</u>: • Rekomendacje: ○ Sugeruje się stosowanie niesteroidowego antagonisty receptora mineralokortykoidowego (MRA) o udowodnionych korzyściach dla nerek lub układu sercowo-naczyniowego u dorosłych z cukrzycą typu 2, eGFR > 25 ml/min/1,73 m², prawidłowym stężeniem potasu w surowicy oraz albuminurią (> 30 mg/g [> 3 mg/mmol]), mimo maksymalnej tolerowanej dawki inhibitora układu renina-angiotensyna (RASi) [2A]. • Zalecenia praktyczne:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Niesteroidowe MRA są najbardziej odpowiednie dla dorosłych z cukrzycą typu 2, którzy są narażeni na wysokie ryzyko progresji PChN i zdarzeń sercowo-naczyniowych, co objawia się utrzymującą się albuminurią pomimo innych terapii zgodnych ze standardami opieki; - Niesteroidowy MRA może być dodany do terapii RASi i inhibitora SGLT-2 w leczeniu cukrzycy typu 2 i PChN u dorosłych; - W celu zmniejszenia ryzyka hiperkalemii, należy wybierać osoby z utrzymującym się prawidłowym stężeniem potasu w surowicy oraz regularnie monitorować poziom potasu po rozpoczęciu terapii niesteroidowym MRA; - Wybór niesteroidowego MRA powinien priorytetowo uwzględniać środki o udokumentowanych korzyściach dla nerek lub układu sercowo-naczyniowego; - Steroidowy MRA może być stosowany w leczeniu niewydolności serca, hiperaldosteronizmu lub opornego nadciśnienia, ale może powodować hiperkaliemię lub odwracalny spadek filtracji kłębuszkowej, szczególnie u osób z niskim GFR. <u>Agoniści receptora peptydu glukagonopodobnego-1 (GLP-1):</u> - Rekomendacje: - U dorosłych z cukrzycą typu 2 i PChN, którzy nie osiągnęli indywidualnych celów glikemicznych pomimo stosowania metforminy i inhibitora SGLT-2, lub którzy nie mogą stosować tych leków, zaleca się stosowanie długo działającego agonisty receptora GLP-1 [1B]. - Zalecenia praktyczne: - Wybór agonisty receptora GLP-1 powinien priorytetowo uwzględniać środki o udokumentowanych korzyściach dla układu sercowo-naczyniowego.
	<u>Siła rekomendacji:</u> 1 – rekomendowany 2 – sugerowany A – wysoka pewność dowodów; B – umiarkowana pewność dowodów; C – niska pewność dowodów; D – bardzo niska pewność dowodów Ocena jakości dowodów została przeprowadzona z zastosowaniem sytemu GRADE. <u>Źródło finansowania:</u> wytyczne nie były finansowane z zewnętrznych źródeł. <u>Konflikt interesów:</u> przedstawiono konflikty interesów autorów.
ABCD-UKKA 2024 (Wielka Brytania)	<u>Aktualne leczenie PChN u pacjentów z cukrzycą typu 2 – podejście wielopoziomowe: przegląd wytycznych Wspólnego Stowarzyszenia Brytyjskich Diabetologów Klinicznych i Brytyjskiego Stowarzyszenia Nerkowego</u> <u>Zastosowanie inhibitorów SGLT-2</u> Pomimo, iż blokada RAS spowalnia postęp przewlekłej choroby nerek, w badaniach około 40% pacjentów nadal spełnia główne punkty końcowe dotyczące nerek. Badania inhibitorów SGLT-2 wykazały dalszą redukcję ryzyka progresji choroby nerek o około 30%. Badania te wykazały również zmniejszenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i śmiertelności. Ponadto uczestnicy przyjmujący SGLT-2i w badaniu mieli średnio o 3 mmHg niższe skurczowe ciśnienie krwi, co może również pomóc w ochronie nerek. Badania miały różne kryteria włączenia i wykluczenia, ale wszystkie wykazały istotne korzyści dla nerek, dlatego nie należy zalecać żadnego leku ponad inne. Zaleca się stosowanie SGLT2i u wszystkich pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w cukrzycy typu 2 (eGFR >15 ml/min/1,73 m²). <u>Podsumowanie</u> Wytyczne ABCD-UKKA promują holistyczną, zindywidualizowaną interwencję uwzględniającą wiele czynników ryzyka, mającą na celu poprawę wyników kardiologicznych i nerkowych u osób z cukrzycą typu 2 i PChN. Zdaniem autorów publikacji podejście wielopoziomowe jest bardziej odpowiednie, ponieważ uwzględnia i podkreśla znaczenie podstawowych elementów leczenia PChN, w tym zmiany stylu życia oraz kontrolę ciśnienia tętniczego i glikemii, a także umożliwia indywidualizację farmakoterapii w oparciu o wiek, względne ryzyko chorób układu krążenia i niewydolności nerek oraz życzenia i oczekiwania pacjenta. W ciągu ostatnich kilku lat wiele międzynarodowych towarzystw naukowych opracowało zalecenia dotyczące leczenia PChN w cukrzycy, co może stwarzać wrażenie niespójności i utrudniać wdrażanie. Zalecenia ABCD-UKKA opracowano w oparciu o zupełnie inne procedury, są one zasadniczo zgodne z Oświadczeniem Konsensusowym Kidney Disease Global Outcome i American Diabetic Association (KDIGO-ADA).
	<u>Siła rekomendacji:</u> brak informacji. <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji. <u>Konflikt interesów:</u> przedstawiono konflikty interesów autorów.

Skróty: ABCD – Association of British Clinical Diabetologists; ACE/ACEi – inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitor); ACR/uACR – wskaźnik albumina/kreatynina w moczu; ARB – antagoniści receptora angiotensyny (ang. angiotensin receptor blocker); CKD/PChN – przewlekła choroba nerek (ang. Chronic Kidney Disease); eGFR – szacunkowy współczynnik filtracji

kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate); GFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. glomerular filtration rate); GLP-1 – peptyd glukagonopodobny 1; HbA1c – hemoglobina glikowana; KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes; MRA – agonista receptora mineralokortykoidowego; PTN – Polskie Towarzystwo Nefrologiczne; RAA – układ renina-angiotensyna-aldosteron; RAS – układ renina-angiotensyna; SGLT-2/iSGLT-2 – inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2; UKKA – UK Kidney Association.

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 6. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Cukrzyca typu 2			
<u>I linia leczenia:</u> • terapia standardowa (SoC) zawierająca metforminę (MET); • pochodne sulfonilomocznika (SU) – w przypadku braku tolerancji lub przeciwwskazań do stosowania metforminy.	W AKL i AE – tak, w ramach AWB uwzględniono przejmowanie przez wnioskowaną technologię rynku empagliflozyny i kanagliflozyny oraz leku Forxiga (dapagliflozyna).	„Mając na uwadze wytyczne kliniczne oraz obecną sytuację refundacyjną, komparator w I linii leczenia stanowi terapia standardowa stosowana w ramach inicjacji farmakoterapii u pacjentów z cukrzycą typu 2, obejmująca metforminę lub w przypadku braku tolerancji lub przeciwwskazań do jej przyjmowania – pochodne sulfonilomocznika. W przypadku subpopulacji po niepowodzeniu leczenia metforminą założono, że komparatorem w II linii leczenia jest stosowanie pochodnych sulfonilomocznika dodanych do metforminy”	<u>Wybór zasadny, niepełny.</u> Wnioskodawca, powołując się na Wytyczne HTA, w ramach AKL i AE ograniczył dobór komparatorów do substancji finansowanych ze środków publicznych. Należy jednak zauważyć, iż Wytyczne HTA nie wykluczają uwzględnienia poza substancjami refundowanymi preparatów nierefundowanych. Ponadto, w AWB wnioskodawcy uwzględniono stosowanie pełnopłatnych floczyn, co spowodowało brak spójności w analizach wnioskodawcy. Większość odnalezionych wytycznych klinicznych zaleca stosowanie inhibitorów SGLT2 w leczeniu cukrzycy typu 2, jedynie w wytycznych IDF 2025 odniesiono się bezpośrednio do dapagliflozyny, wskazując ją razem z kanagliflozyną jako alternatywne dla empagliflozyny inhibitory SGLT2. W opinii prof. Grzegorza Dzidy (Kierownika Kliniki Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego nr 1 w Lublinie), ankietowanego przez Agencję, w ocenianym wskazaniu postawą leczenia jest metformina, a jako alternatywa lub kolejny etap terapii: pochodne sulfonilomocznika (SU) czy insulinę. Wymienia także możliwość stosowania gliptyn (DPP-4) oraz floczyn (SGLT2). W związku z powyższym, należy uznać, że we wnioskowanej populacji komparatorami dla wnioskowanej interwencji mogą być także: inne floczyny – tj. empagliflozyna i kanagliflozyna, i ew. DPP-4i.
<u>II linia po niepowodzeniu terapii metforminą:</u> • pochodne sulfonilomocznika (SU) + metformina (MET).			
Niewydolność serca			
ACEi/ARB, β-adrenolityki, MRA/diuretyki	W AKL i AE – tak, w ramach AWB uwzględniono przejmowanie przez wnioskowaną technologię rynku empagliflozyny oraz leku Forxiga (dapagliflozyna).	„Za właściwy komparator przyjęto kontynuację leczenia standardowego, odzwierciedlającą aktualną praktykę kliniczną. Dapagliflozyna jest terapią dodawaną do leczenia standardowego i nie zastępuje żadnej z klas leków podstawowych. W związku z tym właściwym dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu jest kontynuacja leczenia standardowego obejmującego ACEi/ARNi/ARB, β-adrenolityk, MRA/diuretyki”.	<u>Wybór zasadny, niepełny.</u> Wnioskodawca, w ramach AKL i AE nie uwzględnił możliwości stosowania pełnopłatnej empagliflozyny. Natomiast w ramach AWB empagliflozyna została uwzględniona. Odnalezione wytyczne kliniczne rekomendują ogólnie stosowanie inhibitorów SGLT2, bez wskazywania konkretnych zalecanych floczyn. W opinii prof. Waldemara Banasiaka (Konsultant Krajowy w dziedzinie kardiologii), ankietowanego przez Agencję, w terapii HFpEF „SGLT-2i są jedną skuteczną formą leczenia. Dotyczy to dostępnych Polsce dapagliflozyny i empagliflozyny”. Natomiast w terapii HFrEF i HFmrEF „SGLT-2i są jednym z czterech filarów terapii i powinny być stosowane z trzema pozostałymi (ACEi/ARNi, Beta-blokery, MRA) wykazując działaniem synergistyczne”. Ekspert wskazał, iż inhibitory SGLT-2 są terapią najskuteczniejszą.
Przewlekła choroba nerek			
empagliflozyna	tak	„Zgodnie z analizą technologii opcjonalnych, przedstawioną szczegółowo w tabeli poniżej, mając na uwadze obecną sytuację refundacyjną, zarejestrowane wskazania oraz wytyczne kliniczne, jako komparator w analizie	<u>Wybór zasadny.</u>

		przyjęto empagliflozynę, jako substancję refundowaną oraz stanowiącą rzeczywistą alternatywę terapeutyczną”.	
--	--	--	--

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Cukrzyca typu 2

4.1.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.2. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy (AKL) odnoszącej się do wskazania dotyczącego cukrzycy typu 2 była „ocena skuteczności klinicznej, praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Diaflix (dapagliflozyna) w leczeniu dorosłych oraz dzieci od 10. roku życia, u których nie osiągnięto wystraszającej kontroli cukrzycy typu 2”.

Tabela 7. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – cukrzyca typu 2

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	„1. Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych z HbA1c $\geq 7\%$, 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 $\geq 7\%$, 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 $\geq 7\%$ 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 $\geq 7\%$ 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 $\geq 7\%$ w monoterapii	„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”.	Kryteria włączenia są nadmiernie rozbudowane względem wnioskowanego wskazania – patrz rozdz. 2. niniejszej AWA (tj. „Przedmiot wniosku”).

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	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	„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”.	Nie odniesiono się do częstotliwości podawania leku.
Komparatory	„Standardowa terapia inicjująca farmakoterapię (metformina lub pochodne sulfonilomocznika w przypadku nietolerancji/ przeciwwskazań do stosowania metforminy), - Pochodne sulfonilomocznika w przypadku niepowodzenia leczenia metforminą”.	„Inny niż określony w kryteriach włączenia”.	Niepełny wybór komparatorów – patrz rozdz. 3.3. niniejszej AWA.
Punkty końcowe	„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 $\geq 40\%$ do < 60 ml/min/1,73 m², 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 niezależnie od przyczyny; zgony z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe; hospitalizacje z powodu niewydolności serca; złożony nerkowy punkt końcowy) lub jakości życia”.	Brak uwag.
Typ badań	▪ „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”.	Włączanie wyłącznie badań randomizowanych (RCT) w ramach oceny efektywności klinicznej nie daje możliwości włączenia badań z niższego poziomu wiarygodności w przypadku nieodnalezienia badań RCT. Właściwszym podejściem byłoby włączanie badań z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności.
Inne kryteria	▪ „Język angielski lub polski; ▪ Pełen tekst dostępny online”.	▪ Język „inny niż w kryteriach włączenia; ▪ Streszczenia / Abstrakty / Publikacje niepełno tekstowe”.	Brak uwag.

4.1.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 4 pierwotne badania z randomizacją:

- badanie rejestracyjne DECLARE-TIMI 58 (opisane w publikacjach: Wiviott 2019 (publikacja główna), Cahn 2020 i Mosenzon 2019), którego celem była 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;

Komentarz analityka Agencji: badanie DECLARE-TIMI 58 zostało włączone i opisane w ramach oceny wniosku refundacyjnego dla leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, a także ocenione w ramach AWA Forxiga (OT.423.0.15.2024). W badaniu tym nie przedstawiono osobnych wyników dla subpopulacji pacjentów odpowiadających aktualnie wnioskowanemu wskazaniu (wyniki dla populacji ogólnej badania, tak, jak w ramach wcześniejszej oceny leku Forxiga). W związku z tym, w niniejszej AWA odstąpiono od przedstawienia wyników badania DECLARE-TIMI 58. Wyniki ww. badania znajdują się w rozdz. 5.1. AKL wnioskodawcy. Ponadto, w ramach oceny wnioskowanej technologii we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek, wnioskodawca wykorzystał wyniki badania DECLARE-TIMI 58 do przeprowadzenia porównania pośredniego DAPA względem EMPA, w związku z czym, charakterystyka badania DECLARE-TIMI 58, w tym charakterystyka włączonej populacji, została przedstawiona w rozdz. 4.3.2.1. niniejszej AWA.

- DAPA-HF (Petrie 2020) – badanie, którego celem była ocena wpływu dapagliflozyny na częstość występowania zaostrzenia niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową.

Komentarz analityka Agencji: należy zwrócić uwagę, iż badanie DAPA-HF obejmowało pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową (bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe), niezależnie od statusu występowania cukrzycy typu 2 – aktualnie dapagliflozyna jest refundowana w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Ponadto, w badaniu tym randomizacja dotyczyła jedynie stosowanej interwencji: DAPA+SoC vs PLC+SoC i nie była przeprowadzona osobno w subpopulacji pacjentów z cukrzycą typu 2. W związku z powyższym, w niniejszej AWA, w części dotyczącej wskazania: cukrzyca typu 2, odstąpiono od przedstawienia wyników badania DAPA-HF. Wyniki ww. badania znajdują się w rozdz. 5.1. AKL wnioskodawcy.

- Henry 2012 – badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny oraz metforminy XR (o przedłużonym uwalnianiu) oraz ich połączenia jako początkowej terapii u pacjentów z cukrzycą typu 2;
- Nauck 2011 (długoterminowe eksploracyjne analizy wyników: Nauck 2014 i Del Prato 2015) – badanie, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny z pochodną sulfonylomocznika (glipizydem) jako terapii dodanej do metforminy u pacjentów z cukrzycą typu 2, niewłaściwie kontrolowaną za pomocą monoterapii metforminą;

oraz 1 badanie obserwacyjne: Norhammar 2019, w którym oceniano bezpieczeństwo dapagliflozyny w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej po zastosowaniu głównych kryteriów włączenia i punktów końcowych z badania DECLARE-TIMI 58.

Wnioskodawca nie odnalazł żadnych przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia.

Wnioskodawca wskazał, iż nie odnaleziono badań dla części wnioskowanej populacji, tj. pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania metforminy oraz badań dotyczących populacji pediatrycznej (w wieku 10-18 lat).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizująco-weryfikacyjne w bazach PubMed (via Medline) i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji i wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone w dniu 22.12.2025 r. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych dodatkowych publikacji.

Tabela 8. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Badania RCT				
Henry 2012 (NCT00859898) Źródło finansowania: AstraZeneca i Bristol-Myers Squibb	Międzynarodowe, wielośrodkowe badanie randomizowane: ▪ podwójnie zaślepienie; ▪ dwuramienne; ▪ typ hipotezy: testy non-inferiority i jeśli były spełnione: testy superiority; ▪ okres obserwacji: 24 tyg.	▪ Interwencja: DAPA 10 mg + metformina XR (dawka początkowa: 500 mg, następnie zwiększana do max 2 000 mg); ▪ Komparator: ○ DAPA 10 mg + placebo lub ○ metformina XR + placebo.	Kryteria włączenia: ▪ cukrzyca typu 2 niekontrolowana dietą i ćwiczeniami fizycznymi; ▪ wiek: 18-77 lat; ▪ HbA1c: 7,5–12%; ▪ wskaźnik masy ciała ≤ 45 kg/m²; ▪ stężenie peptydu C $\pm 0,33$ nmol/l. Kryteria wykluczenia (wybrane): ▪ objawy źle kontrolowanej cukrzycy (w tym wielomocz i polidypsja z > 10% utratą masy ciała w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania).	Pierwszorzędowy: ▪ zmiana poziomu HbA1c względem baseline. Pozostałe (wybrane): ▪ odsetek pacjentów osiągających HbA1c < 7%; ▪ zmiana HbA1c u pacjentów z wartością początkową $\geq 9\%$. ▪ odsetek pacjentów wymagających leczenia ratunkowego lub wycofanych z badania z powodu braku kontroli glikemii; ▪ częstość występowania AEs i SAEs; ▪ częstość występowania zdarzeń specjalnego zainteresowania (m.in. infekcje układu moczowego, infekcje narządów płciowych, hipoglikemia, niedociśnienie, omdlenia).
Nauck 2011 (NCT00660907) Źródło finansowania: AstraZeneca i Bristol-Myers Squibb	Międzynarodowe, wielośrodkowe badanie randomizowane: ▪ podwójnie zaślepienie; ▪ dwuramienne; ▪ typ hipotezy: non-inferiority dla pierwszorzędowego punktu końcowego, po jego potwierdzeniu: superiority dla pozostałych pkt końcowych; ▪ okres obserwacji: 52 tyg. ○ długoterminowa eksploracyjna analiza wyników (Nauck 2014): 2 lata; ○ długoterminowa eksploracyjna analiza wyników (Del Prato 2015): 4 lata	▪ Interwencja: DAPA 2,5 mg, następnie: 5 mg i 10 mg/d + metformina; ▪ Komparator: pochodne sulfonilomocznika (glipizyd) 5 mg, następnie 10 mg, aż do 20 mg/d + metformina.	Kryteria włączenia: ▪ cukrzyca typu 2 niewystarczająco kontrolowana (HbA1c >6,5% i $\leq 10\%$); ▪ wiek ≥ 18 lat; ▪ 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 $\geq 0,33$ nmol/l. Kryteria wykluczenia (wybrane): ▪ słabo kontrolowana cukrzyca charakteryzująca się wielomoczem/polidypsją z utratą masy ciała >10%.	Pierwszorzędowy: ▪ zmiana poziomu HbA1c względem baseline. Pozostałe (wybrane): ▪ odsetek pacjentów osiągających HbA1c < 7%; ▪ zmiana całkowitej masy ciała (Total Body Weight) względem baseline; ▪ odsetek pacjentów zgłaszający min. 1 epizod hipoglikemii (definiowany jako „mniejszy”, „większy” lub „inny”); ▪ odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie całkowitej masy ciała (TBW) o $\geq 5\%$; ▪ częstość i rodzaj AEs, w tym SAEs; ▪ występowanie epizodów hipoglikemii.
Badanie RWE				
Norhammar 2019 Źródło finansowania: AstraZeneca	Retrospektywne badanie obserwacyjne na podstawie analizy danych z rejestrów medycznych w Szwecji z równoczesną grupą kontrolną: ▪ dwuramienne; ▪ typ hipotezy: superiority; ▪ okres obserwacji: 1,6 roku (średnia).	▪ Interwencja: DAPA 10 mg + SoC; ▪ Komparator: SoC. W ramach SoC dozwolone były leki: metformina, insulina, inhibitory DPP-4, agonści receptora GLP-1, sulfonilomoczniki, meglitinidy,	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	Pierwszorzędowy: ▪ hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF) lub zgon sercowo-naczyniowy (CV) – jako złożony punkt końcowy. ▪ MACE obejmujące: zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar mózgu. Pozostałe (wybrane):

		tiazolidynodiony, akarboza.	choroba sercowo- naczyniowa (CVD) lub wysokie ryzyko CV (mężczyźni ≥ 55 lat z nadciśnieniem lub dyslipidemią, kobiety ≥ 60 lat z nadciśnieniem lub dyslipidemią.	▪ zgon sercowo-naczyniowy (CV); ▪ zgon z jakiegokolwiek przyczyny; ▪ ciężka hipoglikemia
--	--	--------------------------------	---	--

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach: 4.3, 4.5 i 12.4 AKL wnioskodawcy. Badanie DAPA-HF włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostało opisane w rozdziałach: 4.3, 4.5 i 12.4 AKL wnioskodawcy.

4.1.2.2. Ocena badań

W analizie klinicznej wnioskodawcy badania randomizowane oceniono za pomocą narzędzia RoB2 (ang. Risk of Bias 2). Natomiast do oceny badań RWE wykorzystano skalę NOS (ang. Newcastle-Ottawa Scale) dla badań kohortowych. Zdaniem analityków Agencji ocena wnioskodawcy jest prawidłowa.

Badania DECLARE-TIMI 58 i DAPA-HF oceniono jako badania niskiego ryzyka popełnienia błędu systematycznego, natomiast badania Henry 2012 i Nauck 2011 jako badania niskiej jakości. W badaniu Henry 2012 wyniki analizy skuteczności dostępne były dla około 85% pacjentów biorących udział w badaniu, ponadto, nie opisano metodyki korekcji wyników ze względu na utratę pacjentów z badania. Również w badaniu Nauck 2011 odsetek utraty pacjentów był duży – wyniki dotyczące skuteczności dostępne były dla 78% pacjentów.

Badanie obserwacyjne Norhammar 2019 oceniono na maksymalną liczbę punktów (tj. 9) w skali NOS. Nie stwierdzono zastrzeżeń dotyczących metodyki badania ani przeprowadzonych analiz statystycznych.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdz. 10. AKL wnioskodawcy):

- „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”;
- Ograniczenie dotyczące badań dla subpopulacji 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. (...) 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 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 wychwytyją 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 cukrzycą 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”;
- Ograniczenie dotyczące badań dla subpopulacji 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 rozpoznąną 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 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”;
 - Ograniczenie dotyczące badań dla subpopulacji 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”;
 - Ograniczenie dotyczące badań dla subpopulacji 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 funkcję 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”.

Ograniczenia jakości badań zidentyfikowane przez analityków:

- Nie odnaleziono badań dotyczących części wnioskowanej populacji, tj. pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania metforminy oraz badań dotyczących populacji pediatrycznej (w wieku 10-18 lat). Należy zwrócić uwagę, iż kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy zakładały włączanie w ramach oceny efektywności klinicznej wyłącznie badań randomizowanych. Nie przeprowadzono wyszukiwania umożliwiającego włączenie badań niższego (ale najwyższego z dostępnych) rzędu wiarygodności;
- W badaniach włączonych do przeglądu wnioskodawcy nie raportowano wyników dotyczących jakości życia.

4.1.2.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia syntezy badań według wnioskodawcy (rozdz. 10. AKL wnioskodawcy):

Nie wskazano.

Ograniczenia dotyczące syntezy wyników zidentyfikowane przez analityków:

Nie zidentyfikowano.

4.1.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.1.4. Wyniki analizy skuteczności

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zostały zweryfikowane przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

DAPA+MET vs MET+PLC – pacjenci rozpoczynający leczenie

Dla porównania DAPA+MET vs MET+PLC, w 24 tyg. okresie obserwacji, wykazano istotne statystycznie różnice w zakresie redukcji poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) oraz redukcji masy ciała względem wartości początkowych na korzyść wnioskowanej technologii. Natomiast różnice między porównywanymi technologiami w zakresie zmian średnich poziomów ciśnienia skurczowego i rozkurczowego nie osiągnęły istotności statystycznej. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności: pacjenci rozpoczynający leczenie, DAPA+MET vs MET+PLC [Henry 2012]

Punkt końcowy	DAPA+MET	MET+PLC	MD (95% CI)	Wartość p
HbA1c: CFB (95% CI)	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)	<0,0001
Poziom ciśnienia skurczowego (SBP): średnia ±SE	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.
Poziom ciśnienia rozkurczowego (DBP): średnia ±SE	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.
Masa ciała [kg]: CFB (95% CI)	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)	<0,0001

Skróty: CFB – zmiana względem poziomu wyjściowego (ang. change from baseline); MD – różnica średnich (ang. mean difference); SE – błąd standardowy (ang. standard error)

DAPA+MET vs SU+MET – pacjenci po niepowodzeniu leczenia metforminą

Dla porównania DAPA+MET względem SU+MET wykazano istotne statystycznie różnice względem wartości początkowych na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie redukcji poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) – odnotowano je dopiero w 104 tygodniu badania oraz po 208 tygodniach obserwacji, natomiast w 52 tyg. badania różnice między DAPA+MET i SU+MET nie były istotne statystycznie.

Niezależnie od okresu obserwacji, w grupie DAPA+MET w porównaniu z SU+MET stwierdzono istotnie statystycznie większą redukcję względem wartości początkowych w zakresie obniżenia poziomu ciśnienia skurczowego, ciśnienia rozkurczowego oraz redukcji masy ciała. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności: pacjenci rozpoczynający leczenie, DAPA+MET vs SU+MET [Nauck 2011: 52 tyg. obs., Nauck 2014: 104 tyg. obs., Del Prato 2015: 208 tyg. obs.]

Punkt końcowy		CFB (95% CI)		MD (95% CI)	Wartość p
		DAPA+MET	MET+PLC		
HbA1c	baseline	7,69	7,74	–	–
	52 tyg. obs.	CFB = -0,52 (-0,60; 0,44)	CFB = -0,52 (-0,60; 0,44)	0,00 (-0,11; 0,11)	b.d.
	104 tyg. obs.	CFB = -0,32 (0,42; -0,21)	CFB = -0,14 (-0,25; -0,03)	-0,18 (-0,33; -0,03)	0,0211
	208 tyg. obs.	CFB = -0,10 (-0,25; 0,05)	CFB = 0,20 (0,05; 0,36)	-0,30 (-0,51; -0,09)	b.d.
Poziom ciśnienia skurczowego (SBP): średnia ±SE	baseline	132,8	133,8	–	–
	52 tyg. obs.	CFB = -4,3	CFB = 0,7	-5,0 (-6,7; -3,4)	b.d.
	104 tyg. obs.	CFB = -2,7 (-4,2; -1,2)	CFB = 1,2 (-0,4; 2,8)	-3,9 (-6,1; -1,7)	b.d.
	208 tyg. obs.	CFB = -3,69 (-5,24; -2,14)	CFB = -0,02 (-1,66; 1,61)	-3,67 (-5,92; -1,41)	b.d.
Poziom ciśnienia rozkurczowego (DBP): średnia ±SE	baseline	80,6	80,6	–	–
	52 tyg. obs.	CFB = -1,6	CFB = -0,4	-1,2 (-2,3; -0,2)	b.d.
Masa ciała [kg]	baseline	88,4	87,6	–	–
	52 tyg. obs.	CFB = -3,22 (-3,56; -2,87)	CFB = 1,44 (1,09; 1,78)	4,65 (-5,14; -4,17)	<0,0001
	104 tyg. obs.	CFB = -3,7 (-4,2; -3,2)	CFB = 1,4 (0,9; 1,8)	-5,1 (-5,7; -4,4)	b.d.
	208 tyg. obs.	CFB = -3,65 (-4,30; -3,01)	CFB = 0,73 (0,06; 1,40)	-4,38 (-5,31; -3,46)	b.d.

Skróty: CFB – zmiana względem poziomu wyjściowego (ang. change from baseline); MD – różnica średnich (ang. mean difference); SE – błąd standardowy (ang. standard error)

Analiza efektywności praktycznej

Na podstawie wyników badania Norhammar 2019 stwierdzono, iż dodanie DAPA do standardowo stosowanej terapii przeciwcukrzycowej (SoC) w porównaniu z samym SoC istotnie statystycznie zmniejszało ryzyko: hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HHF) lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV) o 21%, ryzyko HHF o 21%, ryzyko zgonu z powodu CV o 25% oraz ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 37%.

Dla pozostałych ocenianych punktów końcowych (tj. MACE, ciężkiej hipoglikemii, zawału serca, udaru mózgu i migotania przedsionków) nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Wyniki efektywności praktycznej: pacjenci z cukrzycą typu 2. i ≥ 1 czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, DAPA (+SoC) vs SoC, okres obs.: 1,6 lat (średnia) [Norhammar 2019]

Punkt końcowy	DAPA (+SoC) N=7 102		SoC N=21 306		HR (95% CI)	Wartość p
	n	% na 1 000 pacjentolat	n	% na 1 000 pacjentolat		
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 jakiegokolwiek przyczyny	184	16,1	878	25,8	0,63 (0,54; 0,74)	<0,001
ciężka hipoglikemia	209	18,7	681	20,5	0,91 (0,78; 1,06)	0,243
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

Skróty: SoC – terapia standardowa (ang. standard of care); HHF – hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. hospitalization for heart failure); zgon CV – sercowo-naczyniowy (ang. cardiovascular); MACE – poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. major adverse cardiovascular events)

4.1.5. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniach Henry 2012 i Nauck 2011 zestawiono wyniki odnoszące się do poszczególnych ocenianych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa porównywanych terapii. Nie wskazano, czy stosowano testy statystyczne pozwalające na porównanie częstości występowania poszczególnych zdarzeń między interwencjami.

DAPA+MET vs MET+PLC – pacjenci rozpoczynający leczenie

W badaniu Henry 2012 odnotowano jeden zgon: w grupie MET+PLC. Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane (AEs) wystąpiło u 60% pacjentów stosujących DAPA+MET i 57% w grupie MET+PLC. Natomiast 16% pacjentów w grupie DAPA+MET i 15% w grupie MET+PLC doznało AEs związanych z zastosowanym leczeniem. Odpowiednio 2% pacjentów stosujących DAPA+MET i 4% leczonych MET+PLC przerwało udział w badaniu z powodu występujących AEs.

W grupie ocenianej najczęściej raportowanymi AEs były: biegunka (u 7% pacjentów), nudności (5%) i dyslipidemia (4%). Hipoglikemia wystąpiła u 3% pacjentów. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Wyniki analizy bezpieczeństwa: pacjenci rozpoczynający leczenie, DAPA+MET vs MET+PLC [Henry 2012]

Punkt końcowy			n (%)	
			DAPA+MET N=211	MET+PLC N=208
AEs	≥1		126 (59,7)	118 (56,7)
	związane z interwencją		34 (16,1)	32 (15,4)
	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 u ≥5% pacjentów	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**	ogółem	16 (7,6)	9 (4,3)
		u mężczyzn	6 (5,7)	3 (3,1)
		u kobiet	10 (9,5)	6 (5,4)
	zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i pęcherza i powiązane infekcje narządów płciowych^	ogółem	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, 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 zdarzenia były łagodne lub umiarkowane.

^ Zgłoszenia dotyczące zakażeń w obrębie narządów płciowych oparto na wcześniej ustalonej liście objawów, symptomów i innych zdarzeń sugerujących „zakażenie dróg moczowych”. Wszystkie zdarzenia były łagodne lub umiarkowane.

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

DAPA+MET vs SU+MET – pacjenci po niepowodzeniu leczenia metforminą

W najdłuższym okresie obserwacji (tj. 208 tyg., publikacja Del Prato 2015) odnotowano 7 zgonów: 2 w grupie DAPA+MET i 5 w grupie SU+MET.

U 88% pacjentów w grupie DAPA+MET i u 87% w grupie SU+MET stwierdzono co najmniej 1 AEs, natomiast AEs związane z leczeniem raportowano u 31% w obu porównywanych grupach. Udział w badaniu, ze względu na występujące AEs, przerwało 13% pacjentów stosujących DAPA+MET i 11% otrzymujących SU+MET.

Poważne zdarzenia niepożądane (SAEs) związane z leczeniem, w najdłuższym okresie obserwacji, stwierdzono u 2% pacjentów zarówno w grupie badanej i grupie komparatora. Również odsetki pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu z powodu SAEs były jednakowe w obu porównywanych grupach i wyniosły 3%. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Wyniki analizy bezpieczeństwa: pacjenci rozpoczynający leczenie, DAPA+MET vs SU+MET [Nauck 2011: 52 tyg. obs., Nauck 2014: 104 tyg. obs., Del Prato 2015: 208 tyg. obs.]

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

4.2. Niewydolność serca

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

4.2.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.2. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem Analizy Klinicznej Wnioskodawcy była „ocena skuteczności klinicznej, praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Diaflix (dapagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową przewlekłą niewydolnością serca (HF, ang. heart failure)”.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	„Dorośli pacjenci z objawową przewlekłą niewydolnością serca, rozpoczynający leczenie za pomocą dapagliflozyny w skojarzeniu z terapią standardową”.	Inna niż określona w kryteriach włączenia. W przypadku braku odnalezienia badań wczesnego rozpoczęcia farmakoterapii z użyciem dapagliflozyny, włączano badania opisujące skuteczność kliniczną w sytuacji klinicznej możliwie najbardziej zbliżonej wnioskowanej.	Brak uwag.
Interwencja	„Dapagliflozyna dawce 10 mg, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zapisami ChPL.”	Inna niż określona w kryteriach włączenia.	Brak uwag.
Komparatory	„Leczenie standardowe obejmujące ACEi/ARNi/ARB, β -adrenolityk, MRA/diuretyki.”	Inny niż określony w kryteriach włączenia.	Nie uwzględniono możliwości stosowania empagliflozyny – patrz rozdz. 3.3 niniejszej AWA.
Punkty końcowe	▪ Złożony sercowy punkt końcowy definiowany jako pogorszenie niewydolności serca (nieplanowana hospitalizacja lub pilna wizyta wymagająca dożylnego leczenia niewydolności serca) lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. ▪ Zgon związany ze zdarzeniem sercowo-naczyniowym (CV). ▪ Hospitalizacja związana z niewydolnością serca (HHF). ▪ Zgon z jakiegokolwiek przyczyny. ▪ Zmiana punktacji wg kwestionariusza KCCQ. ▪ Test 6-minutowego marszu (6MWT). ▪ Ocena bezpieczeństwa: ▪ Zdarzenia niepożądane (AE). ▪ Zgon.”	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, parametry biochemiczne.	Punkty końcowe zgodne z zastosowanymi do rejestracji leku – adekwatne wykluczenia.
Typ badań	▪ Efektywność kliniczna – badania eksperymentalne z randomizacją i grupą kontrolną. ▪ Opracowania wtórne – przeglądy systematyczne z metaanalizą, analizy zbiorcze i raporty HTA. ▪ Badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki.	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.	Badania dot. efektywności klinicznej ograniczono do badań RCT, co uniemożliwia włączenie do AKL wnioskodawcy badań niższego rzędu wiarygodności w przypadku nieodnalezienia badań RCT. Zasadnym byłoby włączanie badań z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności.
Inne kryteria	Język angielski lub polski. Publikacja dostępna w wersji pełnotekstowej.	Inny niż określony w kryteriach włączenia. Streszczenia/Abstrakty/Publikacje niepełnotekstowe.	Brak uwag

Wykaz skrótów: 6MWT – test 6-minutowego marszu (ang. *6-minute walk test*), ACEi – inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitors*), AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*), ARB – blokery receptora angiotensyny II (ang. *angiotensin receptor blockers*), ARNi – inhibitory receptora angiotensyny i neprylizyny (ang. *angiotensin receptor-neprilysin inhibitor*), ChPL –

Charakterystyka Produktu Leczniczego, CV – sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular*), HHF – hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. *heart failure hospitalization*), HTA – ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*), KCCQ – kwestionariusz oceny jakości życia w niewydolności serca Kansas City (ang. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*), mg – miliogramy, MRA – antagoniści receptora mineralokortykoidowego (ang. *mineralocorticoid receptor antagonists*), n.d. – nie dotyczy

4.2.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca włączył do przeglądu 6 randomizowanych badań, oceniających stosowanie dapagliflozyny (DAPA) w populacji z objawową przewlekłą niewydolnością serca, które łącznie obejmowały pełne spektrum frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF, ang. *left ventricular ejection fraction*):

- DELIVER (Solomon 2022) – randomizowane, podwójnie zaślepiene, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w 353 ośrodkach w 20 krajach, porównujące DAPA dodane do SoC względem PLC dodanego do SoC u pacjentów z HFpEF;
- DAPA-HF (McMurray 2019) – randomizowane, podwójnie zaślepiene, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone w 410 ośrodkach w 20 krajach, z łączną liczbą uczestników wynoszącą 4 744, porównujące skuteczność DAPA vs PLC u pacjentów z HFpEF;
- DETERMINE-Reduced (McMurray 2024) – randomizowane, podwójnie zaślepiene, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone w 76 ośrodkach, porównujące DAPA dodane do SoC względem PLC dodanego do SoC u pacjentów z HFpEF;
- DETERMINE-Preserved (McMurray 2024) – randomizowane, podwójnie zaślepiene, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone w 101 ośrodkach, porównujące DAPA dodane do SoC względem PLC dodanego do SoC u pacjentów z HFpEF;
- PRESERVED (Nassif 2021) – randomizowane, podwójnie zaślepiene, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie kliniczne porównujące DAPA dodane do SoC względem PLC dodanego do SoC u pacjentów z frakcją wyrzutową >45%;
- DEFINE (Nassif 2019) – randomizowane, podwójnie zaślepiene, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie kliniczne przeprowadzone w 26 ośrodków w USA, porównujące DAPA dodane do SoC względem PLC dodanego do SoC u pacjentów z frakcją wyrzutową < 40%.

Wnioskodawca dołączył także metaanalizy oparte na wskazanych badaniach.

W wyniku przeglądu odnaleziono dwa badania obserwacyjne przedstawiające skuteczność wczesnego włączenia do leczenia dapagliflozyny w populacji z postawioną diagnozą przewlekłej niewydolności serca. W ramach badań obserwacyjnych wykonane zostało porównanie wczesnego rozpoczęcia farmakoterapii względem późniejszego rozpoczęcia leczenia za pomocą dapagliflozyny:

- Docherty 2025 – oszacowanie potencjalnego wpływu wczesnego (natychmiast po wykryciu NT-proBNP [N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B, ang. *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*] ≥ 400 pg/ml) wdrożenia terapii SGLT2i (dapagliflozyną/empagliflozyną) oraz terapii skojarzonej SGLT2i+MRA u dorosłych z podejrzeniem de novo niewydolności serca.
- Severino 2025 – porównanie skuteczności wczesnego rozpoczęcia leczenia dapagliflozyną (podczas hospitalizacji) z późniejszym włączeniem terapii (po wypisie ze szpitala) u pacjentów z nowo rozpoznaną (de novo) niewydolnością serca.

Analitycy Agencji przeprowadzili w dniu 11.12.2025 wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Pubmed oraz Cochrane z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanych interwencji i wskazania. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych dodatkowych publikacji.

Charakterystyka badań RCT z AKL Wnioskodawcy została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 15. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
DELIVER Solomon 2022 NCT03619213 Źródło finansowania: AstraZeneca	- Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w 353 ośrodkach w 20 krajach. - typ hipotezy – superiority - okres obserwacji 2,3 roku	<u>Grupa A:</u> Dapagliflozyna stosowana w dawce 10 mg/dobę w skojarzeniu ze standardową opieką. <u>Grupa B:</u> Placebo dopasowane wizualnie, podawane raz na dobę, w skojarzeniu ze standardową opieką.	<u>DAPA N = 3 131</u> <u>PLC N = 3 132</u> <u>Kryteria włączenia:</u> - Wiek ≥ 40 lat. - Udokumentowane rozpoznanie objawowej niewydolności serca (klasa II–IV wg NYHA) w momencie włączenia oraz wywiad typowych objawów lub oznak niewydolności serca utrzymujących się przez ≥ 6 tygodni przed włączeniem do badania, z co najmniej okresową koniecznością stosowania leczenia diuretycznego. - Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $> 40\%$ oraz obecność strukturalnej choroby serca (tj. przerost lewej komory lub powiększenie lewego przedsionka) udokumentowana w najnowszym badaniu echokardiograficznym i/lub rezonansie magnetycznym serca wykonanym w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem. - U pacjentów po przebytych ostrych incydentach sercowych lub zabiegach mogących wpływać na obniżenie LVEF (zgodnie z kryterium wyłączenia nr 6) wymagane jest wykonanie kwalifikującego badania obrazowego serca co najmniej 12 tygodni po danym incydencie lub zabiegu - Stężenie NT-proBNP ≥ 300 pg/ml podczas wizyty 1 u pacjentów bez utrwalonego migotania/trzepotania przedsionków. W przypadku utrwalonego migotania lub trzepotania przedsionków podczas wizyty 1 wymagane stężenie NT-proBNP wynosi ≥ 600 pg/ml. - Pacjenci ambulatoryjni lub hospitalizowani; warunkiem włączenia było zakończenie dożylnego leczenia niewydolności serca (w tym diuretyków) co najmniej 12 godzin przed włączeniem do badania oraz 24 godziny przed randomizacją.	<u>Pierwszorzędowy:</u> Nasilenie niewydolności serca – zdefiniowane jako nieplanowana hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.
DAPA-HF McMurray 2019 NCT03036124 Źródło finansowania: AstraZeneca	- Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone w 410 ośrodkach w 20 krajach, z łączną liczbą uczestników wynoszącą 4744. - Czas obserwacji 18.2 mc-y - Typ hipotezy: superiority	<u>Interwencja:</u> Dapagliflozyna stosowana w dawce 10 mg/dobę <u>Komparator:</u> PLC	<u>DAPA n=2373</u> <u>PLC n=2371</u> <u>Kryteria Włączenia</u> - Podpisanie świadomej zgody na udział w badaniu przed wykonaniem jakichkolwiek procedur. - Wiek ≥ 18 lat w momencie udzielania zgody. - Udokumentowane rozpoznanie objawowej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF) w klasie czynnościowej II–IV wg NYHA, trwającej co najmniej 2 miesiące, przy optymalnym leczeniu farmakologicznym i/lub za pomocą urządzeń wspomagających, zgodnie ze wskazaniami. <u>Uwaga:</u> Pacjenci, u których planowane jest wdrożenie dodatkowej farmakoterapii lub terapii za pomocą urządzeń (np. CRT, ICD), nie mogą zostać włączeni do badania, dopóki leczenie nie zostanie zoptymalizowane i utrzymane w stanie stabilnym przez co najmniej 1 miesiąc. - Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $\leq 40\%$, potwierdzona w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem (echokardiografia, wentrykulografia izotopowa, angiografia kontrastowa lub rezonans magnetyczny serca). - W przypadku kilku pomiarów LVEF, o kwalifikacji decyduje najbardziej aktualny wynik. - Pacjenci po rewaskularyzacji wieńcowej (PCI lub CABG), operacji zastawkowej lub implantacji urządzenia resynchronizującego (CRT) albo innej interwencji chirurgicznej, zabiegowej lub	<u>Pierwszorzędowy:</u> - Czas do pierwszego wystąpienia któregośkolwiek ze zdarzeń składających się na złożony punkt końcowy: - zgon sercowo-naczyniowy, - hospitalizacja z powodu niewydolności serca, - pilna wizyta z powodu niewydolności serca wymagająca dożylnego leczenia.

			farmakologicznej (np. rozpoczęcie leczenia beta-adrenolitykiem), która mogła wpłynąć na poprawę LVEF, muszą mieć wykonany pomiar LVEF co najmniej 3 miesiące po interwencji, aby mogli zostać zakwalifikowani. ▪ Uwaga: U pacjentów z rozpoznaną HFrEF, którzy nie mieli oceny funkcji lewej komory w ciągu ostatnich 12 miesięcy, echokardiografię należało wykonać lokalnie w momencie włączenia do badania. ▪ Stężenie NT-proBNP >600 pg/ml w momencie włączenia (Wizyta 1) lub ≥400 pg/ml, jeśli pacjent był hospitalizowany z powodu niewydolności serca w ciągu poprzednich 12 miesięcy. ▪ U pacjentów z współistniejącym migotaniem przedsionków w czasie wizyty kwalifikacyjnej (Wizyta 1) wymagane było NT-proBNP ≥900 pg/ml, niezależnie od historii hospitalizacji z powodu niewydolności serca. ▪ Pacjenci powinni otrzymywać standardowe leczenie zgodne z aktualnymi lokalnymi wytycznymi dotyczącymi HFrEF, obejmujące farmakoterapię i, w razie wskazań, leczenie za pomocą urządzeń. Zalecane leki powinny być stosowane w dawkach rekomendowanych w wytycznych, o ile nie były przeciwwskazane lub nietolerowane. Leczenie musiało być ustabilizowane przez co najmniej 4 tygodnie przed wizytą kwalifikacyjną (z wyjątkiem diuretyków) i obejmować: inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistę receptora angiotensyny (ARB) lub sakubitryl/walsartan oraz beta-adrenolityk, oraz jeśli uznano to za stosowne – antagonistę receptora mineralokortykoidowego (MRA). <u>Uwaga:</u> Większość pacjentów z niewydolnością serca wymaga leczenia diuretykiem w celu kontroli retencji sodu i wody prowadzącej do przewodnienia. Dawki diuretyków mogły być modyfikowane w zależności od objawów, masy ciała i stanu klinicznego pacjenta, jednak każdy uczestnik powinien otrzymywać leczenie diuretyczne pozwalające na utrzymanie optymalnego statusu objętościowego. ▪ Szacowany współczynnik przesączania łębuszkowego (eGFR) ≥30 ml/min/1,73 m², obliczony wg wzoru CKD-EPI, w momencie kwalifikacji (Wizyta 1).	
DETERMINE-Reduced – McMurray 2024 NCT03877237 Źródło finansowania: AstraZeneca	▪ Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone w 76 ośrodkach ▪ Typ hipotezy – superiority ▪ Czas obserwacji: 16 tygodni	<u>Interwencja:</u> Dapagliflozyna stosowana w dawce 10 mg/dobę + SoC <u>Komparator:</u> Placebo + SoC	<u>DAPA n=156</u> <u>PLC n=157</u> <u>Kryteria włączenia:</u> ▪ Dobrowolna zgoda – podpisanie świadomej zgody na udział w badaniu (w tym na pobranie materiału genetycznego, jeśli dotyczy) przed wykonaniem jakichkolwiek procedur specyficznych dla badania. ▪ Wiek ≥18 lat w dniu udzielania zgody. ▪ Rozpoznanie niewydolności serca – udokumentowana objawowa niewydolność serca (klasa II–IV wg NYHA) w momencie włączenia oraz obecność typowych objawów i/lub cech klinicznych niewydolności serca utrzymujących się ≥8 tygodni przed randomizacją; leczenie optymalne farmakologiczne i/lub za pomocą urządzeń (zgodnie z lokalnymi wytycznymi), z przynajmniej okresowym stosowaniem diuretyku. ▪ Pacjenci, u których planowane jest włączenie lub modyfikacja terapii (farmakologicznej lub urządzeniowej), mogą zostać włączeni dopiero po ustabilizowaniu leczenia przez ≥4 tygodnie.	<u>Pierwszorzędowe:</u> ▪ Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali KCCQ-TSS (Total Symptom Score) w 16. tygodniu, ▪ Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali KCCQ-PLS (Physical Limitation Score) w 16. tygodniu, ▪ Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w dystansie 6-minutowego testu marszowego (6MWD) w 16. tygodniu.

			▪ Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $\leq 40\%$, potwierdzona w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed włączeniem (echokardiografia, wentrykulografia radioizotopowa, angiografia kontrastowa lub rezonans serca). ▪ Jeśli wykonano więcej niż jedno badanie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF), do oceny kwalifikowalności należy wykorzystać wynik z najnowszego pomiaru. Wartość LVEF powinna zostać zgłoszona przez badacza jako pojedyncza liczba; jeśli dostępny jest jedynie zakres wartości obejmujący 40%, konieczne jest wykonanie powtórnej echokardiografii w ramach wizyty przesiewowej. ▪ Pacjenci z rozpoznaną niewydolnością serca, bez aktualnego (≤ 12 miesięcy) oznaczenia funkcji lewej komory, muszą mieć wykonaną lokalną echokardiografię w momencie włączenia (Wizyta 1). ▪ U pacjentów, u których w wywiadzie wystąpiły ostre incydenty sercowe lub którzy przeszli zabiegi kardiochirurgiczne bądź przezskórne – takie jak przezskórna interwencja wieńcowa (PCI), pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG), naprawa lub wymiana zastawki, implantacja urządzenia do resynchronizacji serca (CRT) bądź inne interwencje chirurgiczne, zabiegowe lub farmakologiczne (np. rozpoczęcie leczenia β-blokerem), które mogą wpłynąć na frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF) – kwalifikujące badanie obrazowe serca należy wykonać nie wcześniej niż po upływie 12 tygodni od takiego zdarzenia lub interwencji. ▪ NT-proBNP ≥ 400 pg/ml (lub ≥ 300 pg/ml, jeśli hospitalizacja z powodu HF w ostatnich 12 mies.); u pacjentów z migotaniem przedsionków – NT-proBNP ≥ 800 pg/ml. ▪ Optymalne leczenie HFrEF zgodne z lokalnymi wytycznymi, stabilne ≥ 4 tygodnie przed wizytą włączeniową (z wyjątkiem diuretyków): ▪ inhibitor ACE, ARB lub ARNI, β-bloker, antagonist receptoru mineralokortykoidowego (jeśli uznany za wskazany). ▪ Dawkowanie diuretyków mogło być modyfikowane indywidualnie, jednak stan objętościowy pacjenta musiał być optymalny i stabilny przez ≥ 2 tygodnie przed randomizacją. ▪ Wydolność wysiłkowa – dystans w 6-minutowym teście marszowym (6MWD) w zakresie ≥ 100 m i ≤ 425 m na wizytach włączeniowych i przed randomizacją (A i B). ▪ Wyniki musiały być zgodne w granicach $\pm 15\%$ między wizytami. ▪ Jeśli warunek nie został spełniony lub dystans znajdował się poza zakresem, pacjent był wykluczany i nie mógł być ponownie zakwalifikowany.	
DETERMINE- Preserved – McMurray 2024 NCT03877224 Źródło finansowania: Astra Zeneca	▪ Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone w 101 ośrodków zlokalizowanych na całym świecie. ▪ Typ hipotezy – superiority	<u>Interwencja:</u> Dapagliflozyna stosowana w dawce 10 mg/dobę + SoC <u>Komparator:</u> Placebo + SoC	<u>DAPA n=253</u> <u>PLC n=251</u> <u>Kryteria włączenia:</u> ▪ Wiek ≥ 40 lat w dniu wyrażenia zgody. ▪ Udokumentowana diagnoza objawowej niewydolności serca (NYHA klasa II–IV) z wywiadem typowych objawów i oznak trwających >8 tygodni przed włączeniem; leczenie farmakologiczne i/lub urządzeniowe zoptymalizowane i stabilne ≥ 4 tygodnie; wymagane co najmniej okresowe stosowanie diuretyku. ▪ Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $>40\%$ oraz cechy strukturalnej choroby serca (np. przerost lewej komory lub powiększenie lewego	<u>Pierwszorzędowe:</u> ▪ Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Total Symptom Score (KCCQ-TSS) w 16. tygodniu. ▪ Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Physical Limitation

	▪ Czas obserwacji: 16 tygodni		przedsionka) potwierdzone w ostatnich 12 miesiącach (echo lub MRI). ▪ W przypadku kilku pomiarów LVEF — kwalifikujący jest najbardziej aktualny wynik. ▪ Jeśli LVEF podano w zakresie obejmującym wartość 40%, należy powtórzyć badanie echokardiograficzne w trakcie screeningu. ▪ Pacjenci bez oceny funkcji lewej komory w ciągu ostatnich 12 miesięcy muszą mieć wykonane echo przy włączeniu (Wizyta 1). ▪ U pacjentów po ostrych incydentach sercowych (np. PCI, CABG, implantacja CRT, wymiana zastawki, inicjacja β-blokerów) kwalifikujące badanie obrazowe musi być wykonane ≥ 12 tygodni po zdarzeniu/interwencji. ▪ NT-proBNP ≥ 250 pg/mL ($\geq 29,51$ pmol/L) u pacjentów bez migotania/trzepotania przedsionków; jeśli AF/AFL obecne w EKG przy wizycie 1 – NT-proBNP ≥ 500 pg/mL ($\geq 59,08$ pmol/L). ▪ Optymalne leczenie zgodne z wytycznymi dla HFpEF, stabilne ≥ 4 tygodnie przed wizytą 1 (z wyjątkiem diuretyków, których dawkę można modyfikować wg stanu klinicznego). Diuretyki powinny zapewniać optymalny stan ewolemii przez co najmniej 2 tygodnie przed screeniem. ▪ Dystans w 6-minutowym teście marszowym (6MWD) między 100 a 425 m zarówno przy wizycie wstępnej, jak i podczas randomizacji (wizyty 2a i 2b). ▪ Wynik testu z wizyty 1 musi mieścić się w granicach $\pm 15\%$ w porównaniu z wynikiem z wizyty 2a; w przeciwnym razie test powtarzano (2b). ▪ Brak spełnienia kryterium $\pm 15\%$ skutkował wykluczeniem z badania (bez możliwości ponownego screeningu).	Score (KCCQ-PLS) w 16. tygodniu. ▪ Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w 6-minutowym teście marszowym (6MWD) w 16. tygodniu.
PRESERVED Nassif 2021 NCT03030235 Źródło finansowania: Astra Zeneca	▪ Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie kliniczne ▪ Przeprowadzone w 26 ośrodków US ▪ Okres badania: od 01.03.2017 do 13.08.2021 ▪ Czas obserwacji: 12 tygodni ▪ Typ hipotezy - superiority	<u>Interwencja:</u> Dapagliflozyna stosowana w dawce 10 mg/dobę + SoC <u>Komparator:</u> Placebo + SoC	<u>DAPA n=162</u> <u>PLC n=162</u> <u>Kryteria włączenia:</u> ▪ Wiek ≥ 18 i < 120 lat w momencie wizyty kwalifikacyjnej. ▪ Objawy duszności (klasa II–IV wg NYHA) bez dowodów na poza sercową lub niedokrwinną przyczynę duszności. ▪ Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $\geq 45\%$, potwierdzona w badaniu obrazowym wykonanym w ciągu 24 miesięcy przed włączeniem, bez zmian w stanie klinicznym sugerujących pogorszenie funkcji skurczowej. ▪ Podwyższone stężenie NT-proBNP (≥ 225 pg/ml) lub BNP (≥ 75 pg/ml). ▪ Stabilna terapia farmakologiczna niewydolności serca przez co najmniej 15 dni, zdefiniowana jako: ▪ Brak włączenia ani odstawienia inhibitorów ACE, blokerów receptora angiotensyny (ARB), walsartanu/sakubitrylu, beta-adrenolityków, blokerów kanału wapniowego (CCB) lub antagonistów aldosteronu. ▪ Brak istotnych zmian dawek ($\geq 100\%$ wzrost lub spadek względem dawki wyjściowej) wymienionych powyżej leków. ▪ Leczenie diuretykiem przez ≥ 15 dni przed wizytą kwalifikacyjną i stabilna dawka diuretyku przez co najmniej 7 dni. ▪ Spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów: ▪ Hospitalizacja z powodu zdekompensowanej niewydolności serca w ciągu ostatnich 12 miesięcy.	<u>Pierwszorzędowy:</u> ▪ Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w stanie zdrowia związanym z niewydolnością serca, oceniana na podstawie łącznego wyniku klinicznego kwestionariusza Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-CSS) po 12 tygodniach.

			▪ Leczenie dożylne z powodu niewydolności serca lub hemofiltracja w ciągu ostatnich 12 miesięcy. ▪ Średnie ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych ≥ 15 mmHg lub końcowo-rozkurczowe ciśnienie w lewej komorze (LVEDP) ≥ 25 mmHg, udokumentowane w spoczynku podczas cewnikowania serca. ▪ Strukturalna choroba serca potwierdzona w badaniu echokardiograficznym wykonanym w ciągu 24 miesięcy przed włączeniem:	
DEFINE Nassif 2019 NCT02653482 Źródło finansowania: wsparcie AstraZeneca; badanie inicjowane i prowadzone przez ośrodek akademicki (Saint Luke's Mid America Heart Institute) z niezależnym DSMB	▪ Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie kliniczne ▪ Przeprowadzone w 26 ośrodków w USA. ▪ Typ hipotezy – superiority ▪ Okres badania: od 03.03.2016 do 28.06.2019 ▪ Czas obserwacji: 12 tygodni leczenia + 1 tydzień do wizyty końcowej (główne oceny w 6. i 12. tygodniu)	<u>Interwencja:</u> Dapagliflozyna stosowana w dawce 10 mg/dobę + Soc <u>Komparator:</u> Placebo + SoC	<u>DAPA n=131</u> <u>PLC n=132</u> <u>Kryteria włączenia:</u> ▪ Diagnoza niewydolności serca w klasie II lub III według NYHA, z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) $\leq 40\%$, wynikającą z etiologii niedokrwiennej lub innej, oraz z obniżoną czynnością skurczową utrzymującą się przez co najmniej 16 tygodni przed włączeniem do badania. ▪ Brak zmian w leczeniu diuretycznym przez co najmniej 1 tydzień przed włączeniem do badania. ▪ Stężenie peptydu natriuretycznego typu B (BNP) ≥ 100 pg/ml i/lub N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) ≥ 400 pg/ml w momencie włączenia. ▪ Wiek > 19 lat.	<u>Pierwszorzędowy:</u> ▪ Różnica w średnich wartościach N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) pomiędzy 6. a 12. tygodniem obserwacji (średnia z dwóch pomiarów). ▪ Odsetek pacjentów, u których po 12 tygodniach wystąpiła poprawa w co najmniej jednym z poniższych parametrów: ▪ wzrost wyniku jakości życia specyficznego dla niewydolności serca o ≥ 5 punktów, ocenianego za pomocą kwestionariusza Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary Score (KCCQ-OS), lub ▪ spadek stężenia NT-proBNP o $\geq 20\%$ w stosunku do wartości wyjściowej.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 4.1. i 12.4. w AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 4.1. AKL wnioskodawcy.

4.2.2.2. Ocena jakości badań

Wyszukiwanie dowodów naukowych zostało przeprowadzone zgodnie z wytycznymi HTA. Przedstawiona przez Wnioskodawcę strategia wyszukiwania nie zawiera krytycznych błędów, a jej konstrukcja oraz rzetelność przeprowadzenia były wystarczające do właściwej selekcji dowodów naukowych.

Wyszukiwanie weryfikacyjne Agencji potwierdziło ww. wnioski.

Ocena jakości badań pierwotnych i wtórnych

Ocena wiarygodności badań RCT uwzględnionych w głównym przeglądzie systematycznym została przeprowadzona zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook oraz w Wytycznych AOTMiT (2016), z wykorzystaniem narzędzia RoB2 (Risk of Bias 2 tool). Badania RWE oceniono przy użyciu skali NOS (Newcastle-Ottawa Scale) dla badań kohortowych, natomiast przeglądy systematyczne z metaanalizą – za pomocą narzędzia AMSTAR-2 (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2). Szczegółowy opis zastosowanych narzędzi znajduje się w rozdziale 12.2 AKL Wnioskodawcy.

Wszystkie zidentyfikowane badania randomizowane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego. Nie stwierdzono żadnych zastrzeżeń, które

mogłyby obniżyć ocenę jakości metodologicznej tych badań. Graficzne przedstawienie oceny ryzyka błędu systematycznego wg kwestionariusza RoB2 znajduje się na Rysunku 2, a szczegółowy opis oceny jakości poszczególnych badań w rozdziale 12.3.1 AKL Wnioskodawcy.

W ramach przeglądów systematycznych odnaleziono dwa badania wtórne, ich jakość oceniono:

- Addo 2024 – jako krytycznie niską, ze względu na brak informacji o ustaleniu metodyki przed rozpoczęciem przeglądu, brak listy wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem oraz brak oceny wpływu ryzyka błędu włączonych badań na interpretację wyników;
- Soleimani 2024 – jako niską, z uwagi na brak listy wykluczonych badań wraz z przyczynami ich wykluczenia.

Wnioskodawca deklaruje ocenę ryzyka błędu na podstawie Cochrane Handbook i Wytycznych AOTMiT 2016 z użyciem RoB2, a dla RWE – NOS, oraz dla przeglądów systematycznych – AMSTAR-2 (odwołania do rozdziałów 12.2 i 12.3.x). Jednak w załączonym materiale nie przedstawiono spójnej, opisowej syntezy jakościowej (np. zgodnej z PRISMA lub EUnetHTA), która porządkuje pytanie kliniczne, kryteria włączenia/wyłączenia, źródła heterogeniczności, hierarchię dowodów oraz uzasadnia decyzje o łączeniu wyników. Brakuje jawnego opisu procesu selekcji dowodów i przyczyn wykluczeń (pojawia się jedynie wzmianka, że niektóre badania „odrzucono na etapie...”, bez metodycznego uzasadnienia).

Szczegółowy opis oceny jakości obu badań znajduje się w rozdziale 12.3.2. AKL Wnioskodawcy

Dwa odnalezione badania obserwacyjne uzyskały ocenę 8 punktów w 9-punktowej skali NOS. Jedynym zastrzeżeniem był brak opisu procesu oceny punktów końcowych, co rodzi wątpliwości co do obiektywności tej oceny. Opis oceny jakości tych badań znajduje się w rozdziałach 12.3.3–12.3.4. AKL Wnioskodawcy.

Analitycy Agencji zgadzają się z oceną badań przeprowadzoną przez wnioskodawcę, jednakże należy podkreślić, że opisywane badania odnoszą się do sytuacji klinicznej innej niż wnioskowana, tj. wczesnego włączenia DAPA jako uzupełnienia standardowej terapii. Porównania DAPA w monoterapii do PLC lub SoC dowodzą jej skuteczności, ale nie pozwalają na bezpośrednią ocenę zgodną z wnioskowanym rozszerzeniem wskazania.

Wnioskodawca nie dostarczył analizy porównującej skuteczność w odniesieniu do dodatkowego komparatora wskazanego przez analityków Agencji, tj. empagliflozyny.

4.2.2.3. Ocena syntezy wyników

Należy zaznaczyć, że uwzględnione przez Wnioskodawcę badania RCT odnoszą się do sytuacji klinicznej innej niż objęta wnioskiem. Nie ulega wątpliwości, że dowodzą one skuteczności DAPA jako samodzielnej terapii lub jako uzupełnienia SoC. Nie odnoszą się jednak do poruszonej we wniosku sytuacji klinicznej, tj. wczesnego dołączenia DAPA do SoC obowiązującego w Polsce. Wyniki badań nie pozwalają na ocenę omawianego Wniosku.

Badania obserwacyjne posiadają istotne ograniczenia wskazane przez Wnioskodawcę:

- Dla badania Docherty 2025 wskazano, że „wyniki dotyczące skuteczności wczesnego wdrożenia SGLT2i i/lub MRA nie opierały się na rzeczywistych danych klinicznych dotyczących stosowania tych leków u pacjentów, lecz na modelowaniu matematycznym. Modelowanie efektu terapii skojarzonej (SGLT2i + MRA) oparto na założeniu addytywności i niezależności działania obu klas leków (tzw. metoda putative placebo). Uwzględniono dane z metaanaliz obejmujących całe klasy leków, zamiast w przypadku SGLT2i – wyłącznie dapagliflozyny, co stanowi ograniczenie wnioskowania o skuteczności wczesnego wdrożenia dapagliflozyny w przedmiotowej populacji. Współczynniki ryzyka (HR) wykorzystane w modelu pochodziły z meta-analizy obejmującej wyniki czterech dużych randomizowanych badań klinicznych — dwóch z dapagliflozyną (DAPA-HF, DELIVER) oraz dwóch z empagliflozyną (EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved). Wyniki tej meta-analizy stanowiły podstawę do oszacowania efektu terapeutycznego całej klasy SGLT2i, przy założeniu jednorodności działania tych leków niezależnie od substancji czynnej”.
- Wnioskodawca wskazuje, że wyniki jednoośrodkowego, obserwacyjnego badania Severino 2025, wykazują niską moc statystyczną, m.in. ze względu na niewielką liczebność grupy.

4.2.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.4. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność wczesnego rozpoczęcia stosowania DAPA w skojarzeniu z terapią standardową

W wyniku podsumowania badań opisanych szczegółowo w rozdziale 7. AKL Wnioskodawcy, oceniono, że wczesne wdrożenie dapagliflozyny u pacjentów z podejrzeniem lub nowo rozpoznaną niewydolnością serca może przynieść istotne korzyści kliniczne.

W badaniu Docherty 2025, opartym na modelowaniu statystycznym wykorzystującym rzeczywiste częstości zdarzeń i współczynniki ryzyka z badań klinicznych, oszacowano, że rozpoczęcie terapii SGLT2 i (dapagliflozyną/empagliflozyną) i/lub MRA już w momencie stwierdzenia podwyższonego NT-proBNP (≥ 400 pg/ml) mogłoby znacząco zmniejszyć liczbę hospitalizacji z powodu HF oraz zgonów z jakiegokolwiek przyczyny. Wyniki te mają charakter symulacyjny i nie odzwierciedlają rzeczywistego leczenia pacjentów, dlatego należy je interpretować z ostrożnością.

W badaniu Severino 2025, obejmującym pacjentów hospitalizowanych z powodu niewydolności serca, wcześniejsze rozpoczęcie leczenia dapagliflozyną (w trakcie hospitalizacji) wiązało się z mniejszym ryzykiem zgonu sercowo-naczyniowego lub ponownej hospitalizacji z powodu HF w porównaniu z późniejszym wdrożeniem terapii. Wyniki zostały podsumowane w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wartości współczynników hazardu dla efektów leczenia za pomocą SGLT2i, MRA oraz SGLT2i+MRA użyte w modelowaniu

	Współczynnik ryzyka [HR] (95%CI)		
	SGLT2i	MRA	SGLT2i +MRA
Czas do pierwszej HHF	0,72 (0,67; 0,78)	0,74 (0,69; 0,80)	0,53 (0,48; 0,59)
Czas do zgonu z dowolnej przyczyny	0,92 (0,86; 0,99)	0,85 (0,78; 0,92)	0,78 (0,70; 0,87)
Czas do pierwszej HHF lub zgonu z dowolnej przyczyny	0,77 (0,72; 0,82)	0,77 (0,72; 0,83)	0,59 (0,54; 0,65)
Źródło	Vaduganathan 2022	Jhund 2024	modelowanie*

*Zakładając niezależność i addytywność efektów SGLT2i i MRA, łączny efekt terapii skojarzonej oszacowano metodą *putative placebo* – poprzez przemnożenie HR obu terapii aktywnych względem placebo, a 95% CI obliczono jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych logarytmów HR.

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), HHF – hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. *heart failure hospitalization*), HR – iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*), MRA – antagoniści receptora mineralokortykoidowego (ang. *mineralocorticoid receptor antagonists*), SGLT2i – inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (ang. *sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors*)

W dalszej analizie Wnioskodawca podaje wyliczenia efektu wczesnego wdrożenia do schematu terapeutycznego SGLT2i oraz SGLT2i + MRA, których wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

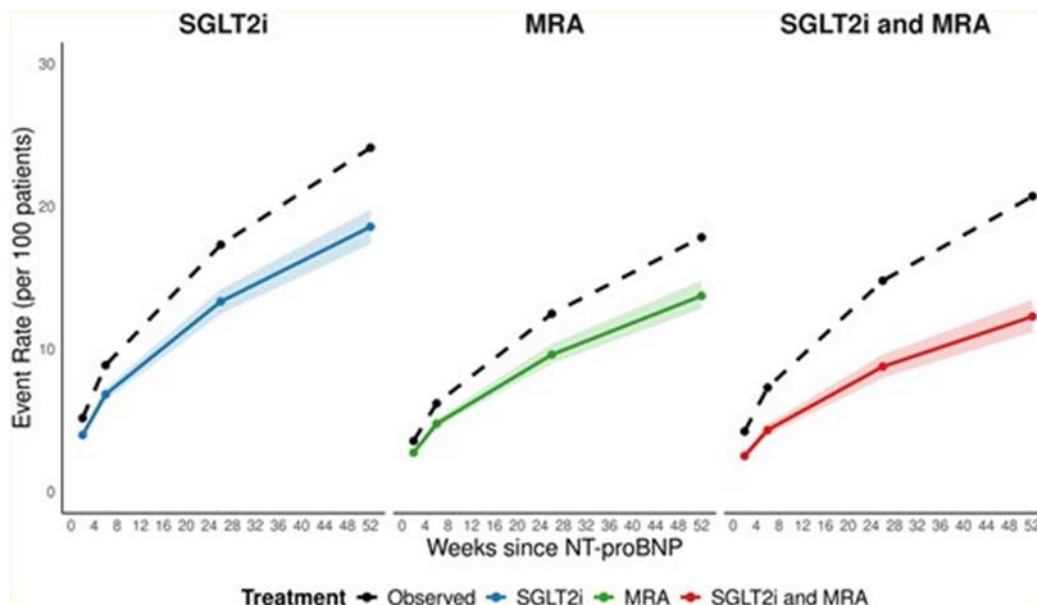
Tabela 17. Szacowany efekt wczesnego włączenia SGLT2i lub SGLT2i oraz MRA w momencie wykrycia podwyższonego stężenia NT-proBNP

	2 tygodnie				6 tygodni				12 miesięcy			
	Obserwowa- na częstość zdarzeń*	Czę- stość zdarzeń po zastoso- waniu leczenia *	Liczba zdarzeń, którym zapobieg- nięto** (95%CI)	NNT† (95%CI)	Obserwo- wana częstość zdarzeń*	Częstość zdarzeń po zastosowaniu leczenia*	Liczba zdarzeń, którym zapobieg- nięto** (95%CI)	NNT† (95%CI)	Obserwo- wana częstość zdarzeń*	Częstość zdarzeń po zastoso- waniu leczenia*	Liczba zdarzeń, którym zapobieg- nięto** (95%CI)	NNT† (95%CI)
Wskazanie do stosowania SGLT2i (n= 24 606)												
HHF	4,5	3,2	12 (9; 14)	80 (68; 102)	7,1	5,1	20 (15; 23)	51 (43; 64)	16,7	12,0	46 (36; 55)	22 (19; 28)
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	0,8	0,7	<1	1620 (926; 12 954)	2,5	2,3	2 (0; 3)	497 (284; 9373)	21,2	19,5	17 (2; 29)	59 (34; 472)
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny LUB HHF	5,2	4,0	11 (9; 14)	85 (70; 108)	8,9	6,8	20 (16; 24)	50 (41; 63)	24,1	18,6	55 (43; 67)	19 (15; 24)
Wskazanie do stosowania SGLT2i oraz MRA (n= 6 372)												
HHF	3,9	2,1	18 (15; 20)	56 (50; 64)	6,2	3,3	29 (25; 32)	35 (32; 40)	15,6	8,3	72 (63; 81)	14 (13; 16)
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	0,4	0,3	<1	1085 (789; 1820)	1,6	1,3	3 (2; 4)	282 (205; 472)	16,0	12,5	34 (20; 47)	29 (21; 49)
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny LUB HHF	4,2	2,5	17 (14; 19)	59 (52; 68)	7,3	4,3	29 (25; 33)	34 (30; 40)	20,7	12,3	84 (72; 95)	12 (11; 14)

*Na 100 pacjentów., ** Na 1000 pacjentów.

† Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu zdarzeniu

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), HHF – hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. *heart failure hospitalization*), MRA – antagoniści receptora mineralokortykoidowego (ang. *mineralocorticoid receptor antagonists*), NNT – liczba pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu zdarzeniu ang. *number needed to treat*). SGLT2i – inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (ang. *sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors*)



Rycina 2. Oszacowane częstości zdarzeń obrazujące wpływ wczesnego włączenia terapii za pomocą SGLT2i, MRA lub SGLT2i oraz MRA u pacjentów z podejrzeniem niewydolności serca*

*Przedstawiono częstość występowania złożonego punktu końcowego, obejmującego czas do pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, wyrażoną jako liczbę zdarzeń na 100 pacjentów w danym okresie obserwacji (2 tygodnie, 6 tygodni, 6 miesięcy i 12 miesięcy od pomiaru NT-proBNP), u pacjentów z istniejącym, poza sercowym wskazaniem do leczenia inhibitorem SGLT2 lub inhibitorem SGLT2 oraz antagonistą receptora mineralokortykoidowego (MRA). Zacięniowane obszary przedstawiają 95% przedziały ufności, a przerywana linia – wartości obserwowane. Szacunki dla leczenia SGLT2i w monoterapii oparto na współczynnikach hazardu $HR = 0,77$ (95%CI: 0,72; 0,82); MRA w monoterapii $HR = 0,77$; (95%CI: 0,72; 0,83). Wpływ terapii skojarzonej oszacowano na podstawie $HR = 0,59$ (95%CI: 0,54; 0,65).

Szacowanie efektu wczesnego wdrożenia terapii modyfikującej przebieg choroby:

W populacji ogólnej z NT-proBNP ≥ 400 pg/ml zastosowanie SGLT2i w monoterapii pozwalałoby uniknąć (na 1 000 pacjentów w ciągu 12 miesięcy):

- 46 (95% CI: 36; 55) hospitalizacji HF, (co odpowiada NNT=22 (95% CI: 19; 28);
- 17 (95% CI: 2; 29) zgonów z dowolnej przyczyny, (co odpowiada NNT=59 (95% CI: 34; 472);
- 55 (95% CI: 43; 67) hospitalizacji HF lub zgonów z dowolnej przyczyny, (co odpowiada NNT=19 (95% CI: 15; 24);

W populacji ogólnej z NT-proBNP ≥ 400 pg/ml zastosowanie terapii skojarzonej SGLT2i oraz MRA pozwalałoby uniknąć (na 1000 pacjentów w ciągu 12 miesięcy.):

- 72 (95% CI: 63; 81) hospitalizacji HF, (co odpowiada NNT=14 (95% CI: 13; 16);
- 34 (95% CI: 20; 47) zgonów z dowolnej przyczyny, (co odpowiada NNT=29 (95% CI: 21; 49);
- 84 (95% CI: 72; 95) hospitalizacji HF lub zgonów z dowolnej przyczyny, (co odpowiada NNT=12 (95% CI: 11; 14);

Severino 2025

Publikacja Severino 2025 stanowi prospektywne, obserwacyjne, jednośrodkowe badanie, którego celem była ocena wpływu czasu rozpoczęcia terapii dapagliflozyną na częstość występowania niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z niewydolnością serca o etiologii niedokrwiennej (IHD, ang. ischemic heart disease), w tym u chorych ze zdiagnozowaną de novo HF oraz z ostrym zespołem wieńcowym (ACS, ang. acute coronary syndrome).

Do badania włączono 222 pacjentów (w tym 126 ze zdiagnozowaną de novo HF) hospitalizowanych z powodu HF o podłożu niedokrwiennym, czas obserwacji wynosił 6 miesięcy. Chorych podzielono na dwie grupy w zależności od momentu rozpoczęcia leczenia dapagliflozyną: (i) włączenie terapii w trakcie hospitalizacji, (ii) włączenie terapii po wypisie ze szpitala. Mediana wieku badanej subpopulacji wynosiła 71 lat ($SD \pm 17$), średnia frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) — 35% ($SD \pm 15$), większość populacji stanowili mężczyźni — 92 osoby (73%).

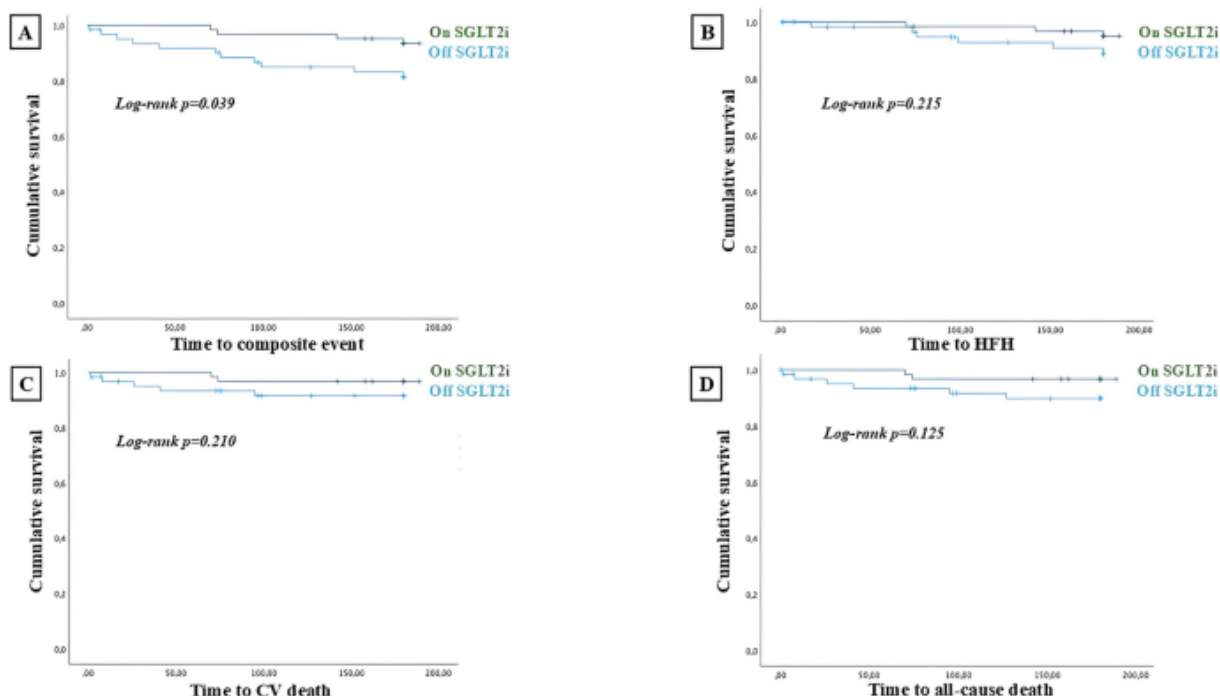
Tabela 18. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń u pacjentów ze zdiagnozowaną de novo niewydolnością serca

Punkt końcowy	Diagnoza HF de novo (n=126)	Wczesne włączenie dapagliflozyny* (n=62)	Opóźnione włączenie dapagliflozyny** (n=64)	Wartość p
Zgon sercowo-naczyniowy / hospitalizacja z powodu HF, n (%)	15 (11,9%)	4 (6,4%)	11 (17,2%)	0,05
Zgon sercowo-naczyniowy, n (%)	7 (5,5%)	2 (3,2%)	5 (7,8%)	0,439
Hospitalizacja z powodu HF, n (%)	9 (7,1%)	3 (4,8%)	6 (9,3%)	0,491
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, n (%)	8 (6,3%)	2 (3,2%)	6 (9,3%)	0,274

*Rozpoczęcie leczenia dapagliflozyną podczas hospitalizacji. ** Rozpoczęcie leczenia dapagliflozyną po wypisie ze szpitala.

Skróty: HF – niewydolność serca (ang. *heart failure*), p – poziom istotności statystycznej (ang. *p-value*).

Rysunek poniżej przedstawia analizę przeżycia metodą Kaplana–Meiera dla pacjentów tej samej grupy pacjentów, ilustrując różnice w czasie do wystąpienia poszczególnych punktów końcowych. Porównania między grupami wykonano za pomocą testu log-rank.



Rycina 3. Analiza przeżycia dotycząca (A) złożonego punktu końcowego obejmującego zgon sercowo-naczyniowy i hospitalizację z powodu HF, (B) hospitalizacji z powodu HF, (C) zgonu sercowo-naczyniowego, (D) zgonu z jakiegokolwiek przyczyny u pacjentów z de novo HF o etiologii niedokrwiennej [Severino 2025].

*Czas do wystąpienia zdarzenia wyrażono w dniach.

**Oznaczenie „on SGLT2i” odnosi się do pacjentów, u których leczenie dapagliflozyną rozpoczęto w trakcie hospitalizacji, natomiast „off SGLT2i” – do pacjentów, u których nie wdrożono terapii podczas pobytu w szpitalu.

Wnioskodawca jako podsumowanie podaje, że wyniki te wspierają zasadność wczesnego rozpoczęcia terapii dapagliflozyną, zwłaszcza w populacji pacjentów z wysokim NT-proBNP lub nowo rozpoznaną niewydolnością serca,

4.2.5. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wnioskodawca odnosi się w analizach do oceny bezpieczeństwa przygotowanej na podstawie badań odnoszących się do populacji, w której lek jest obecnie stosowany. Szczegółowo opisane zostały w punkcie 5.9 AKL Wnioskodawcy.

Brak jest szczegółowej analizy dla wnioskowanej populacji, tj. wczesnego włączenia dapagliflozyny.

Rozdział 8. AKL Wnioskodawcy odnoszący się do dodatkowej oceny bezpieczeństwa, odnosi się do stosowania leku u pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą, co nie jest zgodne z wnioskowanym wskazaniem

4.3. Przewlekła choroba nerek

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

4.3.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.3.2. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była „ocena skuteczności klinicznej, praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Diaflix (dapagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek”.

Analiza efektywności klinicznej została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego. W przeglądzie uwzględniono kryteria włączenia i wykluczenia badań, strategię wyszukiwania dowodów naukowych, przeszukanie źródeł informacji medycznej, odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych, selekcję publikacji w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia do analizy, syntezę danych z badania włączonego do analizy poprzez analizę istotności statystycznej wyników badania oraz porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

W tabeli poniżej przedstawiono predefiniowane kryteria włączenia i wyłączenia badań zdefiniowanych wg schematu PICOS, w celu odnalezienia badań najlepiej dopasowanych do ocenianego problemu decyzyjnego. Ocenie poddano prace opublikowane w języku polskim i angielskim. Kryteria selekcji badań wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy przedstawiono w rozdz. 3.3., tab. 3. AKL wnioskodawcy.

Tabela 19. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	„Dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek (PChN): - UACR <30 mg/g (ekstrapolacja na populację: eGFR $\geq$20 ml/min/1,73 m² do <45 ml/min/1,73 m² bez stwierdzonej albuminurii i białkomoczu); lub - eGFR $\geq$60 ml/min/1,73 m² do <90 ml/min/1,73 m² (ekstrapolacja na populację z jednoczesnym potwierdzeniem albuminurii i/lub białkomoczu); oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii”.	„Inna niż określona w kryteriach włączenia”.	Należy wskazać, iż formalnie populacja zdefiniowana przez wnioskodawcę jest węższa od populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym. W ramach przeglądu wnioskodawcy pominięto subpopulację dorosłych pacjentów z PChN z eGFR w zakresie 45-59 ml/min/1,73 m ² oraz $\geq$ 60 ml/min/1,73 m ² do < 90 ml/min/1,73 m ² bez stwierdzonej albuminurii i białkomoczu.
Interwencja	„Dapagliflozyna w dawce 10 mg, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zapisami ChPL”.	„Inna niż określona w kryteriach włączenia”.	Brak.
Komparatory	„Empagliflozyna lub placebo (w celu przeprowadzenia porównania pośredniego)”.	„Inny niż określony w kryteriach włączenia”.	Szczegóły dotyczące wyboru komparatora przedstawiono w rozdz. 3.3. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Punkty końcowe	„Ocena skuteczności: - Złożony punkt końcowy definiowano jako czas do wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych: - podtrzymany $\geq$50% spadek eGFR w stosunku do danych wejściowych; - schyłkowa niewydolność nerek (utrzymana wartość eGFR <15 ml/min/1,73m² lub przewlekła	„Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki lub farmakodynamiki”.	W opinii analityków Agencji należało także uwzględnić punkty końcowe: - dla porównania DAPA vs PLC: związane ze schyłkową niewydolnością nerek, zgonami, hospitalizacją oraz bezpieczeństwem; - dla porównania EMPA vs PLC: związane ze schyłkową

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	dializoterapia lub przeszczepienie nerki); - o zgon spowodowany chorobą/zdarzeniem sercowo-naczyniowym; - o zgon z przyczyn nerkowych; • podtrzymany $\geq 50\%$ spadek eGFR w stosunku do danych wejściowych; • stwierdzenie schyłkowej niewydolności nerek; • zgon z przyczyn nerkowych; • zgon spowodowany chorobą/zdarzeniem sercowo-naczyniowym; • hospitalizacja związana z niewydolnością serca; • czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Ocena bezpieczeństwa”.		niewydolnością nerek, zgonami oraz bezpieczeństwem; • dla przeprowadzonego porównania pośredniego DAPA vs EMPA: związane ze schyłkową niewydolnością nerek oraz bezpieczeństwem.
Typ badań	„Efektywność kliniczna – badania eksperymentalne z randomizacją i grupą kontrolną. Badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – badania obserwacyjne z grupą kontrolną”.	„Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe, analizy zbiorcze, badania jednoramienne”.	Dla badań oceniających efektywność kliniczną stosowniejsze było by włączenie badań z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności. Powyższe postępowanie pozwoliłoby na niewykluczenie potencjalnych badań bezpośrednio porównujących DAPA z EMPA.
Inne kryteria	„Język angielski lub polski. Publikacje dostępne w pełnym tekście”.	„Streszczenia/Abstrakty/Publikacje niepełno tekstowe. Inne niż określone w kryteriach włączenia”.	Brak.
Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek (PChN): • UACR < 30 mg/g (ekstrapolacja na populację: eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m² bez stwierdzonej albuminurii i białkomoczu); lub • eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² (ekstrapolacja na populację z jednoczesnym potwierdzeniem albuminurii i/lub białkomoczu); oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.	Inna niż określona w kryteriach włączenia.	Należy wskazać, iż formalnie populacja zdefiniowana przez wnioskodawcę jest węższa od populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym. W ramach przeglądu wnioskodawcy pominięto subpopulację dorosłych pacjentów z PChN z eGFR w zakresie 45-59 ml/min/1,73 m² oraz ≥ 60 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² bez stwierdzonej albuminurii i białkomoczu.
Interwencja	Dapagliflozyna w dawce 10 mg, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zapisami ChPL.	Inna niż określona w kryteriach włączenia.	Brak.
Komparatory	Empagliflozyna lub placebo (w celu przeprowadzenia porównania pośredniego).	Inny niż określony w kryteriach włączenia.	Szczegóły dotyczące wyboru komparatora przedstawiono w rozdz. 3.3. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Punkty końcowe	Ocena skuteczności: • Złożony punkt końcowy definiowano jako czas do wystąpienia któregokolwiek z wymienionych:	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki lub farmakodynamiki.	W opinii analityków Agencji należało także uwzględnić punkty końcowe: • dla porównania DAPA vs PLC (związane ze schyłkową

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	- podtrzymany $\geq 50\%$ spadek eGFR w stosunku do danych wejściowych; - schyłkowa niewydolność nerek (utrzymana wartość eGFR < 15 ml/min/1,73m² lub przewlekła dializoterapia lub przeszczepienie nerki); - zgon spowodowany chorobą/zdarzeniem sercowo-naczyniowym; - zgon z przyczyn nerkowych; - podtrzymany $\geq 50\%$ spadek eGFR w stosunku do danych wejściowych; - stwierdzenie schyłkowej niewydolności nerek; - zgon z przyczyn nerkowych; - zgon spowodowany chorobą/zdarzeniem sercowo-naczyniowym; - hospitalizacja związana z niewydolnością serca; - czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Ocena bezpieczeństwa.		niewydolnością nerek, zgonami, hospitalizacją oraz bezpieczeństwem), - dla porównania EMPA vs PLC (związane ze schyłkową niewydolnością nerek, zgonami oraz bezpieczeństwem) - dla przeprowadzonego porównania pośredniego DAPA vs EMPA (związane ze schyłkową niewydolnością nerek oraz bezpieczeństwem).
Typ badań	Efektywność kliniczna – badania eksperymentalne z randomizacją i grupą kontrolną. Badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – badania obserwacyjne z grupą kontrolną.	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, analizy zbiorcze, badania jednoramienne.	Brak.
Inne kryteria	Język angielski lub polski. Publikacje dostępne w pełnym tekście.	Streszczenia/Abstrakty/Publikacje niepełno tekstowe. Inne niż określone w kryteriach włączenia.	Brak.

4.3.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono poniższe badania RCT:

- DECLARE-TIMI 58 (Wiviott 2019, Mosenson 2019, Mosenson 2021, Zelniker 2021, Mosenson 2022) - podwójnie zaślepione, międzynarodowe badanie kliniczne kontrolowane placebo III fazy, oceniające ryzyko sercowo-naczyniowego DAPA w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2;
- EMPA-REG-OUTCOME (Wanner 2017, Wanner 2018, Herrington 2018, Hadjadj 2023) - podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie kliniczne, oceniające wpływ EMPA dodanej do standardowego leczenia vs PLC na częstość poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelność całkowitą u chorych na cukrzycę typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym;
- DELIGHT (Pollock 2019) - podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie kliniczne, oceniające wpływ DAPA lub DAPA w skojarzeniu z saksagliptyną (DPP-4 inhibitor) na obniżenie albuminurii oraz kontrolę glikemii (HbA1c) u pacjentów z cukrzycą typu 2 i umiarkowaną lub ciężką PChN, przy jednoczesnym stosowaniu ACEI/ARB;
- DIAMOND (Cherney 2020) - podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie kliniczne typu crossover, oceniające wpływ DAPA na białkomocz u pacjentów z PChN bez cukrzycy.

W załączniku 13.6. AKL wnioskodawcy przedstawiono szczegółową charakterystykę włączonych do analizy badań RCT.

Ponadto, wnioskodawca włączył następujące badania rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE): Bonnesen 2025, Crabtree 2021, Edmonston 2024, Lin 2019, Nakhleh 2024, Svensson 2024, Tangri 2024. Wyniki i analiza badań

RWE została przedstawiona w rozdz. 6 AKL wnioskodawcy, a w zał. 13.7 AKL wnioskodawcy przedstawiono szczegółową charakterystykę każdego z włączonych badań RWE.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania wnioskodawcy odnaleziono również następujące badania wtórne:

- Neuen 2019 - przegląd systematyczny i metaanaliza dot. inhibitorów SGLT-2 w zapobieganiu niewydolności nerek u pacjentów z cukrzycą typu 2;
- Dekkers 2018 - wpływ dapagliflozyny na pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek w stadium 3b-4;
- Lin 2025 - przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa badań RCT dot. porównania wyników leczenia nerek nowymi lekami przeciwcukrzycowymi u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek.

Ze względu na brak badań dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa DAPA vs EMPA przeprowadzono porównanie pośrednie na podstawie badań DECLARE-TIMI 58 oraz EMPA-REG OUTCOME.

Tabela 20. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
DECLARE-TIMI 58 (Wiviott 2019) Źródło finansowania: AstraZeneca (NCT01730534)	• Randomizowane, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe badanie kliniczne kontrolowane placebo, III fazy. • Celem badania była ocena ryzyka sercowo-naczyniowego DAPA w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2. • Zastosowano randomizację w stosunku 1:1 do grupy DAPA 10 mg lub placebo, z użyciem centralnego, komputerowo generowanego systemu przydziału. • Podwójne zaślepienie, brak szczegółowego opisu metody. • W badaniu zastosowano analizę przeżycia metodą Kaplana-Meiera oraz model regresji Coxa. Do oceny różnic między grupami użyto testów non-inferiority i superiority z poziomem istotności 0,05. • Hipoteza superiority (non-inferiority dla MACE). • Okres badania i obserwacji: 4,2 lata (2013-2017 rok).	• Interwencja: dapagliflozyna (10 mg) + SoC; • Komparator: placebo + SoC.	<u>Do badania włączono:</u> • w grupie DAPA (N = 8 582 pacjentów) • w grupie PLC (N = 8 578 pacjentów). <u>Kryteria włączenia:</u> • Uzyskanie świadomej zgody pacjenta przed wykonaniem jakichkolwiek procedur badania (w tym okresu wstępnego); • Rozpoznanie cukrzycy typu 2; • Wiek ≥ 40 lat; • Wysokie ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego (CV), zdefiniowane jako: - o potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub - o brak rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej, ale obecność co najmniej dwóch czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oprócz T2DM, tj.: - o wiek >55 lat u mężczyzn lub >60 lat u kobiet oraz co najmniej jeden z poniższych czynników dodatkowych: dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu. • Kobiety w wieku rozrodczym (WOCBP, ang. Women of Childbearing Potential) muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji przez cały okres trwania badania i przez 4 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki. • WOCBP muszą mieć negatywny wynik testu ciążowego w moczu. Do grupy tej zalicza się wszystkie kobiety po rozpoczęciu miesiączkowania, które nie przeszły skutecznej sterylizacji chirurgicznej. • WOCBP muszą być gotowe do stosowania medycznie akceptowanej metody antykoncepcji, uznanej przez badacza za wiarygodną. • Do grupy tej nie zalicza się kobiet po menopauzie ani tych, które przeszły trwałą sterylizację chirurgiczną (np. histerektomia, obustronna podwiązanie jajowodów, obustronna ooforektomia).	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> • Złożony punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa: wystąpienie MACE (zgon sercowo-naczyniowy, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwieny mózgu; czas do pierwszego zdarzenia). • Złożony punkt końcowy dotyczący skuteczności: wystąpienie MACE (zgon sercowo-naczyniowy, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwieny mózgu), zgon sercowo-naczyniowy lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca. <u>Ponadto w badaniu oceniano drugorzędowe punkty końcowe, w tym:</u> • Złożony nerkowy punkt końcowy (spadek eGFR o $\geq 40\%$ względem wartości wyjściowej do poziomu <60 ml/min/1,73 m², rozwój schyłkowej niewydolności nerek (ESKD), zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych. • Zgon z jakiegokolwiek przyczyny. • Hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF). • Złożony punkt końcowy obejmujący: zgon sercowo-naczyniowy, zawał mięśnia sercowego (MI), udar niedokrwieny mózgu, hospitalizację z powodu niewydolności serca, niestabilnej dławicy piersiowej lub hospitalizację związaną z rewaskularyzacją.

			- Poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c) co najmniej 6,5%, ale poniżej 12,0%. - Klirens kreatyniny wynoszący ≥ 60 ml/min. <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> - Stosowanie poniższych leków: aktualne lub niedawne (w ciągu ostatnich 24 miesięcy) leczenie pioglitazonem i/lub stosowanie pioglitazonu przez ≥ 2 lata w dowolnym momencie, aktualne lub niedawne (w ciągu ostatnich 12 miesięcy) leczenie rozyglitazonem, wcześniejsze leczenie jakimkolwiek inhibitorem SGLT-2, aktualne przewlekłe leczenie (≥ 30 kolejnych dni) steroidami w dawce równoważnej prednizolonowi ≥ 10 mg/dobę (np. betametazon $\geq 1,2$ mg, deksametazon $\geq 1,5$ mg, hydrokortyzon ≥ 40 mg). - Ostry incydent sercowo-naczyniowy (np. ostry zespół wieńcowy, przemijający atak niedokrwienny [TIA], udar mózgu, rewaskularyzacja, zdekompensowana niewydolność serca, utrwalona tachykardia) w okresie < 8 tygodni przed randomizacją. Pacjenci z przebyłym ostrym incydentem sercowo-naczyniowym mogą być włączeni do okresu wstępnego, o ile randomizacja nie nastąpi wcześniej niż 8 tygodni po zdarzeniu. - Wywiad w kierunku raka pęcherza moczowego lub radioterapii w obrębie podbrzusza lub miednicy w dowolnym momencie życia. - Przewlekłe zapalenie pęcherza moczowego i/lub nawracające zakażenia dróg moczowych (≥ 3 epizody w ciągu ostatniego roku). - Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR) < 60 ml/min/1,73 m².	Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej.
EMPA-REG OUTCOME (Zinman 2015) Źródło finansowania: Boehringer Ingelheim; Eli Lilly (NCT01131676)	- Randomizowane, podwójnie zaślepię, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie kliniczne. - Celem badania była ocena wpływu empagliflozyny (10 mg lub 25 mg raz na dobę) dodanej do standardowego leczenia w porównaniu z placebo na częstość poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelność całkowitą u chorych na cukrzycę typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. - Pacjentów po 2-tygodniowym okresie wstępnym z placebo losowo przydzielano w stosunku 1:1:1 do empagliflozyny 10	- Interwencja: empagliflozyny (10 mg lub 25 mg raz na dobę) + SoC; - Komparator: placebo + SoC.	<u>Do badania włączono:</u> - w grupie EMPA (N = 4 687 pacjentów) - w grupie PLC (N = 2 333 pacjentów). <u>Kryteria włączenia:</u> - Rozpoznanie cukrzycy typu 2 przed wyrażeniem świadomej zgody; - Pacjenci (kobiety lub mężczyźni) stosujący dietę i aktywność fizyczną, którzy są leczeni po raz pierwszy (dotychczas bez farmakoterapii) lub wcześniej leczeni dowolną terapią przeciwcukrzycową. Leczenie przeciwcukrzycowe musiało pozostawać niezmienione przez co najmniej 12 tygodni przed randomizacją; - Poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w zakresie: 7,0% i $\leq 10,0\%$ u pacjentów stosujących terapię przeciwcukrzycową, 7,0% i $\leq 9,0\%$ u pacjentów wcześniej nieleczonych (tzw. drug naïve); - Wiek ≥ 18 lat;	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> - Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego lub niezakończony zgonem udar mózgu. <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> - Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, niezakończony zgonem udar mózgu lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej — kluczowy drugorzędowy punkt końcowy; - Zgon z jakiegokolwiek przyczyny; - Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; - Śmiertelny lub niezakończony zgonem

	mg, empagliflozyny 25 mg lub placebo. Randomizacja była komputerowa, realizowana przez system IVRS/IWRS. • Zaślepienie podwójne – pacjenci, badacze i personel badania byli zaślepieni. Wszystkie osoby zaangażowane w badanie (pacjenci, badacze, personel) były zaślepienie. Empagliflozyna oraz placebo były podawane raz na dobę jako preparaty nieodróżnialne wizualnie; wszyscy uczestnicy otrzymywali tabletki w identycznej formie. Zdarzenia sercowo-naczyniowe były oceniane przez niezależne komitety orzecznicze (oddzielnie dla zdarzeń kardiologicznych i neurologicznych), które pracowały zaślepienie względem leczenia. • Do analizy głównego punktu końcowego zastosowano model regresji Coxa z uwzględnieniem zmiennych stratyfikacyjnych: region geograficzny, eGFR w momencie randomizacji (≥ 60 vs < 60 mL/min/1,73 m²) oraz status cukrzycy (HbA1c $\leq 8,5\%$ vs $> 8,5\%$). Dla analiz czas-do-zdarzenia (time-to-event) obliczano względne ryzyko (hazard ratio, HR) oraz 95% przedziały ufności (CI). Krzywe przeżycia oszacowano metodą Kaplana-Meiera. • Hipoteza non-inferiority i superiority. • Czas obserwacji: mediana czasu leczenia 2,6 roku, a całkowitej obserwacji 3,1 roku.		• Wskaźnik masy ciała (BMI) ≤ 45 kg/m² w momencie wizyty 1.; • Podpisana i datowana świadoma zgoda na udział w badaniu; • Wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe. <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> • Niekontrolowana hiperglikemia, definiowana jako stężenie glukozy > 240 mg/dl ($> 13,3$ mmol/l) na czczo po nocy w okresie wstępnym (placebo run-in), potwierdzona drugim pomiarem (nie tego samego dnia); • Wskazania do choroby wątroby, definiowane jako aktywność enzymów alaninowej aminotransferazy (ALT), asparaginianowej aminotransferazy (AST) lub fosfatazy alkalicznej przekraczająca trzykrotnie górną granicę normy (ULN) w badaniu przesiewowym i/lub w okresie wstępnym; • Planowana operacja kardiochirurgiczna lub angioplastyka w ciągu 3 miesięcy; • Zaburzenie czynności nerek, definiowane jako współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) < 30 ml/min (ciężkie upośledzenie czynności nerek, wzór MDRD) podczas badania przesiewowego lub okresu wstępnego; • Przebyty zabieg bariatryczny w ciągu ostatnich dwóch lat lub inne operacje przewodu pokarmowego powodujące przewlekłe zaburzenia wchłaniania; • Wywiad choroby nowotworowej (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego skóry) i/lub leczenie przeciwnowotworowe w ciągu ostatnich 5 lat; • Przeciwwskazania do terapii podstawowej zgodnie z lokalną charakterystyką produktu leczniczego; • Aktualne leczenie steroidami ogólnoustrojowymi w chwili wyrażenia zgody na udział w badaniu lub zmiana dawki hormonów tarczycy w ciągu 6 tygodni przed wyrażeniem zgody; jakiegokolwiek inne niekontrolowane zaburzenia endokrynologiczne poza cukrzycą typu 2.	zawał mięśnia sercowego (z wyłączeniem „niemych” zawałów mięśnia sercowego); • Niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego (z wyłączeniem „niemych” zawałów mięśnia sercowego); • „Niemy” zawał mięśnia sercowego; • Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej; • Zabieg rewaskularyzacji wieńcowej; • Śmiertelny lub niezakończony zgonem udar mózgu; • Niezakończony zgonem udar mózgu; • Przemijający atak niedokrwienny (TIA); • Hospitalizacja z powodu niewydolności serca; • Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (z wyłączeniem śmiertelnego udaru mózgu).
--	--	--	--	--

Skróty: CV - sercowo-naczyniowy (ang. cardiovascular); DAPA – dapagliflozyna (ang. dapagliflozin); eGFR – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated Glomerular Filtration Rate); EMPA – empagliflozyna (ang. empagliflozin); HbA1C - hemoglobina glikowana (ang. Glycated Hemoglobin / Hemoglobin A1c); HHF - hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. Hospitalization for Heart Failure); MACE - poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. Major Adverse Cardiovascular Events); PLC – placebo; SoC – standardowa terapia (ang. Standard of Care).

W poniższych tabelach przedstawiono wyjściowe charakterystyki pacjentów z badań DECLARE-TIMI 58 oraz EMPA-REG OUTCOME, na podstawie których wykonano porównanie pośrednie.

Tabela 21. Wyjściowa charakterystyka pacjentów z badania DECLARE-TIMI 58

Charakterystyka	Dapagliflozyna (N = 8582)	Placebo (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)
Sulfonilomocznik	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 przeciwplatekcyjne	5245 (61,1)	5242 (61,1)
ACEi 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)

Skróty: ACE – konwertaza angiotensyny; ARB – bloker receptora angiotensyny, DPP-4 – dipeptydylopeptydazę 4; GLP-1 – glukagonopodobny peptyd 1; IQR – rozstęp międzykwartylowy.

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) - masa ciała w kilogramach podzielona przez kwadrat wzrostu w metrach.

Tabela 22. Wyjściowa charakterystyka pacjentów z badania EMPA-REG OUTCOME

Charakterystyka	Placebo (n=2333)	Empagliflozyna (n=4687)
≤65 lat	1297	2596
≥65 lat	1036	2091
Mężczyzna	1680	3336
Kobieta	653	1351
Rasa		
Biała	1678	3403
Azjatycka	511	1006
Czarna	120	237

Hemoglobina glikowana <8,5%	1607	3212
Hemoglobina glikowana ≥8,5%	726	1475
Wskaźnik masy ciała (BMI) <30	1120	2279
Wskaźnik masy ciała (BMI) ≥30	1213	2408
SBP ≥140 mm Hg lub DBP ≥90 mm Hg	934	1780
SBP <140 mm Hg i DBP <90 mm Hg	1399	2907
eGFR		
≥90 ml/min/1,73 m ²	488	1050
60–<90 ml/min/1,73 m ²	1238	2425
<60 ml/min/1,73 m ²	607	1212
UACR		
<30 mg/g	1382	2789
30–300 mg/g	675	1338
>300 mg/g	260	509
Ryzyko CV		
Tylko choroba mózgowo-naczyniowa	325	635
Tylko choroba wieńcowa	1340	2732
Tylko choroba tętnic obwodowych	191	412
2 lub 3 kategorie wysokiego ryzyka	451	878
Insulina – Nie	1198	2435
Insulina – Tak	1135	2252
Statyny lub ezetymib – Nie	551	1029
Statyny lub ezetymib – Tak	1782	3658
Leczenie przeciwnadciśnieniowe – Nie	112	241
Leczenie przeciwnadciśnieniowe – Tak	2221	4446
Inhibitor ACE lub ARB – Nie	465	889
Inhibitor ACE lub ARB – Tak	1868	3798
Beta-bloker – Nie	835	1631
Beta-bloker – Tak	1498	3056
Diuretyk – Nie	1345	2640
Diuretyk – Tak	988	2047

4.3.2.2. Ocena jakości badań

Ocena poprawności przeglądu systematycznego

W ramach przeglądu systematycznego dot. skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Diafrix (dapagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, wnioskodawca dokonał przeszukania dowodów naukowych w bazach głównych Medline, Embase i Cochrane w dniu 01.10.2025 r. Przeszukano również rejestry badań klinicznych.

Wyszukiwanie dowodów naukowych zostało przeprowadzone zgodnie z wytycznymi HTA. Przedstawiona przez wnioskodawcę strategia wyszukiwania nie zawiera krytycznych błędów, a jej konstrukcja oraz rzetelność przeprowadzenia były wystarczające do właściwej selekcji dowodów naukowych.

Wyszukiwanie weryfikacyjne Agencji potwierdziło ww. wnioski. W ramach wykonanego w trakcie prac nad AWA weryfikacyjnego przeglądu systematycznego odnaleziono opracowanie wtórne Zhang 2024, będące przeglądem systematycznym z metaanalizą sieciową dot. wpływu inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 na stężenie kwasu moczowego w surowicy u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, którego wyniki przedstawiono w rozdz. 4.2.3.5. niniejszej AWA.

Ponadto w ramach przeglądu odnaleziono również abstrakt Bakker 2025 dot. uzasadnienia i projektu badania „Renal Lifecycle” oceniającego wpływ dapagliflozyny na wyniki kardio-nerkowe w ciężkiej przewlekłej chorobie nerek, którego szacunkowy termin podsumowania i publikację wyników określono na 2027 r.

Ocena jakości badań pierwotnych i wtórnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości włączonych do analizy badań RCT tj. DECLARE-TIMI 58, EMPA-REG OUTCOME, DELIGHT oraz DIAMOND zgodnie z rekomendowanym narzędziem Cochrane RoB2. Dla ocenianych pierwszorzędowych punktów końcowych, ryzyko błędu systematycznego w danych badaniach oceniano ogółem jako: niskie (z zastrzeżeniem co do ryzyka błędu systematycznego w badaniu DECLARE-TIMI 58, w którym pacjenci mogli być świadomi przydzielonej im interwencji na podstawie wyższej częstości występowania w grupie terapeutycznej kwasicy ketonowej).

Jakość prac wtórnych oceniono wg skali AMSTAR-2. Badanie Neuen 2019 uzyskało wynik umiarkowanej jakości ze względu na małą liczbę badań włączonych do przeglądu. Autorzy nie ocenili również prawdopodobieństwa błędu systematycznego publikacji. Jednocześnie nie podano listy wykluczonych badań z przyczynami ich wykluczenia. Badanie Lin 2025 również uzyskało wynik umiarkowanej jakości ze względu na brak przedstawionej listy wykluczonych z przeglądu i metaanalizy badań. Natomiast badanie Dekkers 2018 uzyskało wynik krytycznie niskiej jakości ze względu na brak dostępnego protokołu badania, a tym samym wszystkich kluczowych elementów przeglądu systematycznego, w tym kompleksowej strategii wyszukiwania literatury, kryteriów włączenia i wyłączenia. Stwierdzono brak oceny ryzyka błędu systematycznego zarówno badań włączonych, jak i całej publikacji.

Zdecydowaną większość badań obserwacyjnych oceniono na 6-8 punktów w 9-punktowej skali NOS, w większości powodem obniżenia punktacji był wysoki odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badań lub brak dobranej grupy kontrolnej lub porównawczej (druga domena skali NOS). Najniżej oceniono badanie Crabtree 2021 oraz Nahkkeh 2024 (po 5 punktów) z uwagi na brak opisu populacji pod względem doboru populacji niepoddanej na ekspozycję na leczenie, brak dobranej grupy kontrolnej oraz niski odsetek pacjentów, dla których dostępne były pełne wyniki.

Ponadto analitycy Agencji dokonali oceny opracowania wtórnego Zhang 2024 włączonego do analizy w ramach wykonanego przeglądu weryfikacyjnego. W wyniku oceny za pomocą skali AMSTAR-2 badanie uzyskało ocenę wysokiej jakości metodologicznej. Analitycy Agencji dokonali weryfikacji oceny pozostałych badań i nie stwierdzili błędów. Szczegółowy opis oceny jakości badań wykonanej przez wnioskodawcę znajduje się w zał. 13.5. AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia analizy klinicznej według Wnioskodawcy (wybrane, rozdz. 11. AKL wnioskodawcy):

Szczegółowy opis oceny jakości badań wykonanej przez wnioskodawcę znajduje się w zał. 13.5. AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia analizy klinicznej według Wnioskodawcy (wybrane):

- „Analiza porównawcza DAPA vs. EMPA opierała się na ekstrapolacji wyników dotyczących populacji eGFR >60 ml/min/1,73 m² i UACR <30 mg/g na populację wnioskowaną. Wymóg ekstrapolacji tłumaczy się brakiem dostępnych danych dla populacji stratyfikowanej krzyżowo eGFR oraz UACR dla przyjętego komparatora, jednak uznano, że wymienione subpopulacje najbardziej odpowiadają populacji wnioskowanej. Dobór populacji względem poziomu albuminurii przyjęto mając na uwadze, iż wniosek skupia się na ocenie skuteczności stosowania dapagliflozyny w populacji obecnie nier refundowanej. Populacja z eGFR 20-45 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią jest objęta refundacją w ramach zapisu refundacyjnego leku Forxiga (...). Na podstawie powyższego uznano, iż przyjęcie podziału względem albuminurii (prawidłowy poziom UACR) w większym stopniu odzwierciedla populację wnioskowaną, tj. nieobjętą refundacją.”;
- „Jedynym badaniem randomizowanym, do którego rekrutowano pacjentów z eGFR >60 ml/min/1,73 m² lub z brakiem albuminurii (UACR <30 mg/g) jest badanie DECLARE-TIMI 58, w ramach którego stosowano dapagliflozynę u pacjentów ze stwierdzoną cukrzycą typu 2. Charakterystyka populacji włączanej do tego badania stanowi ograniczenie we wnioskowaniu dla populacji ze stwierdzoną przewlekłą chorobą nerek (PChN), jednak należy mieć na uwadze częstość współwystępowania PChN oraz DMT2, która wynosi około 68% (...).”;
- „Dokładna definicja złożonego nerkowego punktu końcowego między badaniami DECLARE-TIMI 58 i EMPA-REG OUTCOME nieznacznie się różniła, a w badaniu dotyczącym empagliflozyny przedstawiono wyniki dla dwóch różnych definicji. Zdecydowano się przedstawić dwa osobne porównania pośrednie względem obydwu definicji.”;

- „Porównanie pośrednie DAPA vs. EMPA wykonano uwzględniając zbiorcze wyniki efektywności stosowania empagliflozyny 10 i 25 mg. W przewlekłej chorobie nerek, zgodnie z ChPL Jardiance stosuje się empagliflozynę w dawce 10 mg, dawkowanie, które, zgodnie z wynikami włączonych badań, wykazuje niższą efektywność niż dawkowanie 25 mg. Nie izolowano efektów dla obydwu dawkowań, ze względu na ograniczony dostęp do wyników w analizowanych subpopulacjach oraz mając na uwadze charakterystykę pacjentów – współwystępującą cukrzycę typu 2, w ramach której stosuje się dawkowanie do 25 mg. Po dogłębnej analizie uznano, iż porównanie DAPA vs. EMPA 10 mg stanowiłoby źródło ograniczeń wnioskowania. Przyjęte założenie stanowi podejście konserwatywne.”.

Ograniczenia analizy klinicznej wg analityków Agencji:

- Badania DECLARE-TIMI 58 oraz EMPA-REG OUTCOME to głównie badania nad sercowo-naczyniowymi efektami flozyn u pacjentów z cukrzycą typu 2. Ocenianie efektów nerkowych na podstawie ogólnych analiz sercowo-naczyniowych ma mniejszą wiarygodność niż dane z badań dedykowanych PChN.
- Badania DECLARE-TIMI 58 i EMPA-REG OUTCOME, na podstawie których przeprowadzono porównanie pośrednie wnioskodawcy cechowały różnice w badanych populacjach. Badanie DECLARE-TIMI 58 przeprowadzono w populacji chorych z cukrzycą typu 2, z umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym, ze znacznie niższą częstością udokumentowanej choroby sercowo-naczyniowej niż w badaniu EMPA-REG OUTCOME. Natomiast badanie EMPA-REG OUTCOME przeprowadzono wśród pacjentów z cukrzycą typu 2, przeważnie wyłącznie z udokumentowaną chorobą sercowo-naczyniową, co wiąże się z wyższym ryzykiem wyjściowym powikłań. Ryzyko bazowe i oczekiwany efekt leczenia różnią się między badaniami, co utrudnia bezpośrednie porównanie skuteczności w kontekście PChN.
- Średnia wartość eGFR chorych w badaniu DECLARE-TIMI 58 była wyraźnie wyższa niż w badaniu EMPA-REG OUTCOME, co wpływa na częstość zdarzeń nerkowych. Pozostałe parametry, dla przykładu albuminuria różniły się między badaniami, co także zmienia wskaźniki progresji choroby nerek. Zgodnie z powyższym można wnioskować, iż skuteczność leków w subpopulacjach z różnymi stopniami upośledzenia funkcji nerek nie jest oceniana w identycznych warunkach.
- W obu badaniach DECLARE-TIMI 58 i EMPA-REG OUTCOME zarówno sercowo-naczyniowy, jak i nerkowy punkt końcowy był odmiennie definiowany, co wpływa na interpretację efektów. Inna konstrukcja złożonych punktów końcowych dla przykładu łączenie zgonów sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu niewydolności serca ogranicza porównanie bezpośrednie.
- Różnice dotyczące standardowych terapii stosowanych w badaniach DECLARE-TIMI 58 i EMPA-REG OUTCOME mogą wpływać na wynik porównania pośredniego, szczególnie na wyniki dotyczące progresji PChN. W badaniu EMPA-REG OUTCOME stosowano intensywną standardową opiekę kardiologiczną u chorych z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową, obejmującą statyny, ACEI/ARB, β -blokery i leki przeciwkrwotoczne, obok standardowego leczenia cukrzycy. Natomiast w badaniu DECLARE-TIMI 58 leczenie było mniej intensywne kardiologicznie, częściej ograniczone do statyn i ACEI/ARB, z podobnym tłem terapii przeciwcukrzycowej.

4.3.2.3. Ocena syntezy wyników

Do wykonania porównania pośredniego w oparciu o wyniki badań DECLARE-TIMI 58 oraz EMPA-REG OUTCOME wnioskodawca wykorzystał bibliotekę R „netmeta”. Efekty o charakterze ciągłym przedstawiono w postaci średnich różnic (MD, ang. mean difference), efekty o charakterze dychotomicznym w postaci względnego ryzyka (RR, ang. risk ratio). Wyniki przedstawiono z podziałem na subpopulację eGFR ≥ 60 oraz UACR < 30 , z zastosowaniem modelu efektów losowych, z uwzględnieniem przedziałów ufności na poziomie 95%.

Zastosowana przez wnioskodawcę metoda jest akceptowalna metodologicznie w warunkach braku bezpośrednich badań head-to-head, obarczona jest jednak istotnymi ograniczeniami wynikającymi z pośredniego charakteru dowodów oraz konieczności spełnienia założeń tranzytywności i homogeniczności efektów, które w analizowanym przypadku mogą nie być w pełni spełnione.

Analiza opiera się na pojedynczych badaniach RCT dla każdej z porównywanych interwencji, co uniemożliwia wiarygodną ocenę niespójności w sieci porównań oraz zwiększa wrażliwość wyników na specyfikę poszczególnych badań, w tym różnice w charakterystyce populacji, ryzyku wyjściowym oraz definicjach punktów końcowych. Różnice te ograniczają możliwość bezpośredniego porównywania wielkości efektów obserwowanych w badaniach DECLARE-TIMI 58 i EMPA-REG OUTCOME.

Dodatkowym ograniczeniem jest przeprowadzenie analiz w wyodrębnionych subpopulacjach pacjentów (eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² oraz UACR < 30 mg/g), co prowadzi do istotnego zmniejszenia liczebności analizowanych grup oraz liczby obserwowanych zdarzeń. Skutkuje to obniżeniem mocy statystycznej analizy oraz poszerzeniem 95% przedziałów ufności dla estymowanych miar efektu, zwiększając ryzyko błędu II rodzaju i ograniczając precyzję wnioskowania.

Zastosowanie modelu efektów losowych, uzasadnione heterogenicznością badań, dodatkowo zwiększa niepewność oszacowań, gdyż model ten zakłada zmienność rzeczywistego efektu pomiędzy badaniami i prowadzi do dalszego poszerzenia przedziałów ufności. W konsekwencji brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami nie może być interpretowany jako dowód równoważności klinicznej.

W analizie porównania pośredniego DAPA vs EMPA należy uwzględnić istotne różnice między badaniami DECLARE-TIMI 58 i EMPA-REG OUTCOME. W badaniu EMPA-REG OUTCOME 100% pacjentów miało udokumentowaną chorobę sercowo-naczyniową, podczas gdy w badaniu DECLARE-TIMI 58 odsetek ten wynosił 40%, co skutkuje różnym ryzykiem wyjściowym zdarzeń sercowo-naczyniowych i nerkowych. Średnie wartości eGFR w badaniu DECLARE-TIMI 58 wynosiły ok. 85 ml/min/1,73 m², a w badaniu EMPA-REG OUTCOME 74 ml/min/1,73 m², przy jednocześnie różnym profilu albuminurii (DAPA większość < 30 mg/g, EMPA wyższy odsetek mikro- i makroalbuminurii). Definicje nerkowych punktów końcowych były odmienne, a mediana czasu obserwacji różniła się między badaniami (DAPA 4,2 roku, EMPA 3,1 roku). Różnice w standardowej terapii tła oraz niższa liczba zdarzeń w subpopulacjach o eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² i UACR < 30 mg/g w badaniu dla DAPA zwiększają niepewność estymacji i ograniczają moc statystyczną analizy pośredniej.

W związku z powyższymi wynikami przeprowadzonego przez wnioskodawcę porównania pośredniego należy interpretować z ostrożnością i traktować jako dowody o ograniczonej wiarygodności, stanowiące jedynie uzupełnienie dla wyników badań bezpośrednich.

4.3.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla porównań bezpośrednich tj. DAPA vs PLC oraz EMPA vs PLC przedstawiono w rozdz. 5.1. oraz 5.2. AKL wnioskodawcy.

4.3.4. Porównanie pośrednie DAPA vs EMPA

Wnioskodawca na podstawie analizy odnalezionych badań RCT i analiz wtórnych, dotyczących stosowania DAPA oraz EMPA stwierdził możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego w wybranych punktach końcowych, dla których dostępne były wyniki, z uwzględnieniem stratyfikacji na określoną w ramach analizy populację docelową (UACR < 30 mg/g i/lub eGFR 60 - 90 ml/min/1,73 m²). Analiza kryteriów włączenia oraz dostępność wyników w analizowanych punktach końcowych wykonana na etapie przeglądu systematycznego wykazała, iż spośród dostępnych badań RCT, porównanie możliwe jest wyłącznie z wykorzystaniem badań DECLARE-TIMI 58 oraz EMPA-REG OUTCOME.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie ocenianych punktów końcowych w badaniach RCT DECLARE-TIMI 58 oraz EMPA-REG-OUTCOME z wyróżnieniem stratyfikacji populacji.

Tabela 23. Zestawienie ocenianych punktów końcowych w badaniach RCT DECLARE-TIMI 58 oraz EMPA-REG-OUTCOME z wyróżnieniem stratyfikacji populacji

Punkt końcowy	DAPA12 DAPA			EMPA		
	Publikacja	Pkt końcowy	Populacja	Publikacja	Pkt końcowy	Populacja
Złożony nerkowy punkt końcowy						
Złożony nerkowy punkt końcowy	Mosenzon 2019	Złożony punkt końcowy*	eGFR 60-90 UACR <30	Herrington 2018	Progresja choroby nerek**	eGFR 60-90 UACR <30
				Herrington 2018	Wystąpienie nowej lub nasilenie istniejącej nefropatii***	eGFR 60-90 UACR <30
*Potwierdzony, utrzymujący się spadek szacunkowego współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) o $\geq 40\%$ do wartości <60 ml/min/1,73 m² i/lub schyłkowa niewydolność nerek (dializoterapia przez ≥ 90 dni lub przeszczep nerki albo potwierdzony, utrzymujący się eGFR <15 ml/min/1,73 m²) i/lub zgon nerkowy lub sercowo-naczyniowy. **Podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy, rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego (RRT) lub zgon z powodu choroby nerek. ***Nowe wystąpienie makroalbuminurii, podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy połączone z eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m², RRT lub zgon z powodu choroby nerek.						
Zdarzenia sercowo-naczyniowe						
Zgon CV	Zelniker 2021 suplement	- eGFR ≥ 60 oraz UACR ≥ 30 - eGFR <60 oraz UACR <30 - eGFR 60-90 - UACR <30	Herrington 2018	eGFR 60-90 UACR <30		
			Wanner 2017 suplement	eGFR ≥ 60 UACR <30		
Zgon CV lub HHF	Zelniker 2021 suplement	- eGFR ≥ 60 oraz UACR ≥ 30 - eGFR <60 oraz UACR <30 - eGFR 60-90 - UACR <30	Herrington 2018	eGFR 60-90 UACR <30		
HHF	Zelniker 2021 suplement	- eGFR ≥ 60 oraz UACR ≥ 30 - eGFR <60 oraz UACR <30 - eGFR 60-90 - UACR <30	Wanner 2017 suplement	eGFR ≥ 60 oraz UACR ≤ 300 eGFR ≥ 60 UACR <30		
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	Zelniker 2021 suplement	- eGFR ≥ 60 oraz UACR ≥ 30 - eGFR <60 oraz UACR <30 - eGFR 60-90 - UACR <30	Wanner 2017 suplement	eGFR ≥ 60 oraz UACR ≤ 300 eGFR ≥ 60 UACR <30		
MACE	Zelniker 2021 suplement	- eGFR ≥ 60 oraz UACR ≥ 30 - eGFR <60 oraz UACR <30	Wanner 2017 suplement	eGFR ≥ 60 UACR <30		
Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny	-	-	Herrington 2018	eGFR 60-90 UACR <30		
			Wanner 2017 suplement	eGFR ≥ 60 oraz UACR ≤ 300 eGFR ≥ 60 UACR <30		
Czas do wystąpienia zgonu CV	-	-	Wanner 2017 suplement	eGFR ≥ 60 oraz UACR ≤ 300		
Zawał mięśnia sercowego	-	-	Wanner 2017 suplement	eGFR ≥ 60 UACR <30		
Udar mózgu	-	-	Wanner 2017 suplement	eGFR ≥ 60 UACR <30		
Zmiana wartości eGFR						
Ostre nachylenie eGFR (acute eGFR slope)	Mosenzon 2022	- eGFR 60-90 - UACR ≤ 15 - UACR 15-30	-	-		

Średnioroczne całkowite nachylenie eGFR (chronic eGFR slope)	Mosenzon 2022	- eGFR 60-90 - UACR ≤15 - UACR 15-30	Wanner 2018	eGFR >60 ml UACR <30
Średnie tygodniowe tempo zmian eGFR (MDRD, ml/min/1,73 m²)	-	-	Wanner 2018 suplement	eGFR >60 ml UACR <30
Zmiana eGFR >3/rok (rapid decline)	-	-	Hadjadj 2023 suplement	eGFR 60-90 UACR <30
Zmiana UACR/białkomoczu/albuminurii				
Zmiana UACR [%]	Pollock 2019	eGFR <45 niezależnie od poziomu białkomoczu/UACR UACR <300	-	-
Zmiana białkomoczu [%]	Cherney 2020	eGFR >60	-	-

Wykaz skrótów: CV – sercowo-naczyniowe (ang. Cardiovascular), DAPA – dapagliflozyna (ang. dapagliflozin), eGFR – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated Glomerular Filtration Rate), EMPA – empagliflozyna (ang. empagliflozin), HHF – hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. Hospitalization for Heart Failure), MACE – poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. Major Adverse Cardiovascular Events), UACR – stosunek albuminy do kreatyny w moczu (ang. Urine Albumin-to-Creatinine Ratio).

Wnioskodawca w ramach włączonego do analizy badania wtórnego Neuen 2019 przedstawił wyniki dla złożonego nerkowego punktu końcowego – dane wykorzystane w metaanalizie pochodziły z publikacji Mosenzon 2019 i Herrington 2018. W badaniu Neuen 2019 do porównania DAPA vs EMPA wykorzystano złożony nerkowy punkt końcowy definiowany jako „podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy, rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego (RRT) lub zgon z powodu choroby nerek”. W ramach porównania pośredniego wnioskodawca przedstawił również wynik porównania dla złożonego punktu końcowego, prezentowanego w publikacji Herrington 2018 - EMPA-REG-OUTCOME, definiowanego jako „nowe wystąpienie makroalbuminurii, podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy połączone z eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m², rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego (RRT) lub zgon z powodu choroby nerek”, uznane za równie zbliżone do definicji przyjętej w badaniu Mosenzon 2019 - DECLARE-TIMI 58.

Dla efektów zdrowotnych, odnoszących się do zdarzeń sercowo-naczyniowych wnioskodawca przedstawił porównanie pośrednie zgodnie z odpowiadającym stratyfikacjom populacyjnym (eGFR >60 ml/min/1,73 m² lub UACR <30 mg/g), z wyjątkiem porównania w HHF i zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, gdzie przedstawiono porównanie eGFR ≥60 oraz UACR ≥30 (Zelniker 2021) vs eGFR ≥60 oraz UACR ≤300 (Wanner 2017), przyjmując że są to populacje zbliżone względem siebie.

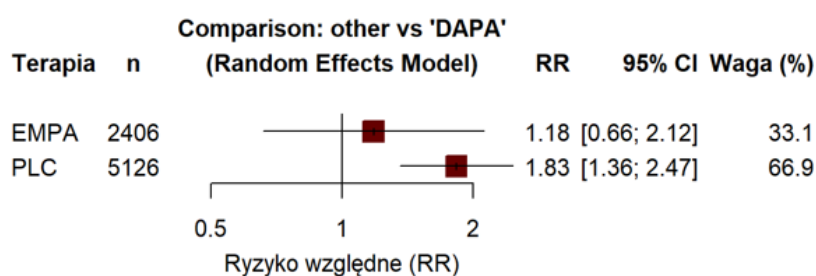
W przypadku nachylenia eGFR (eGFR slope) zdaniem wnioskodawcy porównanie możliwe było jedynie w punkcie odnoszącym się do średniorocznej zmiany nachylenia w skali całkowitego raportowanego okresu obserwacji badania, z zastrzeżeniem – w publikacji Mosenzon 2022 - DECLARE-TIMI 58 nie zawarto informacji o przeliczaniu wartości eGFR zgodnie ze wzorem MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

Złożony nerkowy punkt końcowy

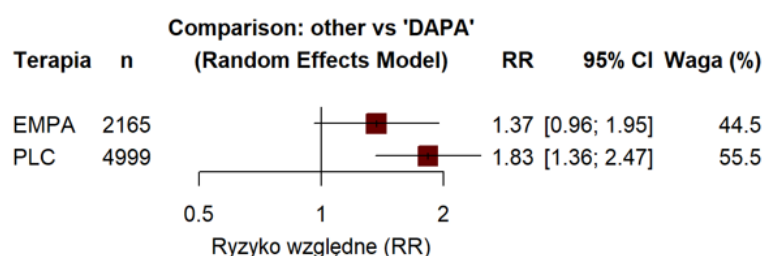
Ze względu na raportowanie wyników w publikacji Herrington 2018 - EMPA-REG-OUTCOME dla złożonego nerkowego punktu końcowego za pomocą dwóch różnych definicji, wnioskodawca przedstawił porównania DAPA vs EMPA oraz DAPA vs PLC osobno dla obydwu definicji.

Populacja eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²

Zgodnie z przeprowadzonym przez wnioskodawcę porównaniem pośrednim z wykorzystaniem danych pochodzących z publikacji Mosenzon 2019 oraz Herrington 2018, dotyczących złożonego nerkowego punktu końcowego nie stwierdza się istotnych statystycznie różnic między stosowaniem DAPA vs EMPA w populacji eGFR 60-90 ml/min/1,73 m². Ryzyko wystąpienia pogorszenia czynności nerek w grupie EMPA vs DAPA jest o około 18% wyższe [RR=1,18 (95%CI: 0,66; 2,12)] i o około 37% wyższe [RR=1,37 (95%CI: 0,96; 1,95)] przyjmując odpowiednio pierwszą lub drugą definicję złożonego nerkowego punktu końcowego. Szczegóły przedstawiono na poniższych rycinach.



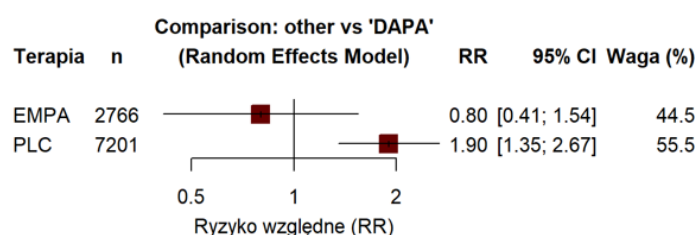
Rycina 4. Wyniki dla złożonego nerkowego punktu końcowego (podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy, rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego (RRT) lub zgon z powodu choroby nerek) w populacji eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²



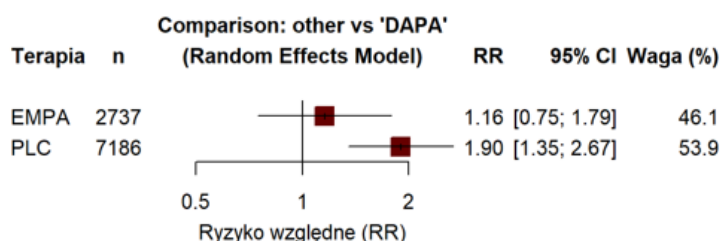
Rycina 5. Wyniki dla złożonego nerkowego punktu końcowego (nowe wystąpienie makroalbuminurii, podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy połączone z eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m², rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego (RRT) lub zgon z powodu choroby nerek) w populacji eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²

Populacja UACR <30 mg/g

W populacji UACR <30 mg/g, dla złożonego nerkowego punktu końcowego nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między stosowaniem DAPA vs EMPA. Ryzyko wystąpienia pogorszenia czynności nerek w grupie EMPA vs DAPA jest o około 20% niższe [RR=0,80 (95%CI: 0,41; 1,54)] i o około 16% wyższe [RR=1,16 (95%CI: 0,75; 1,79)] przyjmując odpowiednio pierwszą lub drugą definicję złożonego nerkowego punktu końcowego. Szczegóły przedstawiono na poniższych rycinach.



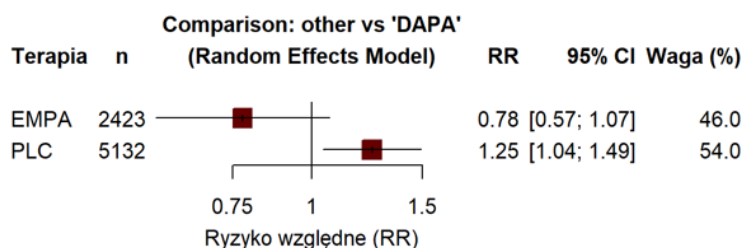
Rycina 6. Wyniki dla złożonego nerkowego punktu końcowego (podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy, rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego (RRT) lub zgon z powodu choroby nerek) w populacji UACR <30 mg/g



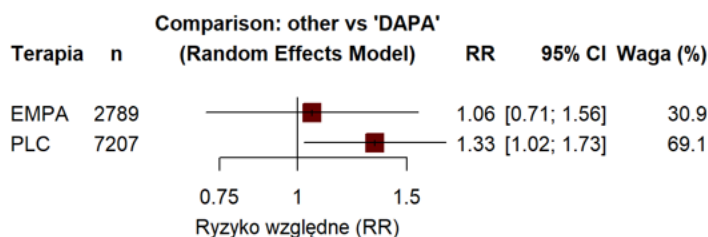
Rycina 7. Wyniki dla złożonego nerkowego punktu końcowego (nowe wystąpienie makroalbuminurii, podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy połączone z $eGFR \leq 45$ ml/min/1,73 m², rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego (RRT) lub zgon z powodu choroby nerek) w populacji UACR <30 mg/g

Zgon sercowo-naczyniowy (CV) lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF)

Zgodnie z przeprowadzonym przez wnioskodawcę porównaniem pośrednim z wykorzystaniem danych pochodzących z publikacji Zelniker 2021 oraz Herrington 2018, dla punktu końcowego dot. zgonu CV lub HHF nie stwierdza się istotnych statystycznie różnic między stosowaniem DAPA vs EMPA. Ryzyko wystąpienia zgonu CV lub HHF w grupie EMPA vs DAPA jest o około 22% niższe [RR=0,78 (95%CI: 0,57; 1,07)] i o około 6% wyższe [RR=1,06; (95%CI: 0,71; 1,56)] odpowiednio w populacjach $eGFR$ 60-90 ml/min/1,73 m² oraz UACR <30 mg/g. Szczegóły przedstawiono na poniższych rycinach.



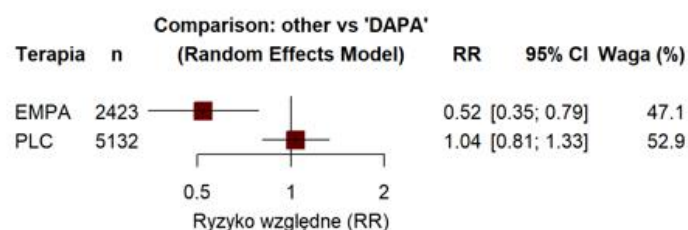
Rycina 8. Wyniki dla punktu końcowego zgon CV lub HHF w populacji $eGFR$ 60-90 ml/min/1,73 m²



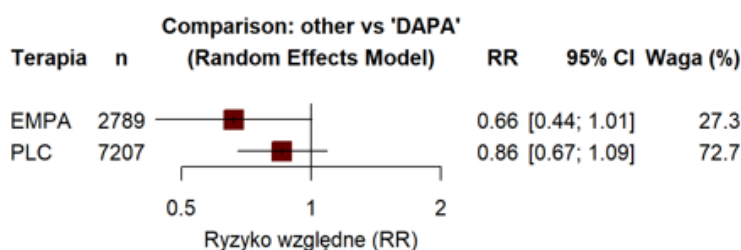
Rycina 9. Wyniki dla punktu końcowego zgon CV lub HHF w populacji UACR <30 mg/g

Zgon sercowo-naczyniowy (CV)

Dla punktu końcowego zgon CV, w populacji eGFR 60-90 ml/min/1,73 m², stwierdzono istotne statystycznie różnice między skutecznością stosowania DAPA vs EMPA na korzyść EMPA [RR=0,52 (95%CI: 0,35; 0,79)]. Zdaniem wnioskodawcy należy przy tym mieć na uwadze bezwzględne różnice odsetków zgonów CV między terapiami. W ramieniu EMPA zgon CV stwierdzono u 2,84% pacjentów (69/2423), natomiast w ramieniu DAPA u 3,07% pacjentów (118/3838). W populacji UACR <30 mg/g wynik ryzyka względnego był poza granicą istotności statystycznej [RR=0,66 (95%CI: 0,44; 1,01)]. Szczegóły przedstawiono na poniższych rycinach.



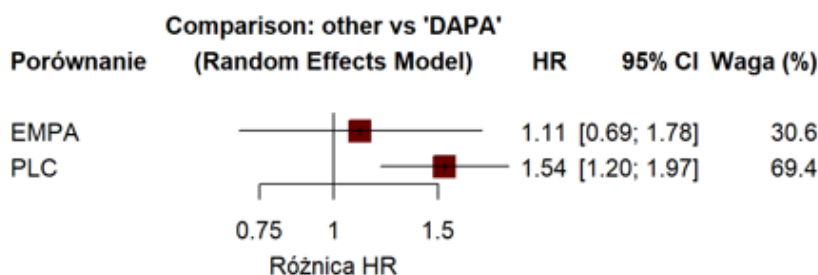
Rycina 10. Wyniki dla punktu końcowego zgon CV w populacji eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²



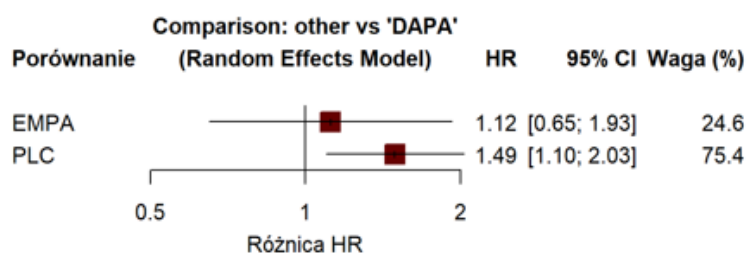
Rycina 11. Wyniki dla punktu końcowego zgon CV w populacji UACR <30 mg/g

Hospitalizacja związana z niewydolnością serca (HHF)

Zgodnie z przeprowadzonym przez wnioskodawcę porównaniem pośrednim dla punktu końcowego HHF nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między stosowaniem DAPA vs EMPA. Ryzyko wystąpienia zgonu HHF w grupie EMPA vs DAPA jest o około 11% wyższe [HR=1,11 (95%CI: 0,69; 1,78)] i o około 12% wyższe [HR=1,12 (95%CI: 0,65; 1,93)] odpowiednio w populacjach eGFR 60-90 ml/min/1,73 m² oraz UACR <30 mg/g. Szczegóły przedstawiono na poniższych rycinach.



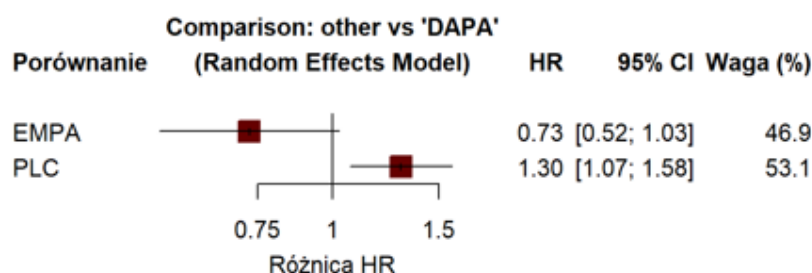
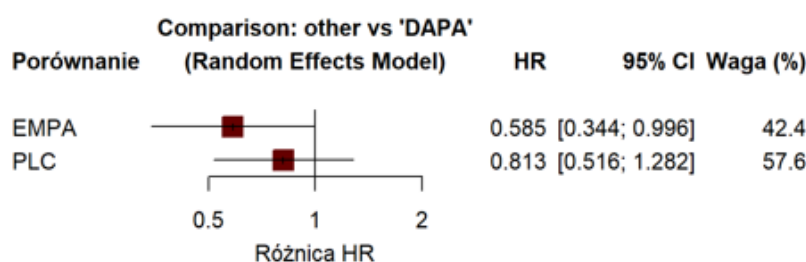
Rycina 12. Wyniki dla punktu końcowego HHF w populacji eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²



Rycina 13. Wyniki dla punktu końcowego HHF w populacji UACR <30 mg/g

Zgon z jakiegokolwiek przyczyny

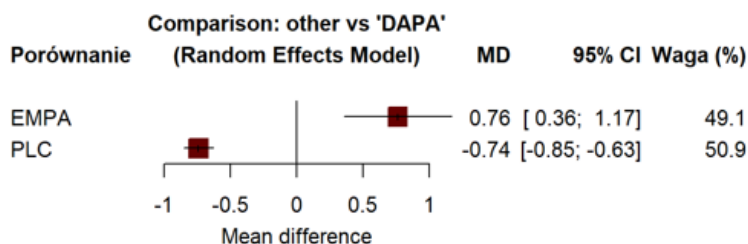
Dla punktu końcowego dot. zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w populacji UACR <30 mg/g, stwierdzono istotne statystycznie różnice między skutecznością stosowania DAPA vs EMPA na korzyść EMPA [HR=0,585 (95%CI: 0,344; 0,996)]. Bezwzględny odsetek zgonów CV w ramieniu EMPA wynosił 4,5% pacjentów (125/2789), natomiast w ramieniu DAPA 8,05% pacjentów (309/3 838). W populacji eGFR 60-90 ml/min/1,73 m² wynik ryzyka względnego był poza granicą istotności statystycznej [HR=0,73 (95%CI: 0,52; 1,03)]. Szczegóły przedstawiono na poniższych rycinach.

Rycina 14. Wyniki dla punktu końcowego zgon z jakiegokolwiek przyczyny w populacji eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²

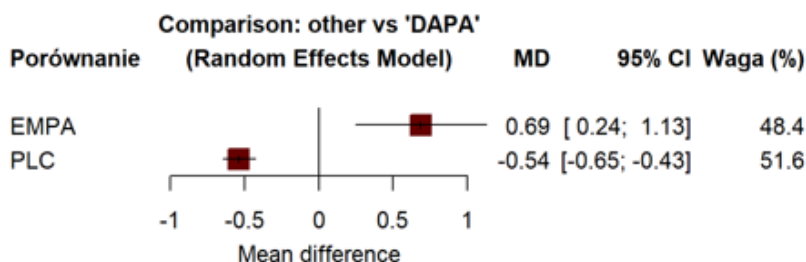
Rycina 15. Wyniki dla punktu końcowego zgon z jakiegokolwiek przyczyny w populacji UACR <30 mg/g

Średnioroczne całkowite nachylenie eGFR (chronic eGFR slope)

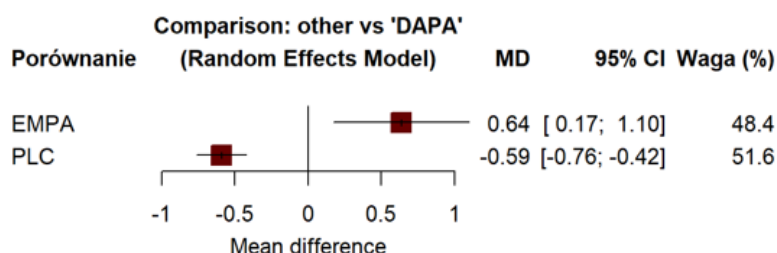
Zgodnie z przeprowadzonym przez wnioskodawcę porównaniem pośrednim z wykorzystaniem danych pochodzących z publikacji Mosenson 2022 oraz Wanner 2018, dotyczących punktu końcowego średnioroczne nachylenie eGFR stwierdzono istotne statystycznie różnice między stosowaniem DAPA vs EMPA na korzyść EMPA. Średnia różnica poprawy w postaci wzrostu eGFR w skali roku wyniosła średnio 0,76 ml/min/1,73 m² [MD=0,76 (95%CI: 0,36; 1,17)]. W przypadku subpopulacji UACR przedstawiono dwa osobne porównania: EMPA UACR <30 mg/g vs DAPA UACR <15 mg/g oraz EMPA UACR <30 mg/g vs DAPA UACR 15-30 mg/g, ze względu na stratyfikację wyników w publikacji Mosenson 2022. Różnice były istotne statystycznie na korzyść EMPA: średnioroczny wzrost eGFR wyniósł odpowiednio 0,69 ml/min/1,73 m² [MD=0,69 (95%CI: 0,24; 1,13)] oraz 0,64 ml/min/1,73 m² [MD=0,64 (95%CI: 0,17; 1,10)]. Szczegóły przedstawiono na poniższych rycinach.



Rycina 16. Wyniki dla punktu końcowego średnioroczne nachylenie eGFR w populacji eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²



Rycina 17. Wyniki dla punktu końcowego średnioroczne nachylenie eGFR w populacji UACR <15 mg/g



Rycina 18. Wyniki dla punktu końcowego średnioroczne nachylenie eGFR w populacji UACR 15-30 mg/g

4.3.5. Opracowania wtórne

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę i wyniki włączonych do przeglądu wnioskodawcy badań wtórnych, tj. Neuen 2019, Dekkers 2018 oraz Lin2025. Ponadto opisano publikację Zhang 2024 odnanalezoną w ramach przeglądu weryfikacyjnego Agencji.

Tabela 24. Charakterystyka i wyniki odnalezionych opracowań wtórnych włączonych do analizy

Badanie	Cel i metodyka	Wyniki i wnioski końcowe																																	
Neuen 2019	Cel Badanie Neuen 2019 obejmowało przegląd systematyczny bazy medycznej Medline oraz Embase do dnia 14 czerwca 2019 roku. Poszukiwano badań randomizowanych, w ramach których oceniano skuteczność stosowania inhibitorów SGLT2 w aspekcie efektów dotyczących zdarzeń sercowo-naczyniowych lub nerkowych u pacjentów ze stwierdzoną cukrzycą typu 2. Metodyka Pierwszorzędownym punktem końcowym w metaanalizie stanowił złożony nerkowy punkt końcowy (przewlekłe dializowanie, przeszczepienie nerki, śmierć wywołana chorobą nerek), a także schyłkowa niewydolność nerek, (zdefiniowane jako przewlekła dializoterapia, przeszczep nerki lub utrzymujący się eGFR <15 ml/min/1,73 m²); istotna utrata funkcji nerek, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu choroby nerek; istotna utrata funkcji nerek, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub nerkowych; długoterminowe nachylenie (slope) eGFR; oraz ostre uszkodzenie nerek (AKI). W badaniu skupiono się na przedstawieniu zbiorowej skuteczności stosowania SGLT2i, przedstawiono również cząstkowe wyniki dla poszczególnych fazy.	Wyniki W populacji eGFR 60 - 90 ml/min/1,73 m² dla pierwszorzędownego, złożonego nerkowego punktu końcowego stwierdzono, iż w porównaniu z placebo DAPA (DECLARE-TIMI 58) wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia pogorszenia stanu zdrowia pacjenta [HR=0,54 (95%CI: 0,40; 0,73)], podczas gdy w przypadku porównania empagliflozyny (EMPA-REG OUTCOME) z placebo nie stwierdzono istotnej statystycznie przewagi [HR=0,61 (95%CI: 0,37; 1,02)]. Na podstawie powyższych wyników oraz analizy przedziałów ufności, w analizowanym punkcie końcowym, można wnioskować o braku różnic w skuteczności klinicznej stosowania dapagliflozyny względem empagliflozyny w populacji eGFR 60 - 90 ml/min/1,73 m². <table><tr><td colspan="3">eGFR 60-<90 ml/min per 1.73 m²</td></tr><tr><td>CREDENCE</td><td>78</td><td>1809</td></tr><tr><td>DECLARE-TIMI 58</td><td>186</td><td>7732</td></tr><tr><td>CANVAS Program</td><td>30</td><td>5625</td></tr><tr><td>EMPA-REG OUTCOME</td><td>61</td><td>3638</td></tr><tr><td>Subtotal</td><td></td><td></td></tr></table> I²=0.0%; P_{heterogeneity}=0.46 0.81 (0.52-1.26) 0.54 (0.40-0.73) 0.48 (0.23-0.98) 0.61 (0.37-1.02) 0.60 (0.48-0.74; p<0.0001) W porównaniu do placebo zarówno stosowanie dapagliflozyny, jak i empagliflozyny w populacji UACR <30 mg/g wiązało się z istotnie statystycznym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia złożonego nerkowego punktu końcowego DECLARE-TIMI 58 - [HR=0,52 (95%CI: 0,37; 0,74)], EMPA-REG OUTCOME – [HR=0,41 (95%CI: 0,23; 0,72)]. Na podstawie powyższych wyników oraz analizy przedziałów ufności, w analizowanym punkcie końcowym, można wnioskować o braku różnic w skuteczności klinicznej stosowania dapagliflozyny względem empagliflozyny w populacji UACR <30 mg/g. <table><tr><td colspan="3">UACR <30 mg/g</td></tr><tr><td>DECLARE-TIMI 58</td><td>145</td><td>11644</td></tr><tr><td>CANVAS Program</td><td>15</td><td>7007</td></tr><tr><td>EMPA-REG OUTCOME</td><td>48</td><td>4142</td></tr><tr><td>Subtotal</td><td></td><td></td></tr></table> I²=10.3%; P_{heterogeneity}=0.33 0.52 (0.37-0.74) 0.22 (0.07-0.69) 0.41 (0.23-0.72) 0.46 (0.33-0.63; p<0.0001) Wnioski autorów badania Inhibitory SGLT2 zmniejszyły ryzyko dializ, przeszczepu lub zgonu z powodu choroby nerek u osób z cukrzycą typu 2 i zapewniły ochronę przed ostrym uszkodzeniem nerek. Dane te dostarczają istotnych dowodów na skuteczność inhibitorów SGLT2 w zapobieganiu poważnym skutkom zdrowotnym nerek u osób z cukrzycą typu 2.	eGFR 60-<90 ml/min per 1.73 m²			CREDENCE	78	1809	DECLARE-TIMI 58	186	7732	CANVAS Program	30	5625	EMPA-REG OUTCOME	61	3638	Subtotal			UACR <30 mg/g			DECLARE-TIMI 58	145	11644	CANVAS Program	15	7007	EMPA-REG OUTCOME	48	4142	Subtotal		
	eGFR 60-<90 ml/min per 1.73 m²																																		
CREDENCE	78	1809																																	
DECLARE-TIMI 58	186	7732																																	
CANVAS Program	30	5625																																	
EMPA-REG OUTCOME	61	3638																																	
Subtotal																																			
UACR <30 mg/g																																			
DECLARE-TIMI 58	145	11644																																	
CANVAS Program	15	7007																																	
EMPA-REG OUTCOME	48	4142																																	
Subtotal																																			

Dekkers 2018

Cel

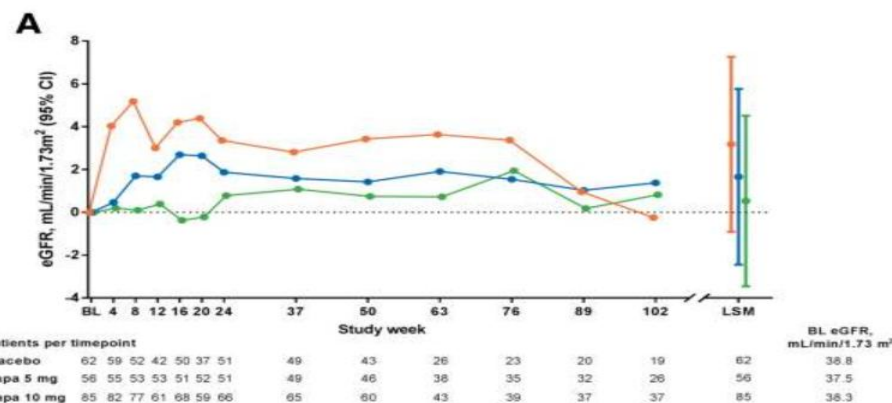
Badanie Dekkers 2018 stanowiło metaanalizę zbiorczych wyników pochodzących z 11 badań RCT trzeciej fazy, w ramach których pacjenci chorzy na cukrzycę typu 2 stosowali dapagliflozynę. Do analizy włączano wyniki uwzględniające zmianę HbA1c, poziomów markerów PChN (m.in. UACR i eGFR) oraz parametrów sercowo-naczyniowych (hematokryt, ciśnienie tętnicze, masa ciała) dotyczące pacjentów z eGFR od 12 do 45 ml/min/1,73 m². Okres obserwacji wynosił do 104 tygodni.

Metodyka

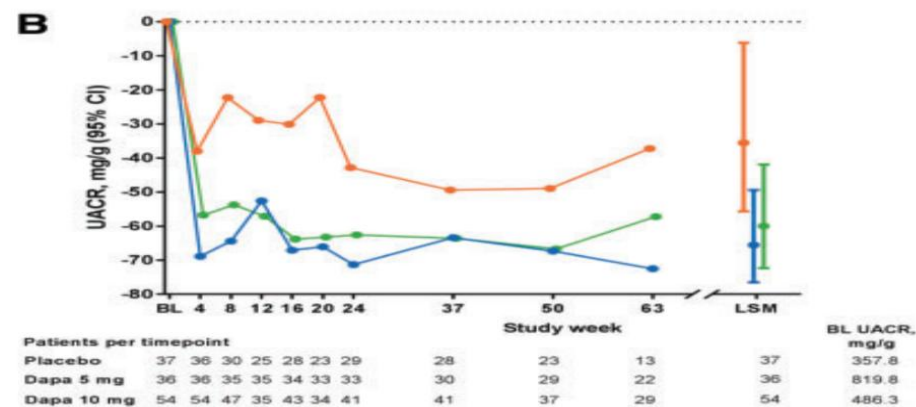
Do analizy włączono dane dotyczące 220 pacjentów (69 stosujących placebo, 58 stosujących DAPA 5 mg oraz 93 stosujących DAPA 10 mg). Większość pacjentów było przedstawicielami rasy kaukaskiej o średnim wejściowym eGFR równym 38,4 i 38,0 w odpowiednio grupach placebo i DAPA 10 mg. 84 pacjentów charakteryzowało się UACR <30 mg/g, 12 pacjentów (w tym 5 w grupie PLC oraz 3 w grupie DAPA 10 mg) w momencie rozpoczęcia leczenia miało eGFR na poziomie <30 ml/min/1,73 m².

Wyniki

Od wartości wyjściowej do 4. tygodnia średni poziom eGFR wzrósł w grupie placebo, natomiast w grupie otrzymującej dapagliflozynę w dawce 10 mg średnie eGFR pozostawało w przybliżeniu stabilne. W porównaniu z placebo, średnia zmiana eGFR względem wartości wyjściowej po 4 tygodniach terapii wyniosła -3,8 ml/min/1,73 m² (95% CI: -5,9; -1,7) w grupie 10 mg dapagliflozyny. W trakcie kolejnych 72 tygodni obserwacji eGFR pozostawało niższe w grupie stosującej DAPA niż w grupie placebo. Następnie poziomy eGFR były na zbliżonym poziomie we wszystkich grupach leczenia.



Różnica między skutecznością stosowania dapagliflozyny a placebo w zakresie UACR wyniosła -30,2% (95% CI: -52,3; -2,2) w grupie 10 mg po 4 tygodniach. Efekt utrzymywał się dla pozostałego okresu obserwacji. Różnice średnich najmniejszych kwadratów (LSM, ang. Least Squares Mean) między placebo a dapagliflozyną 10 mg w całym okresie wyniosła -38,4% (95% CI: -57,6; -10,3). Wpływ dapagliflozyny na UACR 24 tygodnie po zakończeniu terapii był spójny w subpopulacjach albuminurii stratyfikowanych według mediany wartości wyjściowej albuminurii, a także w podgrupach zdefiniowanych przez mikro- i makroalbuminurię na początku badania.



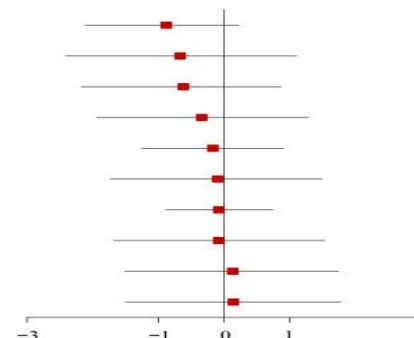
		W ramach badania Dekkers 2018 analizowano pacjentów włączanych do badań RCT, w ramach których stosowano dapagliflozynę, którzy charakteryzowali się eGFR od 12 do 45 ml/min/1,73 m², tj. w populacji wykraczającej poza zarejestrowaną do stosowania dapagliflozyny. Do analizy włączono niewielką liczbę pacjentów (dwunastu spośród 220), którzy reprezentowali populację <30 ml/min/1,73 m². Wnioskowanie o skuteczności stosowania dapagliflozyny w populacji w tej populacji jest obciążone dużą niepewnością. Wnioski autorów badania Dapagliflozyna nie obniżała poziomu HbA1c u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek w stadiach 3b-4, ale obniżała UACR, ciśnienie krwi i masę ciała w stopniu klinicznie istotnym. Wyniki te potwierdzają wyniki dużego badania klinicznego w tej populacji, mającego na celu potwierdzenie długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności w redukcji niepożądanych punktów końcowych.																																																																																																																																																																																																						
Lin 2025	Cel Metaanaliza Lin 2025 skupiała się na ocenie osiąganych efektów zdrowotnych zorientowanych na funkcjonowaniu nerek wśród pacjentów chorych na przewlekłą chorobę nerek oraz cukrzycę typu 2. Metodyka Przegląd systematyczny obejmował badania RCT, oceniających stosowanie technologii DPP4i, GLP-1 lub SGLT2i, opublikowane do lipca 2025 roku w bazach PubMed, Embase, Cochrane Library i ClinicalTrials.gov. Oceniano wpływ na zmianę eGFR, poziomu UACR oraz zmianę w złożonym nerkowym punkcie końcowym - podwojenie poziomu kreatyniny, 30% spadek GFR, ostre uszkodzenie nerek (AKI), schyłkowa niewydolność nerek lub śmierć nerek. Poniżej opisano wyniki metaanalizy skupiające się na porównaniu DAPA vs EMPA oraz DAPA vs PLC.	Wyniki W związku z brakiem raportowanych wyników dla zmiany eGFR w badaniach DAPA oraz braku raportowanych wyników dla zmiany poziomu UACR w badaniach EMPA odstąpiono od wykonania porównania między tymi technologiami. Jedyne możliwe do wykonania porównanie dla przyjętych efektów zdrowotnych dotyczyło złożonego nerkowego punktu końcowego. <table><tr><th>Punkt końcowy</th><th>DAPA vs EMPA</th><th>DAPA vs PLC</th><th>DAPA vs PLC (pairwise)</th></tr><tr><td>Złożony nerkowy punkt końcowy</td><td>OR = 0,84 (95%CI: 0,61; 1,18)</td><td>OR = 0,55 (95%CI: 0,42; 0,72)</td><td>OR = 0,55 (0,12; 2,53)</td></tr></table> Wnioski autorów badania Zgodnie z przedstawionymi wynikami w badaniu Lin 2025 stosowanie dapagliflozyny względem empagliflozyny wiąże się z porównywalną skutecznością w aspekcie funkcjonalności nerek, wskazując na nominalnie lepszy efekt stosowania dapagliflozyny.	Punkt końcowy	DAPA vs EMPA	DAPA vs PLC	DAPA vs PLC (pairwise)	Złożony nerkowy punkt końcowy	OR = 0,84 (95%CI: 0,61; 1,18)	OR = 0,55 (95%CI: 0,42; 0,72)	OR = 0,55 (0,12; 2,53)																																																																																																																																																																																														
Punkt końcowy	DAPA vs EMPA	DAPA vs PLC	DAPA vs PLC (pairwise)																																																																																																																																																																																																					
Złożony nerkowy punkt końcowy	OR = 0,84 (95%CI: 0,61; 1,18)	OR = 0,55 (95%CI: 0,42; 0,72)	OR = 0,55 (0,12; 2,53)																																																																																																																																																																																																					
Zhang 2024	Cel Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową oceniający wpływ inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2) na stężenie kwasu moczowego w surowicy u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Metodyka Przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz Embase, PubMed, Scopus i Web of Science, używając kombinacji terminów medycznych i słów kluczowych związanych z inhibitorami SGLT-2 i PChN. Oś czasu obejmowała okres od powstania do 1 lipca 2023 r. Strategie wyszukiwania dla każdej bazy danych przedstawiono w tabeli uzupełniającej. Ponadto ręcznie przeszukano również rekordy w bibliografiach poprzednich przeglądów systematycznych. Literatura pobrana z baz danych została zaimportowana do oprogramowania EndNote w wersji 20 w celu zarządzania. Do 1 września 2023 r. ustawiono cotygodniowe przypomnienie dla Biblioteki Narodowej USA jako podstawową strategię wyszukiwania, ale nie wygenerowano żadnych nowych artykułów. Łącznie wyszukano 5041 rekordów, z których 8 RCT z 22 ramionami badawczymi (9367 dorosłych uczestników) spełniło kryteria kwalifikowalności i zostało włączonych do metaanalizy i obejmowało 6	Wyniki Metaanaliza parowa wykazała, że inhibitory SGLT-2 znacząco zmniejszyły poziom kwasu moczowego w surowicy u pacjentów z PChN w porównaniu z placebo, a różnica była istotna, ale przy większej heterogeniczności [SMD = -0,22 (95% CI: -0,42; -0,03; I²=71%)]. Analizy podgrup wykazały, że jedynie tofogliflozyna miała statystycznie istotne znaczenie: dapagliflozyna: [SMD = -0,72 (95% CI: -1,83; 0,39)]; empagliflozyna: [SMD = -0,17 (95% CI: -0,34; 0,00)]; sotagliflozyna: [SMD = -0,09 (95% CI: -0,24 do 0,06)]; ipragliflozyna: [SMD = -0,68 (95% CI: od -1,46; 0,10)]; tofogliflozyna: [SMD = -0,34 (95% CI: -0,64; -0,04)]; kanagliflozyna: [SMD = -0,14 (95% CI: -0,16; 0,44)]. <table><tr><th>Study</th><th>SGLT-2 inhibitors Total</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>Placebo Total</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>Standardised Mean Difference</th><th>SMD</th><th>95%-CI</th><th>Weight</th></tr><tr><td>Zinman B (a), 2015</td><td>193</td><td>-0.30</td><td>1.27</td><td>85</td><td>0.01</td><td>1.26</td><td>-0.24</td><td>-0.24</td><td>[-0.50; 0.01]</td><td>7.6%</td></tr><tr><td>Zinman B (b), 2015</td><td>213</td><td>-0.34</td><td>0.76</td><td>85</td><td>0.01</td><td>1.26</td><td>-0.38</td><td>-0.38</td><td>[-0.63; -0.12]</td><td>7.7%</td></tr><tr><td>Kohan DE (a), 2014</td><td>83</td><td>-0.67</td><td>2.31</td><td>42</td><td>-0.16</td><td>2.26</td><td>-0.22</td><td>-0.22</td><td>[-0.59; 0.15]</td><td>6.6%</td></tr><tr><td>Kohan DE (b), 2014</td><td>85</td><td>-0.39</td><td>1.88</td><td>42</td><td>-0.16</td><td>2.26</td><td>-0.11</td><td>-0.11</td><td>[-0.48; 0.26]</td><td>6.7%</td></tr><tr><td>Yale JF (a), 2014</td><td>63</td><td>0.80</td><td>22.60</td><td>31</td><td>-2.20</td><td>18.40</td><td>0.14</td><td>0.14</td><td>[-0.29; 0.57]</td><td>6.1%</td></tr><tr><td>Yale JF (b), 2014</td><td>73</td><td>0.50</td><td>19.00</td><td>31</td><td>-2.20</td><td>18.40</td><td>0.14</td><td>0.14</td><td>[-0.28; 0.56]</td><td>6.2%</td></tr><tr><td>Barnett AH (Stage 2)(a), 2014</td><td>98</td><td>-31.00</td><td>90.00</td><td>48</td><td>-4.00</td><td>80.00</td><td>-0.31</td><td>-0.31</td><td>[-0.66; 0.04]</td><td>6.9%</td></tr><tr><td>Barnett AH (Stage 2)(b), 2014</td><td>97</td><td>-30.00</td><td>111.00</td><td>47</td><td>-4.00</td><td>80.00</td><td>-0.25</td><td>-0.25</td><td>[-0.60; 0.09]</td><td>6.8%</td></tr><tr><td>Barnett AH (Stage 3), 2014</td><td>187</td><td>-5.00</td><td>123.00</td><td>187</td><td>-6.00</td><td>114.00</td><td>0.01</td><td>0.01</td><td>[-0.19; 0.21]</td><td>8.0%</td></tr><tr><td>Barnett AH (Stage 4), 2014</td><td>37</td><td>51.00</td><td>144.00</td><td>37</td><td>9.00</td><td>124.00</td><td>0.31</td><td>0.31</td><td>[-0.15; 0.77]</td><td>5.9%</td></tr><tr><td>Cherney DZI (a), 2023</td><td>263</td><td>-13.00</td><td>92.43</td><td>130</td><td>-5.90</td><td>91.91</td><td>-0.08</td><td>-0.08</td><td>[-0.29; 0.13]</td><td>8.0%</td></tr><tr><td>Cherney DZI (b), 2023</td><td>264</td><td>-15.50</td><td>102.36</td><td>130</td><td>-5.90</td><td>91.91</td><td>-0.10</td><td>-0.10</td><td>[-0.31; 0.11]</td><td>8.0%</td></tr><tr><td>Tanaka M, 2020</td><td>14</td><td>-44.40</td><td>81.59</td><td>13</td><td>7.90</td><td>70.84</td><td>-0.68</td><td>-0.68</td><td>[-1.46; 0.10]</td><td>3.6%</td></tr><tr><td>Terauchi Y, 2017</td><td>135</td><td>-0.18</td><td>0.74</td><td>66</td><td>0.07</td><td>0.73</td><td>-0.34</td><td>-0.34</td><td>[-0.64; -0.04]</td><td>7.3%</td></tr><tr><td>Satrapoj B, 2019</td><td>28</td><td>-0.10</td><td>0.20</td><td>29</td><td>0.20</td><td>0.10</td><td>-1.91</td><td>-1.91</td><td>[-2.54; -1.28]</td><td>4.5%</td></tr><tr><td>Random effects model</td><td>1833</td><td></td><td></td><td>1003</td><td></td><td></td><td></td><td>-0.22</td><td>[-0.42; -0.03]</td><td>100.0%</td></tr><tr><td>Prediction interval</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>[-0.97; 0.53]</td><td></td></tr></table> Heterogeneity: I² = 71%, τ^2 = 0.1102, p < 0.01 Favour SGLT-2 inhibitor Favour Placebo	Study	SGLT-2 inhibitors Total	Mean	SD	Placebo Total	Mean	SD	Standardised Mean Difference	SMD	95%-CI	Weight	Zinman B (a), 2015	193	-0.30	1.27	85	0.01	1.26	-0.24	-0.24	[-0.50; 0.01]	7.6%	Zinman B (b), 2015	213	-0.34	0.76	85	0.01	1.26	-0.38	-0.38	[-0.63; -0.12]	7.7%	Kohan DE (a), 2014	83	-0.67	2.31	42	-0.16	2.26	-0.22	-0.22	[-0.59; 0.15]	6.6%	Kohan DE (b), 2014	85	-0.39	1.88	42	-0.16	2.26	-0.11	-0.11	[-0.48; 0.26]	6.7%	Yale JF (a), 2014	63	0.80	22.60	31	-2.20	18.40	0.14	0.14	[-0.29; 0.57]	6.1%	Yale JF (b), 2014	73	0.50	19.00	31	-2.20	18.40	0.14	0.14	[-0.28; 0.56]	6.2%	Barnett AH (Stage 2)(a), 2014	98	-31.00	90.00	48	-4.00	80.00	-0.31	-0.31	[-0.66; 0.04]	6.9%	Barnett AH (Stage 2)(b), 2014	97	-30.00	111.00	47	-4.00	80.00	-0.25	-0.25	[-0.60; 0.09]	6.8%	Barnett AH (Stage 3), 2014	187	-5.00	123.00	187	-6.00	114.00	0.01	0.01	[-0.19; 0.21]	8.0%	Barnett AH (Stage 4), 2014	37	51.00	144.00	37	9.00	124.00	0.31	0.31	[-0.15; 0.77]	5.9%	Cherney DZI (a), 2023	263	-13.00	92.43	130	-5.90	91.91	-0.08	-0.08	[-0.29; 0.13]	8.0%	Cherney DZI (b), 2023	264	-15.50	102.36	130	-5.90	91.91	-0.10	-0.10	[-0.31; 0.11]	8.0%	Tanaka M, 2020	14	-44.40	81.59	13	7.90	70.84	-0.68	-0.68	[-1.46; 0.10]	3.6%	Terauchi Y, 2017	135	-0.18	0.74	66	0.07	0.73	-0.34	-0.34	[-0.64; -0.04]	7.3%	Satrapoj B, 2019	28	-0.10	0.20	29	0.20	0.10	-1.91	-1.91	[-2.54; -1.28]	4.5%	Random effects model	1833			1003				-0.22	[-0.42; -0.03]	100.0%	Prediction interval									[-0.97; 0.53]	
Study	SGLT-2 inhibitors Total	Mean	SD	Placebo Total	Mean	SD	Standardised Mean Difference	SMD	95%-CI	Weight																																																																																																																																																																																														
Zinman B (a), 2015	193	-0.30	1.27	85	0.01	1.26	-0.24	-0.24	[-0.50; 0.01]	7.6%																																																																																																																																																																																														
Zinman B (b), 2015	213	-0.34	0.76	85	0.01	1.26	-0.38	-0.38	[-0.63; -0.12]	7.7%																																																																																																																																																																																														
Kohan DE (a), 2014	83	-0.67	2.31	42	-0.16	2.26	-0.22	-0.22	[-0.59; 0.15]	6.6%																																																																																																																																																																																														
Kohan DE (b), 2014	85	-0.39	1.88	42	-0.16	2.26	-0.11	-0.11	[-0.48; 0.26]	6.7%																																																																																																																																																																																														
Yale JF (a), 2014	63	0.80	22.60	31	-2.20	18.40	0.14	0.14	[-0.29; 0.57]	6.1%																																																																																																																																																																																														
Yale JF (b), 2014	73	0.50	19.00	31	-2.20	18.40	0.14	0.14	[-0.28; 0.56]	6.2%																																																																																																																																																																																														
Barnett AH (Stage 2)(a), 2014	98	-31.00	90.00	48	-4.00	80.00	-0.31	-0.31	[-0.66; 0.04]	6.9%																																																																																																																																																																																														
Barnett AH (Stage 2)(b), 2014	97	-30.00	111.00	47	-4.00	80.00	-0.25	-0.25	[-0.60; 0.09]	6.8%																																																																																																																																																																																														
Barnett AH (Stage 3), 2014	187	-5.00	123.00	187	-6.00	114.00	0.01	0.01	[-0.19; 0.21]	8.0%																																																																																																																																																																																														
Barnett AH (Stage 4), 2014	37	51.00	144.00	37	9.00	124.00	0.31	0.31	[-0.15; 0.77]	5.9%																																																																																																																																																																																														
Cherney DZI (a), 2023	263	-13.00	92.43	130	-5.90	91.91	-0.08	-0.08	[-0.29; 0.13]	8.0%																																																																																																																																																																																														
Cherney DZI (b), 2023	264	-15.50	102.36	130	-5.90	91.91	-0.10	-0.10	[-0.31; 0.11]	8.0%																																																																																																																																																																																														
Tanaka M, 2020	14	-44.40	81.59	13	7.90	70.84	-0.68	-0.68	[-1.46; 0.10]	3.6%																																																																																																																																																																																														
Terauchi Y, 2017	135	-0.18	0.74	66	0.07	0.73	-0.34	-0.34	[-0.64; -0.04]	7.3%																																																																																																																																																																																														
Satrapoj B, 2019	28	-0.10	0.20	29	0.20	0.10	-1.91	-1.91	[-2.54; -1.28]	4.5%																																																																																																																																																																																														
Random effects model	1833			1003				-0.22	[-0.42; -0.03]	100.0%																																																																																																																																																																																														
Prediction interval									[-0.97; 0.53]																																																																																																																																																																																															

inhibitorów SGLT-2: dapagliflozynę, empagliflozynę, sotagliflozynę, ipragliflozynę, tofogliflozynę i kanagliflozynę. Czas trwania badań wynosił od 12 tygodni do 206 tygodni.

Przeprowadzono metaanalizę sieciową, aby dokładniej porównać skuteczność różnych inhibitorów SGLT-2 w obniżaniu poziomu kwasu moczowego w surowicy. Dapagliflozyna w dawce 10 mg zajęła pierwsze miejsce pod względem skuteczności w obniżaniu poziomu kwasu moczowego w surowicy u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w porównaniu z placebo, ale różnica ta nie była statystycznie istotna. Na kolejnych miejscach znalazły się ipragliflozyna w dawce 50 mg, dapagliflozyna w dawce 5 mg, tofogliflozyna w dawce 20 mg i empagliflozyna w dawce 10 mg. W porównaniu parami włączonych badań, dapagliflozyna w dawce 10 mg wykazała przewagę w obniżaniu poziomu kwasu moczowego w porównaniu z innymi inhibitorami SGLT-2.

SGLT-2 inhibitors SMD (95% CI)

Dapagliflozin 10 mg	-0.88 (-2.12, 0.22)
Ipragliflozin 50 mg	-0.67 (-2.41, 1.10)
Dapagliflozin 5 mg	-0.62 (-2.17, 0.86)
Tofogliflozin 20 mg	-0.34 (-1.94, 1.28)
Empagliflozin 10 mg	-0.17 (-1.25, 0.90)
Sotagliflozin 400 mg	-0.10 (-1.73, 1.49)
Empagliflozin 25 mg	-0.08 (-0.89, 0.74)
Sotagliflozin 200 mg	-0.08 (-1.68, 1.53)
Canagliflozin 300 mg	0.13 (-1.51, 1.74)
Canagliflozin 100 mg	0.14 (-1.50, 1.77)



Sześć badań zgłosiło zdarzenia niepożądane, a dwa nie odnotowały żadnych. Po uwzględnieniu korekty 0,5 dla „zdarzeń z podwójnym zerem” nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych między obiema grupami; 87,6% (5337/6093) uczestników w grupie inhibitorów SGLT-2 odnotowało skutki niepożądane w porównaniu z 87,6% (2862/3268) w grupie placebo [RR=0,99 (95% CI: 0,97; 1,00; p = 0,147)]; ocena GRADE: wysoka.

Study	SGLT-2 inhibitors		Placebo		Risk Ratio	RR	95%-CI	Weight
	Events	Total	Events	Total				
Zinman B (a), 2015	4230	4687	2139	2333		0.98	[0.97; 1.00]	85.4%
Kohan DE (a), 2014	80	83	39	42		1.04	[0.95; 1.14]	2.3%
Kohan DE (b), 2014	77	85	38	42		1.00	[0.89; 1.13]	1.4%
Yale JF (a), 2014	77	90	39	45		0.99	[0.86; 1.14]	1.0%
Yale JF (b), 2014	72	89	39	45		0.93	[0.80; 1.09]	0.9%
Barnett AH (Stage 2)(a), 2014	86	98	42	48		1.00	[0.88; 1.14]	1.2%
Barnett AH (Stage 2)(b), 2014	78	97	41	47		0.92	[0.80; 1.07]	0.9%
Barnett AH (Stage 3), 2014	156	187	156	187		1.00	[0.91; 1.09]	2.5%
Barnett AH (Stage 4), 2014	34	37	31	37		1.10	[0.92; 1.30]	0.7%
Cherney DZI (a), 2023	205	267	101	130		0.99	[0.88; 1.11]	1.6%
Cherney DZI (b), 2023	193	260	102	130		0.95	[0.84; 1.06]	1.5%
Tanaka M, 2020	0	14	0	13		0.93	[0.02; 43.72]	0.0%
Terauchi Y, 2017	49	70	95	140		1.03	[0.85; 1.25]	0.6%
Satirapoj B, 2019	0	29	0	29		1.00	[0.02; 48.74]	0.0%
Common effect model	6093		3268			0.99	[0.97; 1.00]	100.0%
Prediction interval							[0.97; 1.00]	
Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $p = 0.98$								

Wnioski autorów badania

Podsumowując, inhibitory SGLT-2 obniżają poziom kwasu moczowego w surowicy u pacjentów z PChN i są uważane za obiecującą opcję terapeutyczną dla tej populacji. Dapagliflozyna była jeszcze skuteczniejsza przy zalecanej dawce 10 mg. Wyniki te mogą zostać uwzględnione w przyszłych wytycznych i lekach klinicznych, a inhibitory SGLT-2 mogą być stosowane w leczeniu pacjentów z PChN z wysokim poziomem kwasu moczowego w surowicy. Jednak ze względu na ograniczenia uwzględnionych badań, dowody te wymagają dalszej walidacji.

5. Ocena analizy ekonomicznej

5.1. Cukrzyca typu 2 (DM2)

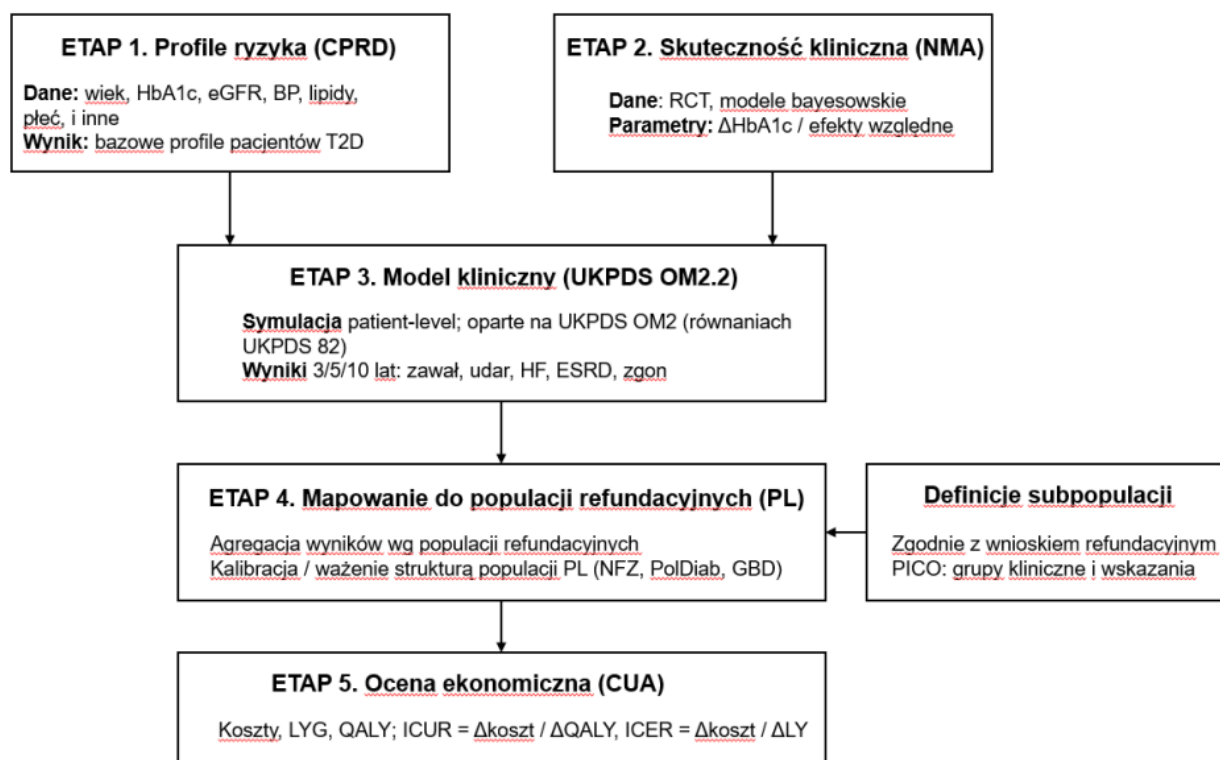
Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.2. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Diaflix (dapagliflozyna, DAPA) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych oraz u dzieci od 10. r.ż. Rozszerzenie wskazań dla dapagliflozyny polega na objęciu refundacją subpopulacji pacjentów obecnie nierefundowanych (szczegóły patrz rozdział 2. *Kluczowe informacje i wnioski*).

Wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów. W modelu porównano stosowanie DAPA w skojarzeniu z metforminą lub bez (DAPA+MET/DAPA) z terapią standardową rozumianą jako metformina, sulfonilomocznik lub metformina w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem (MET/MET+SU/SU) – łącznie rozumianymi jako najlepsze aktualnie refundowane leczenie. Perspektywa NFZ i wspólna (NFZ + pacjenta), dożywotni horyzont czasowy (30-letni). Schemat modelowania wnioskodawcy przedstawiono na rysunku poniżej.



Rycina 19. Struktura modelu wnioskodawcy

5.1.3. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna na podstawie metaanalizy sieciowej dla modelu UKPDS Outcomes Model 2.2 za NICE TD2M 2025. Uwzględniono koszty leków, koszty monitorowania poziomu glikemii, koszty powikłań DM2 oraz koszty leczenia działań niepożądanych. Użyteczności stanów zdrowia w analizie podstawowej na podstawie Health Survey for England (HSE) z 2003 roku.

5.1.4. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.5. Wyniki analizy podstawowej

W poniższych obliczeniach analitycy Agencji poprawili błąd wnioskodawcy dotyczący implementacji dyskonta. Analiza wnioskodawcy obejmowała 5 subpopulacji:

1. pacjenci rozpoczynający terapię w skojarzeniu, obarczeni bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, porównano DAPA+MET vs. MET;
2. pacjenci rozpoczynający terapię w skojarzeniu, obarczeni wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, porównano DAPA+MET vs. MET;
3. pacjenci, u których nie osiągnięto pożądanego efektu klinicznego po stosowaniu metforminy, porównano DAPA+MET vs. MET+SU;
4. pacjenci z przewlekłą chorobą nerek, porównano DAPA+MET vs. MET;
5. pacjenci z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania metforminy, DAPA+SU vs. SU;

oraz analizę w łącznej wnioskowanej populacji. Analitycy Agencji zdecydowali się zaprezentować analizę wnioskodawcy w formie skróconej.

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej – łączna wnioskowana populacja

Parametr	DAPA +/- MET/SU	Aktualne najlepsze leczenie
Efekt inkrementalny [QALY]		
Perspektywa wspólna		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		4 514,547
Perspektywa NFZ		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		5 452,564

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie DAPA +/- MET/SU w miejsce aktualnego najlepszego refundowanego leczenia jest droższe i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR wyniósł 5 tys. zł niezależnie od perspektywy. Aktualna wysokość prognozy użyteczności kosztowej to 244 821 zł/QALY.

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej w podziale na subpopulacje 1-5

Subpopulacja, tj. pacjenci:	Ramię modelu	Koszty	QALY	ICUR
Perspektywa wspólna				
1. rozpoczynający terapię w skojarzeniu, obarczeni bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, porównano	Komparator	87 858,98	5,874	8 940,459
	Interwencja			
2. rozpoczynający terapię w skojarzeniu, obarczeni wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	Komparator	87 252,61	6,219	9 032,246
	Interwencja			
3. brak pożądanego efektu klinicznego po stosowaniu metforminy	Komparator	88 809,67	6,255	2 658,771
	Interwencja			
4. z przewlekłą chorobą nerek	Komparator	93 705,51	5,229	6 495,413
	Interwencja			
5. z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania metforminy	Komparator	82 923,51	8,513	-484,800 (dominacja DAPA)
	Interwencja			
Perspektywa NFZ				
1. rozpoczynający terapię w skojarzeniu, obarczeni bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, porównano	Komparator	81 762,76	5,874	7 552,366
	Interwencja			
2. rozpoczynający terapię w skojarzeniu, obarczeni wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	Komparator	81 038,44	6,219	7 557,737
	Interwencja			
3. brak pożądanego efektu klinicznego po stosowaniu metforminy	Komparator	82 106,41	6,255	3 179,324
	Interwencja			
4. z przewlekłą chorobą nerek	Komparator	88 304,06	5,229	5 403,474
	Interwencja			
5. z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania metforminy	Komparator	75 062,81	8,513	-1 654,430 (dominacja DAPA)
	Interwencja			

5.1.6. Wyniki analizy progowej

Analitycy Agencji zaaktualizowali poniższe oszacowania z uwagi na zmianę wysokości progu użyteczności kosztowej (aktualna wartość 244 821 zł/QALY).

Tabela 27. Progowe CZN leku Diaflix

Subpopulacja	Progowa CZN [zł]
Perspektywa wspólna	
1. rozpoczynający terapię w skojarzeniu, obarczeni bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, porównano	
2. rozpoczynający terapię w skojarzeniu, obarczeni wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	
3. brak pożądanego efektu klinicznego po stosowaniu metforminy	
4. z przewlekłą chorobą nerek	
5. z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania metforminy	
Perspektywa NFZ	
1. rozpoczynający terapię w skojarzeniu, obarczeni bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, porównano	
2. rozpoczynający terapię w skojarzeniu, obarczeni wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	
3. brak pożądanego efektu klinicznego po stosowaniu metforminy	
4. z przewlekłą chorobą nerek	
5. z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania metforminy	

Wnioskodawca przedstawił RCT dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem, zatem **nie zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

5.1.7. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną scenariuszową i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

W analizie scenariuszowej przetestowano

5.1.8. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	? TAK	Patrz rozdział 3.3 <i>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę</i>
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	–
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	–
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	–
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni (30-letni)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	? TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMIT (3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów), jednak dyskonto zostało nieprawidłowo zaimplementowane w modelu wnioskodawcy
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	–
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości

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

5.1.9. Ocena analizy ekonomicznej

Technika analityczna, założenia i struktura modelu prawidłowe. Analitycy Agencji zwracają uwagę, że mimo wezwania wnioskodawca nie przedstawił porównania z empagliflozyną, kanagliflozyną, a także DPP-4i, GLP1-RA, TZD (patrz rozdział 3.3 *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę*).

W opinii analityków Agencji przesłanki opisane w art. 15 ust. 2 UoR przemawiają za wspólną grupą limitową (istniejąca „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny”) dla leków zawierających dapagliflozynę, tj. leków Diaflix i Forxiga.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę dotyczą m.in. danych dot. skuteczności pochodzących z populacji brytyjskiej, braku danych dot. skuteczności u dzieci oraz braku badań *head-to-head* (patrz rozdział 4.1 *Cukrzyca typu 2*). Ograniczenia rozpoznane prawidłowo.

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Dane wejściowe prawidłowe. Analitycy Agencji poprawili błąd wnioskodawcy dotyczący implementacji dyskonta.

Powinno być: $PV = \frac{FV}{(1+r)^n}$

Wnioskodawca zastosował: $PV = FV(1 - r)^n$

Wnioskodawca odnalazł 21 innych publikacji dot. oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii, natomiast walidację zewnętrzną oparł o badanie Norhammar 2019. Wyniki wydają się w wystarczającym stopniu zbieżne.

5.1.10. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na ograniczenia czasowe procesu przygotowywania AWA, znaczny czas uzyskiwania wyników modelowania przedstawionych przez wnioskodawcę oraz stabilność [redacted] analitycy Agencji odstąpili od wprowadzenia do modeli ewentualnych RSS dla komparatorów. Ewentualne RSS dla komparatorów zostały uwzględnione w BIA (patrz rozdział 6. *Ocena analizy wpływu na budżet*).

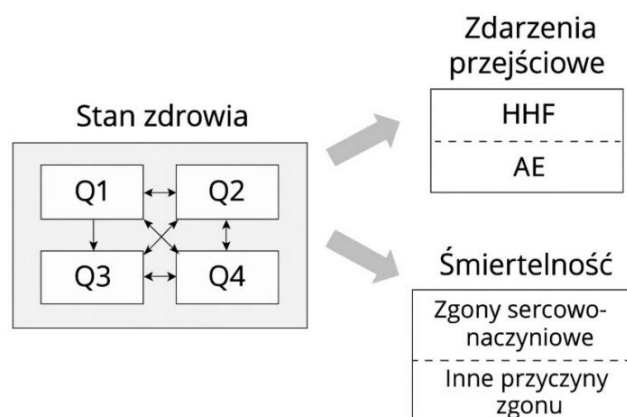
5.2. Objawowa przewlekła niewydolność serca (HF)

5.2.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.2. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Diaflix (dapagliflozyna, DAPA) w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca.

Wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów. W modelu porównano stosowanie DAPA + SoC ze skojarzoną terapią standardową (SoC). Perspektywa NFZ i wspólna (NFZ + pacjenta), dożywotni horyzont czasowy (30-letni). Model Markowa wnioskodawcy przedstawiono na rysunku poniżej.



Rycina 20. Struktura modelu wnioskodawcy

Q1-Q4 – kwartyle KCCQ-TSS (ang. Kwestionariusz Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Total Symptom Severity Score); HHF – hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. hospitalisation due to heart failure); AE – działania niepożądane (adverse event).

Linie ciągłe odnoszą się do stanów zdrowia, natomiast linie przerywane – do zdarzeń przejściowych, które nie stanowią odrębnych stanów zdrowia.

5.2.3. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna na podstawie badań DAPA-HF oraz DELIVER za Davis 2024. Uwzględniono koszty leków, koszty leczenia w stanach KCCQ-TSS, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty hospitalizacji z powodu zdarzeń przemijających oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Użyteczności stanów zdrowia w analizie podstawowej na podstawie DAPA-HF/DELIVER.

5.2.4. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.5. Wyniki analizy podstawowej

W poniższych obliczeniach analitycy Agencji poprawili błąd wnioskodawcy dotyczący implementacji dyskonta.

Tabela 29. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	DAPA + SoC	SoC
Efekt [QALY]		7,914
Efekt inkrementalny [QALY]		
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [zł]		33 611,02
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		20 262,02
Perspektywa wspólna		
Koszt leczenia [zł]		41 151,13
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		22 392,41

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie DAPA + SoC w miejsce SoC jest droższe i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR wyniósł 22 tys. zł niezależnie od perspektywy. Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 244 821 zł/QALY.

5.2.6. Wyniki analizy progowej

Analitycy Agencji zaaktualizowali poniższe oszacowania z uwagi na zmianę wysokości progu użyteczności kosztowej (aktualna wartość 244 821 zł/QALY).

Progowe cena zbytu netto leku Diafrix, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi

Wnioskodawca nie przedstawił RCT dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem, zatem **zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Jednocześnie CZN wynikająca z art. 13 ust. 3 UoR nie istnieje (musiałaby być mniejsza od zera).

5.2.7. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną scenariuszową i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

W analizie scenariuszowej przetestowano

5.2.8. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Patrz rozdział 3.3 <i>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę</i>
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	–
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	–
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	–
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni (30-letni)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	?	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów), jednak dyskonto zostało nieprawidłowo zaimplementowane w modelu wnioskodawcy
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	–
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości

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

5.2.9. Ocena analizy ekonomicznej

Technika analityczna, założenia i struktura modelu prawidłowe. Analitycy Agencji zwracają uwagę, że mimo wezwania wnioskodawcy nie przedstawił porównania z empagliflozyną (patrz rozdział 3.3 *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę*).

W opinii analityków Agencji przesłanki opisane w art. 15 ust. 2 UoR przemawiają za wspólną grupą limitową (istniejąca „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny”) dla leków zawierających dapagliflozynę, tj. leków Diaflix i Forxiga.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę dotyczą m.in. użyteczności w polskiej populacji, wyboru komparatora oraz oparcia wyceny leczenia w stanach modelu na zużyciu zasobów z publikacji Czech 2013 (patrz s. 62 AE). Ograniczenia rozpoznane prawidłowo, kluczowe parametry przetestowane w analizie wrażliwości.

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Dane wejściowe prawidłowe. Analitycy Agencji poprawili błąd wnioskodawcy dotyczący implementacji dyskonta.

Powinno być: $PV = \frac{FV}{(1+r)^n}$

Wnioskodawca zastosował: $PV = FV(1 - r)^n$

Wnioskodawca odnalazł 29 innych publikacji dot. oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii, natomiast walidację zewnętrzną oparł o zbiorczą analizę badań DAPA-HF i DELIVER Jhund 2022. Wyniki wydają się w wystarczającym stopniu zbieżne.

5.2.10. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na ograniczenia czasowe procesu przygotowywania AWA, znaczny czas uzyskiwania wyników modelowania przedstawionych przez wnioskodawcę oraz stabilność wnioskowania (ICUR znacznie poniżej progu użyteczności kosztowej), analitycy Agencji odstąpili od wprowadzenia do modeli ewentualnych RSS dla komparatorów. Ewentualne RSS dla komparatorów zostały uwzględnione w BIA (patrz rozdział 6. *Ocena analizy wpływu na budżet*).

5.3. Przewlekła choroba nerek (PChN)

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

5.3.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.3.2. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. cost minimisation analysis).

Porównywane interwencje

W analizie ekonomicznej porównano stosowanie produktu leczniczego Diaflix (dapagliflozyna) w połączeniu z SoC ze stosowaniem empagliflozyny w połączeniu z SoC.

Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (PChN) z:

- eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² do <45 ml/min/1,73 m² bez stwierdzonej albuminurii i białkomoczu lub
- eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² do <90 ml/min/1,73 m² z potwierdzoną albuminurią i/lub białkomoczem

oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych (perspektywa Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (perspektywa NFZ i pacjenta), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

Horyzont czasowy

W analizie uwzględniono 5-letni horyzont czasowy ze względu na dostępność danych dotyczących skuteczności (dowodów na równorzędność terapii wraz z czasem jej trwania), jak również techniki analizy minimalizacji kosztów, w ramach której uwzględniono jedynie koszty stosowania porównywanych technologii.

Model

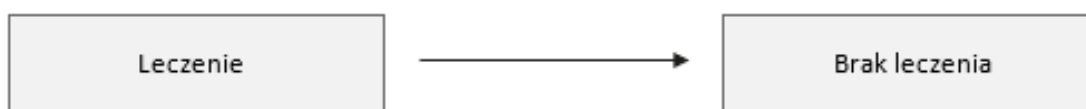
W analizie wykorzystano stworzony de novo model. Zdaniem wnioskodawcy konstrukcja modelu zapewnia możliwość powtórzenia wszystkich oszacowań i kalkulacji, jak również przeprowadzenie oszacowań i kalkulacji po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań między tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.

Większość danych wejściowych do modelu została określona na podstawie danych z badań dla dapagliflozyny oraz danych literaturowych. Ze względu na wybraną technikę analityczną (tj. analizę minimalizacji kosztów, CMA) wnioskodawca odstąpił od wyszukiwania i wykorzystywania danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych ze stosowaniem terapii we wnioskowanym wskazaniu. Ze względu na porównywalny profil bezpieczeństwa nie rozpatrywano również kosztów leczenia działań niepożądanych.

Wyróżnione w analizie koszty różniące dla leczenia ocenianymi technologiami, wnioskodawca określił biorąc pod uwagę koszty jednostkowe porównywanych terapii – dapagliflozyny i empagliflozyny.

Struktura modelu

Ze względu na rozpatrywaną technikę analityczną uwzględniono uproszczony schemat modelu analizy minimalizacji kosztów opierający się na dwóch stanach Markowa – Leczenia oraz Braku leczenia. W modelowaniu nie rozpatrywano oddzielnie stanu zgonu, ze względu na krótki horyzont czasowy. Przejście do stanu *Braku leczenia* możliwe jest zgodnie z przyjętą stopą dyskontynuacji.



Rycina 21. Schemat struktury modelu rozpatrywanego w niniejszej analizie ekonomicznej

Jedynie różniące koszty uwzględnione w modelowaniu to koszty aktywnej terapii. Czas horyzontu analizy przyjęto na poziomie 5 lat, na podstawie długości follow-up (4,2 lata) głównego badania uwzględnionego w AKL wnioskodawcy dotyczącego skuteczności dapagliflozyny – DECLARE-TIMI 58, wykorzystanego wraz z badaniem EMPA-REG OUTCOME do potwierdzenia braku istotnych statystycznie różnic w skuteczności rozpatrywanych technologii.

Przyjęte w niniejszej analizie stopy dyskontynuacji bazują na danych dotyczących dyskontynuacji z głównego badania DECLARE-TIMI 58 (Wiviott 2019). W analizie wrażliwości testowano również odsetek na podstawie wskazanego badania, który uwzględnia zgony chorych. W analizie rozpatrywano cykle miesięczne oraz brak korekty połowy cyklu.

5.3.3. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Populację pacjentów uwzględnioną w modelu stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek. W ramach wartości wejściowych do modelu w analizie wykorzystano parametr wieku chorych [średni wiek w latach, (SD): $63,9 \pm 6,8$] pochodzący z badania oceniającego skuteczność stosowania dapagliflozyny DECLARE-TIMI 58.

Na podstawie przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego w ramach analizy klinicznej, analizy odnalezionych badań oraz wykonanego porównania pośredniego DAPA vs EMPA stwierdzono, że nie istnieją istotne statystycznie różnice między DAPA a EMPA w zakresie efektów zdrowotnych z wyjątkiem częstości zgonów sercowo-naczyniowych (CV) w populacji z eGFR 60-90 ml/min/1,73 m². W odniesieniu do zgonów CV, mimo uzyskania istotności statystycznej na korzyść EMPA w zakresie względnej częstości występowania punktu końcowego, bezwzględna różnica odsetka zgonów była minimalna: 2,84% vs 3,07%. Na granicy istotności statystycznej na korzyść EMPA odnotowano również różnicę w częstości zgonów z jakiegokolwiek przyczyny w populacji z UACR <30 mg/g, przy braku stwierdzonych różnic w populacji z eGFR 60-90 ml/min/1,73 m². Wnioskodawca stwierdził, iż nie jest to wystarczająco wpływająca na populację generalną różnica, aby przeprowadzać analizę użyteczności kosztów, szczególnie biorąc pod uwagę niską bezwzględną różnicę odsetków zgonów.

Ze względu na brak dostępnych dowodów w analizie w podgrupach UACR <30 mg/g oraz eGFR 60-90 ml/min/1,73 m² dotyczących bezpieczeństwa odstąpiono od uwzględnienia w analizie działań niepożądanych, przyjmując porównywalny profil bezpieczeństwa.

Model zaproponowany przez wnioskodawcę uwzględnia możliwość przerwania leczenia, aby odzwierciedlić liczbę pacjentów kończących terapię w poszczególnych cyklach. Dane dotyczące dyskontynuacji w analizie oparto na danych z badania DECLARE-TIMI 58. W analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne dane z badania DECLARE-TIMI 58 (uwzględniające zgony chorych) oraz dane z badania EMPA-REG OUTCOME. Zawarte w literaturze odsetki dyskontynuacji przeliczono na roczne stopy dyskontynuacji i uwzględniono je w modelu wnioskodawcy. Ze względu na brak dowodów na istnienie różnic w skuteczności analizowanych technologii przyjęto, że odsetek dyskontynuacji dla obu terapii flozynami będzie jednakowy.

W poniższej tabeli zestawiono uwzględnione dane dotyczące dyskontynuacji.

Tabela 31. Charakterystyka populacji w modelu ekonomicznym wnioskodawcy

Liczba pacjentów, którzy zakończyli leczenie	Czas obserwacji	Odsetek dyskontynuacji	Roczna stopa dyskontynuacji	Źródło
n = 1 811 (N = 8 582)	4,2 lata	21,1%	0,06	Badanie DECLARE-TIMI 58 (Wiviott 2019)
n = 2 340 (N = 8 582)		27,3%	0,08	
n = 1 097 (N = 4 687)	3,1 roku	23,7%	0,09	Badanie EMPA-REG OUTCOME (Zinman 2015)

Uwzględnione koszty

Wnioskodawca w ramach niniejszej analizy rozpatrywał wyłącznie koszty różniące ponoszone z obu uwzględnionych perspektyw, czyli koszty leków. Rozpatrywano jedynie koszty terapii różniących interwencję i komparator (DAPA oraz EMPA). W modelowaniu kosztów wnioskodawca nie uwzględnił terapii standardowej, w skojarzeniu z którą stosowane są flozyny, gdyż przyjęto, że w związku z założeniami o porównywalnej skuteczności interwencji i komparatora, skład terapii standardowej również powinien być porównywalny, a tym samym koszty terapii standardowej powinny być nieróżniące w rozpatrywanym modelowaniu.

Pozostałe koszty bezpośrednie związane z leczeniem przewlekłej choroby nerek, w tym następujących na jej skutek zdarzeń czy powikłań, jak również koszty działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków zostały uznane za nieróżniące, ze względu na założenia o porównywalnej skuteczności i porównywalnym profilu bezpieczeństwa terapii.

Wyceny jednostkowe leków naliczanych w ramach analizy uwzględniono na podstawie Obwieszczenia MZ wyliczonej z użyciem wag liczby zrefundowanych dawek dobowych dla obu prezentacji leku Jardiance (empagliflozyna), na podstawie danych zawierających informację o liczbie zrefundowanych opakowań,

publikowanych przez NFZ za okres od stycznia do lipca 2025 roku oraz na podstawie wnioskowanej ceny zbytu netto dapagliflozyny uzyskanej od zleceńodawcy.

Dane kosztowe uwzględnione w modelu ekonomicznym wnioskodawcy szczegółowo przedstawiono w rozdz. 4.3.1. AE wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

Ze względu na wybraną technikę analityczną (analizę minimalizacji kosztów, CMA) wnioskodawca odstąpił od wyszukiwania i wykorzystywania danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych ze stosowaniem terapii.

5.3.4. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.3.5. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 32. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	DAPA	EMPA	DAPA	EMPA
Koszt zastosowania technologii		6 276,21		7 399,18
Koszt inkrementalny [PLN]	-3 255,09		-3 900,18	
Koszt zastosowania technologii w horyzoncie rocznym [PLN]		1 563,33		1 843,05
Koszt inkrementalny w horyzoncie rocznym [PLN]	-810,80		-971,49	

Zgodnie z wynikami CMA wnioskodawcy roczny koszt stosowania DAPA z perspektywy NFZ wynosi PLN. W przypadku EMPA koszt stosowania oszacowany został na 1 563,33 PLN. Różnica rocznych kosztów stosowania porównywanych technologii wynosi -810,80 PLN na korzyść DAPA.

5.3.6. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca przeprowadził oszacowanie ceny zbytu netto (CZN), przy której różnica kosztu stosowania technologii wnioskowanej i komparatora jest równa zero. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy

Kategoria wyników	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	DAPA	EMPA	DAPA	EMPA
Cena progowa CZN / cena wynikająca z art. 13 [PLN]				

W związku z nieprzedstawieniem randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku Diafrix nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Wnioskodawca przedstawił w analizie wymaganą w takim przypadku kalkulację CZN leku Diafrix, wybierając jako technologię opcjonalną EMPA – uzyskano wyniki równy PLN. Oszacowana powyżej cena jest ceną wyższą od wnioskowanej.

5.3.7. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości z wykazanymi różnicami między analizą podstawową, a kolejnymi zmiennymi parametrami. Uzasadnienie i źródło uwzględnionych parametrów przedstawiono w rozdz. 5.1. AE wnioskodawcy. Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ przedstawiono w tabeli poniżej. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej przedstawiono w rozdz. 6.2.1., tab. 12. AE wnioskodawcy.

Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości DAPA vs EMPA z perspektywy NFZ

Parametr		Koszt DAPA [PLN]	Koszt EMPA [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]	Progowa CZN [PLN]
Wynik analizy podstawowej			6 276,21		
Odsetek chorych 65+ [%]	min		6 196,72		
	max		6 361,91		
Roczna stopa dyskontynuacji	min		7 189,45		
	alter		5 988,78		
	max		5 824,69		
Alternatywne dawkowanie EMPA	alter		15 690,53		
Horyzont czasowy	alter		2 853,66		
Stopa dyskonta kosztów	alter		7 073,65		

5.3.8. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Należy wskazać, iż formalnie populacja zdefiniowana przez wnioskodawcę jest węższa od populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym. W ramach analizy wnioskodawcy pominięto subpopulację dorosłych pacjentów z PChN z eGFR w zakresie 45-59 ml/min/1,73 m ² oraz ≥60 ml/min/1,73 m ² do < 90 ml/min/1,73 m ² bez stwierdzonej albuminurii i białkomoczu.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.3. „Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę” niniejszej AWA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Wnioskodawca wskazał na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem. Analizę wykonano techniką CMA.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	W związku z przyjętą techniką analityczną (CMA), w analizie nie dokonywano oszacowania efektów zdrowotnych.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Wnioskodawca w modelu uwzględnił dyskontowanie od 1 miesiąca cyklu.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	Analizę przeprowadzono metodą CMA.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	Analizę przeprowadzono metodą CMA.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości.

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

5.3.9. Ocena analizy ekonomicznej

Wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał CMA. Należy zaznaczyć, iż zgodnie z wytycznymi AOTMiT: „w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów”. Wnioskodawca w uzasadnieniu przyjętej techniki wskazuje na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem. W związku z powyższym ograniczenia przeprowadzonej AKL rzutują na zasadność przyjętej techniki analitycznej. W ocenie analityków Agencji brak wykazania istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi technologiami nie stanowi jednoznacznego dowodu o ich równorzędności. Taki wynik może wynikać m.in. z niewystarczającej mocy statystycznej badania lub zbyt małej liczebności próby. Ocena równorzędności wymaga przeprowadzenia badań zaprojektowanych specjalnie w tym celu, w których testowana jest hipoteza o równoważności (non-inferiority lub equivalence), z uprzednio zdefiniowanymi marginesami równorzędności. Spełnienie tych kryteriów pozwala na wiarygodne wnioskowanie o porównywalnej skuteczności analizowanych terapii.

Interwencję porównano z właściwym komparatorem (zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.3. „Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę” niniejszej AWA). 5-letni czasowy jest wystarczający dla omawianej jednostki chorobowej i analizowanych interwencji.

Zidentyfikowano błędy dotyczące ekstrakcji danych, tj. w odniesieniach bibliograficznych wnioskodawca w ramach analizy powoływał się na aktualne na dzień złożenia wniosku 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., przy czym do modelu zaciągnięto nieaktualne dane dotyczące dapagliflozyny. Powyżej zidentyfikowane błędy nie wpływają na wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Ponadto analitycy Agencji zwracają uwagę, iż wnioskodawca w modelu uwzględnił dyskontowanie od 1 miesiąca cyklu.

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną, która obejmowała weryfikację wartości parametrów wprowadzanych do modelu. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu nie zidentyfikowano błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca w ramach przeglądu odnalazł 1 analizę ekonomiczną pozwalającą na przeprowadzenie walidacji konwergencji. Odnaleziona w ramach przeglądu analiza NICE TA1075 obejmowała ocenę zasadności rekomendacji NICE dla DAPA u chorych z przewlekłą chorobą nerek. W ramach odnalezionej publikacji NICE TA1075 uwzględniono porównanie DAPA vs EMPA, w której również przyjmowano równorzędność analizowanych technologii w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, przy czym obejmującą cały zakres eGFR ≥ 20 -90 mL/min/1,73 m², z lub bez cukrzycy typu 2, w tym podgrupy z niskim uACR (<22,6 mg/mmol). W analizie przyjęto tą samą technikę analityczną, porównującą koszty terapii ze względu na równorzędną skuteczność, przyjmując również równoważne profile bezpieczeństwa.

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca przeanalizował wielkość dyskontynuacji dla stosowania DAPA na podstawie danych literaturowych.

5.3.10. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała znaczących ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, obejmującej płatnika publicznego i pacjenta.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Jako początek prognozowanego horyzontu czasowego przyjęto 1 stycznia 2026 roku.

Struktura modelu

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym. Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy tymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika.

Założenia scenariusza aktualnego:

- brak refundacji produktu leczniczego Diaflix i utrzymanie aktualnej struktury sprzedażowej grupy limitowej 251.0 do której należą leki z grupy flozyn: dapagliflozyna kanagliflozyna i empagliflozyna, brak refundacji produktu leczniczego Diaflix i utrzymanie aktualnej struktury sprzedażowej grupy limitowej 251.0, do której należą leki z grupy flozyn: dapagliflozyna kanagliflozyna i empagliflozyna,
- flozyny w grupie limitowej 251.0 dostępne są dla pacjentów przy udziale refundacji na poziomie 30%, bezpłatnie w ramach katalogu D2 (dla pacjentów 65+). Powyższe technologie są również dostępne pełnopłatnie na rynku otwartym we wskazaniach nierefundowanych.

Założenia scenariusza nowego:

- włączenie produktu leczniczego Diaflix do istniejącej grupy limitowej 251.0 i refundacja w pełnym zakresie wskazań rejestracyjnych za odpłatnością 30% i jednoczesnym umieszczeniu leku w katalogu D2 Obwieszczenia MZ,
- refundacja wnioskowanej technologii (biorąc pod uwagę niższą cenę i rozszerzony zakres wskazań refundacyjnych) wpłynie na zmiany struktury sprzedaży leków zawierających dapagliflozynę kanagliflozynę i empagliflozynę i częściowe przejmowanie ich udziałów rynkowych.refundacja wnioskowanej technologii (biorąc pod uwagę niższą cenę i rozszerzony zakres wskazań refundacyjnych) wpłynie na zmiany struktury sprzedaży leków zawierających dapagliflozynę, kanagliflozynę i empagliflozynę i częściowe przejmowanie ich udziałów rynkowych.

Dodatkowe warianty scenariusza nowego:

- wariant prezentujący uwzględnienie tylko subpopulacji pacjentów stosujących Diaflix we wskazaniu rozszerzonym względem aktualnego zakresu wskazań refundowanych dla flozyn.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową stanowią (zgodnie z ChPL Diaflix):

1. Dorośli pacjenci i dzieci w wieku 10 lat i starsze z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, u których produkt leczniczy Diaflix stosowany byłby jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne:

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.

2. Dorośli pacjenci z objawową przewlekłą niewydolnością serca.
3. Dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek.

Założenia szacowania populacji w modelu Wnioskodawcy

Oszacowanie populacji przeprowadzono na podstawie [REDAKTOWANO] oraz danych refundacyjnych NFZ dla produktów leczniczych z grupy limitowej 251.0 za okres 2021–2025. Następnie, przy uwzględnieniu rozkładu wskazań, przeprowadzono ekstrapolację tych danych na lata 2026-2027. Założono, że wejście tańszego leku generycznego i rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla dapagliflozyny będzie związane z przejmowaniem pacjentów stosujących aktualnie floszyn.

Udziały w rynku

Objęcie refundacją produktu Diaflix jako pierwszego odpowiednika dapagliflozyny spowoduje obniżenie limitu finansowania w grupie limitowej 251.0, co przełoży się na wzrost dopłaty pacjenta do innych leków z grupy floszyn. Zainicjuje to proces przejmowania przez wnioskowaną technologię części udziałów rynkowych pozostałych floszyn:

- dynamikę przejmowania rynku refundowanej dapagliflozyny (Forxiga) przez tańszy lek Diaflix oparto na zaobserwowanej dynamice podobnego przypadku ([REDAKTOWANO] [REDAKTOWANO])
- dynamikę przejmowania udziałów kanagliflozyny lub empagliflozyny oparto na trendzie sprzedażowym [REDAKTOWANO]

Przyjęte w modelu udziały rynkowe przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Udziały leków z grupy floszyn w rynku (obliczenia AOTMiT na podstawie modelu Wnioskodawcy)

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Cukrzyca typu 2				
Jardiance (empagliflozyna), 28 tabl.	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Jardiance (empagliflozyna), 60 tabl.	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Invokana (kanagliflozyna)	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Forxiga (dapagliflozyna)	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Diaflix (dapagliflozyna)	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Niewydolność serca				
Jardiance (empagliflozyna), 28 tabl.	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Jardiance (empagliflozyna), 60 tabl.	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Invokana (kanagliflozyna)	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Forxiga (dapagliflozyna)	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Diaflix (dapagliflozyna)	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Przewlekła choroba nerek				
Jardiance (empagliflozyna (28 tabl.))	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Jardiance (empagliflozyna 60 tabl.)	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Invokana (kanagliflozyna)	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Forxiga (dapagliflozyna)	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Diaflix (dapagliflozyna)	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]

Uwzględnione koszty

Scenariusz aktualny

Obecnie na Wykazie Leków Refundowanych są umieszczone cztery leki zawierające flozyny. Leki te są refundowane w grupie limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny”. Wszystkie prezentacje zakwalifikowane do grupy limitowej 251.0 znajdują się na liście leków, które przysługują świadczeniobiorcom po ukończeniu 65. roku życia bezpłatnie (wykaz D2).

Tabela 37. Warunki refundacji flozyn grupie limitowej 251.0, przyjęte przez Wnioskodawcę jako scenariusz aktualny

Nazwa, postać, dawka	CZN [PLN]	CD [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Dopłaty pacjenta [PLN]	Dopłata NFZ [PLN]
Invokana (canagliflozinum), 30 tabl, 100mg	125,40	160,18	160,18	30%	48,05 zł	112,13 zł
Forxiga (dapagliflozinum), 30 tabl. 10mg	125,40	160,18	160,18	30%	48,05 zł	112,13 zł
Jardiance (empagliflozinum), 28 tabl. 10mg	117,00	150,09	150,09	30%	45,03 zł	105,06 zł
Jardiance (empagliflozinum), 60 tabl. 10mg	250,71	307,95	307,95	30%	92,39 zł	215,56 zł

Scenariusz nowy

Wnioskodawca zakłada włączenie leku Diaflix do istniejącej grupy limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny”. Wnioskowana technologia znajdzie się również na wykazie D2 (bezpłatnie dla pacjentów 65+).

Tabela 38. Warunki refundacji flozyn po włączeniu Diaflixu do grupy limitowej 251.0

Nazwa, postać, dawka	CZN [PLN]	CD [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Dopłaty pacjenta [PLN]	Dopłata NFZ [PLN]
Diaflix (dapagliflozinum), 30 tabl. 10mg						
Invokana (canagliflozinum), 30 tabl, 100mg						
Forxiga (dapagliflozinum), 30 tabl. 10mg						
Jardiance (empagliflozinum), 28 tabl. 10mg						
Jardiance (empagliflozinum), 60 tabl. 10mg						

Podsumowanie założeń Wnioskodawcy

Tabela 39. Wyszczególnienie założeń analizy wpływu na budżet

[illegible]

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej obejmującej wpływ refundacji Diaflicxu na grupę limitową 251.0

Poniższe wyniki obejmują zarówno efekt rozszerzenia wskazań refundacyjnych dapagliflozyny (a tym samym częściowe przejęcie udziałów rynku pełnopłatnego flozyn), jak i efekt generyczny/substytucyjny (związany z przejmowaniem udziałów rynkowych leków refundowanych, jako tańszy odpowiednik terapeutyczny).

6.2.1.1. Cukrzyca typu 2

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji z cukrzycą typu 2

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana**		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym***		

* Populacja stosująca obecnie flozyny w cukrzycy typu 2 jako leczenie refundowane i nierefundowane.

** Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Forxiga w leczeniu cukrzycy typu 2.

*** Pacjenci rozpoczynający terapię Diaflix: stosujący dotychczas leczenie flozynami dostępnymi na rynku leków pełnopłatnych, pacjenci dotychczas nielečení, pacjenci stosujący wcześniej leczenie flozynami refundowanymi, a także zmieniający terapię z uwagi na pojawienie się tańszej alternatywy. Liczba pacjentów w II roku refundacji została przedstawiona jako nowi pacjenci podejmujący leczenie Diaflix aby zobrazować dynamikę przejmowania rynku. Łączna populacja pacjentów stosujących leczenie na koniec II roku wynosi (I+II rok).

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Jardiance (empagliflozyna), 28 tabl.				
Jardiance (empagliflozyna), 60 tabl.				
Invokana (kanagliflozyna)				
Forxiga (dapagliflozyna)				
Diaflix (dapagliflozyna)				
KOSZT CAŁKOWITY				
Scenariusz nowy				
Jardiance (empagliflozyna), 28 tabl.				
Jardiance (empagliflozyna), 60 tabl.				
Invokana (kanagliflozyna)				
Forxiga (dapagliflozyna)				
Diaflix (dapagliflozyna)				
KOSZT CAŁKOWITY				
Koszty inkrementalne				
Jardiance (empagliflozyna), 28 tabl.				
Jardiance (empagliflozyna), 60 tabl.				
Invokana (kanagliflozyna)				
Forxiga (dapagliflozyna)				
Diaflix (dapagliflozyna)				
KOSZT CAŁKOWITY	-89 453 926 zł	-121 028 342 zł	-161 420 206 zł	-252 281 600 zł

6.2.1.2. Niewydolność serca

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji z niewydolnością serca

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana**		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym***		

* Populacja stosująca obecnie flozyny w niewydolności serca jako leczenie refundowane i nierefundowane.

** Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Forxiga w leczeniu niewydolności serca.

*** Pacjenci rozpoczynający terapię Diaflix: stosujący dotychczas leczenie flozynami dostępnymi na rynku leków pełnopłatnych, pacjenci dotychczas nieleczeni, pacjenci stosujący wcześniej leczenie flozynami refundowanymi, a także zmieniający terapię z uwagi na pojawienie się tańszej alternatywy. Liczba pacjentów w II roku refundacji została przedstawiona jako nowi pacjenci podejmujący leczenie Diaflix aby zobrazować dynamikę przejmowania rynku. Łączna populacja pacjentów stosujących leczenie na koniec II roku wynosi (I+II rok).

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Jardiance (empagliflozyna), 28 tabl.				
Jardiance (empagliflozyna), 60 tabl.				
Forxiga (dapagliflozyna)				
Diaflix (dapagliflozyna)				
KOSZT CAŁKOWITY				
Scenariusz nowy				
Jardiance (empagliflozyna), 28 tabl.				
Jardiance (empagliflozyna), 60 tabl.				
Forxiga (dapagliflozyna)				
Diaflix (dapagliflozyna)				
KOSZT CAŁKOWITY				
Koszty inkrementalne				
Jardiance (empagliflozyna), 28 tabl.				
Jardiance (empagliflozyna), 60 tabl.				
Forxiga (dapagliflozyna)				
Diaflix (dapagliflozyna)				
KOSZT CAŁKOWITY	-58 398 154 zł	-83 777 449 zł	- 109 128 594 zł	- 172 375 535 zł

6.2.1.3. Przewlekła choroba nerek

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji z przewlekłą chorobą nerek

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana**		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym***		

* populacja stosująca obecnie flozyny w przewlekłej chorobie nerek jako leczenie refundowane i nierefundowane.

** Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Forxiga w leczeniu przewlekłej choroby nerek.

*** Pacjenci rozpoczynający terapię Diaflix: stosujący dotychczas leczenie flozynami dostępnymi na rynku leków pełnopłatnych, pacjenci dotychczas nieleczeni, pacjenci stosujący wcześniej leczenie flozynami refundowanymi, a także zmieniający terapię z uwagi na pojawienie się tańszej alternatywy. Liczba pacjentów w II roku refundacji została przedstawiona jako nowi pacjenci podejmujący leczenie Diaflix aby zobrazować dynamikę przejmowania rynku. Łączna populacja pacjentów stosujących leczenie na koniec II roku wynosi (I+II rok).

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Jardiance (empagliflozyna), 28 tabl.				
Jardiance (empagliflozyna), 60 tabl.				
Forxiga (dapagliflozyna)				
Diaflix (dapagliflozyna)				
KOSZT CAŁKOWITY				
Scenariusz nowy				
Jardiance (empagliflozyna), 28 tabl.				
Jardiance (empagliflozyna), 60 tabl.				
Forxiga (dapagliflozyna)				
Diaflix (dapagliflozyna)				
KOSZT CAŁKOWITY				
Koszty inkrementalne				
Jardiance (empagliflozyna), 28 tabl.				
Jardiance (empagliflozyna), 60 tabl.				
Forxiga (dapagliflozyna)				
Diaflix (dapagliflozyna)				
KOSZT CAŁKOWITY	-1 814 728 zł	-2 583 220 zł	- 3 289 398 zł	- 5 120 468 zł

6.2.2. Wyniki dodatkowej analizy obejmującej tylko subpopulację rozszerzoną względem aktualnych wskazań refundacyjnych flozyn

W ramach dodatkowej analizy przedstawiono wyniki BIA prezentujące inkrementalne koszty leczenia lekiem Diaflix w wyodrębnionej subpopulacji, rozszerzonej względem wskazań refundacyjnych flozyn. Przyjęto założenie, że pacjenci stosujący terapię flozynami poza wskazaniami refundacyjnymi tych leków – stosują terapię pełnopłatną. Rozszerzenie wskazań refundacyjnych wnioskowanej technologii do całości zakresu wskazań rejestracyjnych dapagliflozyny, będzie związane w przejściu udziałów aktualnej terapii pełnopłatnej.

Prezentacja wyników dla populacji rozszerzonej obejmuje wpływ refundacji Diaflixu na przejście udziałów terapii stosowanych wyłącznie pełnopłatnie na rynku otwartym. Nie uwzględnia natomiast efektu przejmowania udziałów innych refundowanych flozyn. Pełny wpływ wnioskowanej technologii na strukturę sprzedaży przedstawiono we wcześniejszym rozdziale (6.2.1).

Poniższe obliczenia przedstawiono na podstawie modelu Wnioskodawcy.

- **Cukrzyca**

Refundacja produktu leczniczego Diaflix w populacji leczonych dotąd flozynami pełnopłatnie byłaby związana z [REDAKTOWANE] dla płatnika publicznego na poziomie [REDAKTOWANE] w I roku analizy i [REDAKTOWANE] zł w II roku analizy. Biorąc pod uwagę perspektywę wspólną, refundacja wnioskowanej technologii w populacji leczonych dotąd flozynami pełnopłatnie byłaby związana z [REDAKTOWANE] na poziomie [REDAKTOWANE] w I roku analizy i [REDAKTOWANE] w II roku analizy.

- **Niewydolność serca**

Refundacja produktu leczniczego Diaflix w populacji leczonych dotąd flozynami pełnopłatnie byłaby związana z [REDAKTOWANE] dla płatnika publicznego na poziomie [REDAKTOWANE] w I roku analizy i [REDAKTOWANE] zł w II roku analizy. Biorąc pod uwagę perspektywę wspólną, refundacja wnioskowanej technologii w populacji leczonych dotąd flozynami pełnopłatnie byłaby związana z [REDAKTOWANE] na poziomie [REDAKTOWANE] w I roku analizy i [REDAKTOWANE] w II roku analizy.

- **Przewlekła choroba nerek**

Refundacja produktu leczniczego Diaflix w populacji leczonych dotąd flozynami pełnopłatnie byłaby związana z [REDAKTOWANE] dla płatnika publicznego na poziomie [REDAKTOWANE] w I roku analizy i [REDAKTOWANE] zł w II roku analizy. Biorąc pod uwagę perspektywę wspólną, refundacja wnioskowanej technologii w populacji leczonych dotąd flozynami pełnopłatnie byłaby związana z [REDAKTOWANE] na poziomie [REDAKTOWANE] tys. zł w I roku analizy i [REDAKTOWANE] w II roku analizy.

6.2.3. Wyniki dodatkowej analizy obejmującej [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]						
[REDAKTOWANE]						

Tabela 46 [REDAKTOWANE]

Nazwa, postać, dawka	CZN [PLN]	CD [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Dopłaty pacjenta [PLN]	Dopłata NFZ [PLN]
----------------------	-----------	----------	------------------------------------	--------------------	------------------------	-------------------

- Cukrzyca typu 2

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet dla założenia o

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
KOSZT CAŁKOWITY				
Scenariusz nowy				
KOSZT CAŁKOWITY				
Koszty inkrementalne				
KOSZT CAŁKOWITY				

- Niewydolność serca

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet dla założenia o

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
KOSZT CAŁKOWITY				
Scenariusz nowy				
KOSZT CAŁKOWITY				
Koszty inkrementalne				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
KOSZT CAŁKOWITY				

- **Przewlekła choroba nerek**

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet dla założenia o

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
KOSZT CAŁKOWITY				
Scenariusz nowy				
KOSZT CAŁKOWITY				
Koszty inkrementalne				
KOSZT CAŁKOWITY				

6.2.4. Wyniki analiz wrażliwości

Scenariusz minimalny i maksymalny wyników przygotowano w oparciu o inne metodologie obliczania zużycia dapagliflozyny..

- **Cukrzyca**

W analizie wrażliwości koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego w scenariuszu minimalnym wyniosły zł w I roku i zł w II roku refundacji. W scenariuszu maksymalnym wyniosły - zł w I roku i zł w II roku refundacji.

Biorąc pod uwagę perspektywę wspólną, koszty inkrementalne w analizie wrażliwości wyniosły w scenariuszu minimalnym zł w I roku i w II roku refundacji. W scenariuszu maksymalnym wyniosły zł w I roku i zł w II roku refundacji.

- **Niewydolność serca**

W analizie wrażliwości koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego w scenariuszu minimalnym wyniosły zł w I roku i zł w II roku refundacji. W scenariuszu maksymalnym wyniosły zł w I roku i zł w II roku refundacji.

Biorąc pod uwagę perspektywę wspólną, koszty inkrementalne w analizie wrażliwości wyniosły w scenariuszu minimalnym wyniosły zł w I roku i w II roku refundacji. W scenariuszu maksymalnym wyniosły zł w I roku i zł w II roku refundacji.

- **Przewlekła choroba nerek**

W analizie wrażliwości koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego w scenariuszu minimalnym wyniosły zł w I roku i zł w II roku refundacji. W scenariuszu maksymalnym wyniosły zł w I roku i zł w II roku refundacji.

Biorąc pod uwagę perspektywę wspólną, koszty inkrementalne w analizie wrażliwości w scenariuszu minimalnym wyniosły [REDAKTOWANE] zł w I roku i [REDAKTOWANE] zł w II roku refundacji. W scenariuszu maksymalnym wyniosły [REDAKTOWANE] zł w I roku i [REDAKTOWANE] zł w II roku refundacji.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 50. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	NIE	Warunki refundacji flozyn obecnych w grupie limitowej 251.0, nie są aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego. Biorąc pod uwagę datę złożenia Wniosku (tj. 24.10.2025 r.), kosztowe dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach powinny być zbieżne z Obwieszeniem MZ z dnia 17 września 2025. W ramach obliczeń własnych przedstawiono wpływ aktualizacji danych kosztowych dla flozyn na wyniki BIA
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wątpliwości Agencji budzi założenie Wnioskodawcy dotyczące dynamiki przejmowania udziałów rynkowych pełnopłatnej terapii flozynami przez Diafrix (z uwagi na rozszerzenie wskazań i umożliwienie leczenia refundowanego w tej populacji pacjentów). Uwzględniona przez Wnioskodawcę dynamika zmian zakłada, że na koniec II roku refundacji Diafrixu – nadal ponad połowa pacjentów stosowałaby pełnopłatnie inne flozyny (od początkowych [REDAKTOWANE] na koniec II roku). To założenie jest poparte co prawda dynamiką sprzedaży innego leku ale wątpliwości budzi fakt, czy w przypadku wnioskowanej populacji - aż ponad połowa pacjentów nie zdecydowałaby się na możliwość refundowanej terapii. Takie założenie może wpływać na niedoszacowanie przyszłych, rzeczywistych kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego. Przy przyjęciu przez Agencję testowego założenia o zmniejszeniu udziałów terapii pełnopłatnych (od początkowych [REDAKTOWANE] na koniec II roku analizy) – szacowane przez wnioskodawcę [REDAKTOWANE] dla płatnika publicznego [REDAKTOWANE] zł w I roku i o [REDAKTOWANE] zł w II roku (cukrzyca). W przypadku populacji z niewydolnością serca byłoby to [REDAKTOWANE], a w przypadku populacji z przewlekłą chorobą nerek – o [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–

Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/NIE	Model ekonomiczny dołączony do wniosku o dofinansowanie zawiera błędy uniemożliwiające generowanie wyniku wariantu maksymalnego analizy BIA.

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia zidentyfikowane przez Analityków Agencji przedstawiono w tabeli powyżej. Pozostałe elementy struktury modelu i założeń Wnioskodawcy należy uznać za prawidłowe.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Aktualizacja warunków refundacji dla flozyn obecnych w grupie limitowej 251.0

W ramach obliczeń własnych przedstawiono aktualizację wyników analizy wpływu na budżet przy uwzględnieniu cen i warunków refundacji dla flozyn obecnych w grupie limitowej 251.0., właściwych na dzień złożenia wniosku. Wyniki obliczeń własnych przedstawiono dla założeń wariantu podstawowego, z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej. Do obliczeń wykorzystano model Wnioskodawcy modyfikując dane wejściowe dotyczące kosztów flozyn dla scenariusza istniejącego.

Tabela 51. Warunki refundacji flozyn obecnych w grupie limitowej 251.0 na podstawie Obwieszczenia MZ z 17 września 2025 r. [PLN]

Nazwa, postać, dawka	CZN	UCZ	CHB	CD	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłaty świadczeniobiorcy
Invokana (kanagliflozyna), 30 tabl, 100mg	125,40	135,43	143,55	159,82	152,65	30%	52,97
Forxiga (dapagliflozyna), 30 tabl. 10mg	119,13	128,66	136,38	152,65	152,65	30%	45,80
Jardiance (empagliflozyna), 28 tabl. 10mg	117,00	126,36	133,94	149,75	142,47	30%	50,02
Jardiance (empagliflozyna), 60 tabl. 10mg	250,71	270,77	287,01	307,56	305,30	30%	93,85

Wyniki obliczeń własnych

Obwieszczenie MZ aktualne na dzień złożenia wniosku zawierało niższy limit finansowania leków z grupy 251.0 względem danych przyjętych w modelu Wnioskodawcy – aktualizacja tych danych w ramach obliczeń własnych wpłynęła na [REDACTED]

- Cukrzyca**

Aktualizacja kosztowych danych refundacyjnych dla flozyn wpłynęła [REDACTED]

[REDACTED] (perspektywa płatnika publicznego).

Biorąc pod uwagę perspektywę wspólną, aktualizacja danych kosztowych wpłynęła na [REDACTED]

- Niewydolność serca**

Aktualizacja kosztowych danych refundacyjnych dla flozyn wpłynęła na

(perspektywa płatnika publicznego).

Biorąc pod uwagę perspektywę wspólną, aktualizacja danych kosztowych wpłynęła na

- **Przewlekła choroba nerek**

Aktualizacja kosztowych danych refundacyjnych dla flozyn wpłynęła na

Biorąc pod uwagę perspektywę wspólną, aktualizacja danych kosztowych wpłynęła na

Aktualizacja warunków refundacji dla flozyn obecnych w grupie limitowej 251.0 z uwzględnieniem rzeczywistych RSS

W ramach powyższej aktualizacji wyników BIA uwzględniono dodatkowy parametr jakim są rzeczywiste wartości RSS dla Wyniki obliczeń własnych przedstawiono dla założeń wariantu podstawowego, z perspektywy płatnika publicznego. Do obliczeń wykorzystano model Wnioskodawcy modyfikując dane wejściowe dotyczące kosztów flozyn dla scenariusza istniejącego.

Tabela 52. Warunki RSS dla flozyn obecnych w grupie limitowej 251.0

Nazwa, postać, dawka	Instrument podziału ryzyka uzgodniony z MZ	Data decyzji MZ
		16.09.2025 r.
		16.06.2025 r.
		16.06.2025 r.

Wyniki obliczeń własnych:

- **Cukrzyca**

Aktualizacja kosztowych danych refundacyjnych dla flozyn I roku analizy wpłynęła na zmianę kierunku oszacowań: z prognozowanych przez Wnioskodawcę dla płatnika publicznego na poziomie W II roku analizy prognozowane przez Wnioskodawcę

- **Niewydolność serca**

Aktualizacja kosztowych danych refundacyjnych dla flozyn I roku analizy wpłynęła z prognozowanych przez Wnioskodawcę dla płatnika publicznego na poziomie W II roku analizy prognozowane przez Wnioskodawcę w II roku analizy.

- **Przewlekła choroba nerek**

Aktualizacja kosztowych danych refundacyjnych dla flozyn I roku analizy wpłynęła na poziomu oszacowanych Wnioskodawcę dla płatnika publicznego W II roku analizy prognozowane przez Wnioskodawcę

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Diaflix (dapagliflozyna) we wskazaniach: cukrzyca typu 2, niewydolność serca oraz przewlekła choroba nerek, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 4.12.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Diaflix, dapagliflozin. Do niniejszej AWA włączano wyłącznie dokumenty opublikowane w języku angielskim. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących leku Diaflix.

W analizach problemu decyzyjnego (APD) wnioskodawcy przedstawiono rekomendacje refundacyjne dla leku oryginalnego, tj. leku Forxiga (dapagliflozyna) – szczegóły:

- Cukrzyca typu 2: 12 rekomendacji pozytywnych, 6 rekomendacji pozytywnych warunkowo oraz 5 rekomendacji negatywnych.
Dapagliflozyna otrzymała pozytywną rekomendację refundacyjną jako lek stosowany na wszystkich etapach leczenia (monoterapia, terapia podwójna, terapia potrójna) – najczęściej u pacjentów, u których kontrola glikemii pozostaje niewystarczająca mimo stosowania podstawowej farmakoterapii, takiej jak metformina lub pochodne sulfonilomocznika. Dodatkowo, stosowanie dapagliflozyny uzyskało pozytywną rekomendację refundacyjną w przypadku nietolerancji metforminy w monoterapii.
W rekomendacjach negatywnych wskazywano na niespełnienie wymogów proceduralnych przez producenta; brak istotnej wartości terapeutycznej dapagliflozyny w skojarzeniu z insulinoterapią, ze względu na niewystarczające dowody poprawy w twardych punktach końcowych; brak odpowiedniej jakości dowodów dotyczących stosowania dapagliflozyny w monoterapii i/lub w skojarzeniu z insuliną oraz niewystarczającą korzyść zdrowotną ze stosowania dapagliflozyny w trójtterapii z gliptynami oraz metforminą.
- Przewlekła niewydolność serca: 9 rekomendacji pozytywnych dotyczących stosowania dapagliflozyny w subpopulacji z obniżoną frakcją wyrzutową serca, pośród nich, w 3 rekomendacjach wskazano ograniczenie stosowania dapagliflozyny jako terapii uzupełniającej do zoptymalizowanego standardowego leczenia. Jedna rekomendacja była negatywna – dotyczyła w szczególności leczenia pierwszego rzutu lub w skojarzeniu z leczeniem standardowym, które nie zostało zoptymalizowane i obejmuje już połączenie walsartan/sakubitryl.
Kolejne 8 rekomendacji pozytywnych odnosiło się do subpopulacji z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową serca (tj. z LVEF >40%).
- Przewlekła choroba nerek: 7 rekomendacji pozytywnych. 3 rekomendacje dotyczyły chorych, u których współczynnik przesączania kłębuszkowego eGFR wynosi 25-75 ml/min/1,73 m² oraz stosunek albumina/kreatynina (uACR) mieści się w zakresie 22,6-565 mg/mmol (200-5000 mg/g). W 2 rekomendacjach zaleca się stosowanie dapagliflozyny w szerszym zakresie, tj. od niższego poziomu eGFR w zakresie od 20 do <45 ml/min/1,73 m² lub od 45 do 90 ml/min/1,73 m² przy spełnieniu dodatkowego kryterium (tylko dla grupy eGFR 45-90) w postaci wymogu albuminurii w całym przedziale lub rozpoznania cukrzycy typu 2. Natomiast 2 rekomendacje dotyczyły całej populacji z przewlekłą chorobą nerek.

Szczegóły znajdują się w rozdz.: 4.4.2. ADP DMT2, 4.3.2. APD HF oraz w rozdz. 4.4.2. APD CKD.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 53. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę leku Diafrix (dapagliflozyna) nie jest finansowany w żadnym kraju UE i EFTA (na 30 wskazanych). Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza Kliniczna - cukrzyca	Diaflox (dapagliflozyna) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi. Cukrzyca typu 2. [REDACTED] Analiza Kliniczna. Wersja 1.1; Poznań, styczeń 2026
Analiza Kliniczna - serce	Diaflox (dapagliflozyna) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi. Objawowa przewlekła niewydolność serca. [REDACTED] Analiza Kliniczna. Wersja 1.1; Poznań, styczeń 2026
Analiza Kliniczna - nerki	Diaflox (dapagliflozyna) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi. Przewlekła choroba nerek. [REDACTED] Analiza Kliniczna. Wersja 1.1; Poznań, styczeń 2026
Analiza Ekonomiczna cukrzyca	Diaflox (dapagliflozyna) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi. Cukrzyca typu 2. [REDACTED] Analiza Ekonomiczna. Wersja 1.1; Poznań, styczeń 2026
Analiza Ekonomiczna – serce	Diaflox (dapagliflozyna) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi. Cukrzyca typu 2. [REDACTED] Analiza Ekonomiczna. Wersja 1.1; Poznań, styczeń 2026
Analiza Ekonomiczna – nerki	Diaflox (dapagliflozyna) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi. Przewlekła choroba nerek. [REDACTED] Analiza Ekonomiczna. Wersja 1.1; Poznań, styczeń 2026
Analiza Wpływu na Budżet	Diaflox (dapagliflozyna) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi. Cukrzyca typu 2, niewydolność serca, przewlekła choroba nerek. Analiza Wpływu na Budżet. [REDACTED] Analiza Kliniczna. Wersja 1.2; Poznań, styczeń 2026
Uzupełnienia ws. minimalnych wymagań	Polpharma: Odpowiedź na pismo AOTMiT ws. niespełnienia minimalnych wymagań z dnia 28 listopada 2025 r. (znak: OTAP.423.1.2025.21.DD)

Badania pierwotne i wtórne

Addo 2024	Addo, B., et al., Dapagliflozin in Heart Failure: A Comprehensive Meta-analysis on Functional Capacity, Symptoms, and Safety Outcomes. <i>Am J Cardiovasc Drugs</i> , 2024. 24(6): p. 753-773. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39261443/ [data dostępu: 23.01.2026 r.]
Ambrosy 2025	Ambrosy, A.P., et al., Baseline kidney function and the effects of dapagliflozin on health status in heart failure in DEFINE-HF and PRESERVED-HF. <i>ESC Heart Fail</i> , 2025. 12(3): p. 1676-1681. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12055384/ [data dostępu: 23.01.2026 r.]
Bakker 2025	Bakker WM, Heerspink HJL, Berger SP, et al; Renal Lifecycle Trial Investigators. Rationale and design of the Renal Lifecycle trial assessing the effect of dapagliflozin on cardiorenal outcomes in severe chronic kidney disease. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2025 Aug 29;40(9):1746-1755. doi: 10.1093/ndt/gfaf046. PMID: 40053493; PMCID: PMC12394133. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40053493/ [data dostępu: 23.01.2026 r.]
Bhatt 2023	Bhatt, A.S., et al., Effect of dapagliflozin on health status and quality of life across the spectrum of ejection fraction: Participant-level pooled analysis from the DAPA-HF and DELIVER trials. <i>Eur J Heart Fail</i> , 2023. 25(7): p. 981-988. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37211977/ [data dostępu: 23.01.2026 r.]
Bonnesen 2025	Bonnesen K, Heide-Jørgensen U, Christensen DH, et al. Effectiveness of Empagliflozin vs Dapagliflozin for Kidney Outcomes in Type 2 Diabetes. <i>JAMA Intern Med</i> . 2025 Mar 1;185(3):314-323. doi: 10.1001/jamainternmed.2024.7381. PMID: 39836391; PMCID: PMC11877187. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39836391/ [data dostępu: 23.01.2026 r.]
Cahn 2020	Cahn, A., et al., Cardiorenal outcomes with dapagliflozin by baseline glucose-lowering agents: Post hoc analyses from DECLARE-TIMI 58. <i>Diabetes Obes Metab</i> , 2021. 23(1): p. 29-38.
Cherney 2020	Cherney DZI, Dekkers CCJ, Barbour SJ, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> . 2020 Jul;8(7):582-593. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30162-5. Erratum in: <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> . 2020 Aug;8(8):e3. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30217-5. PMID: 32559474. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32559474/ [data dostępu: 23.01.2026 r.]
Crabtree 2021	Thomas S.J. Crabtree, A.B., Jackie Elliott, Rajeev Raghavan, et al. Effect of empagliflozin on albuminuria, eGFR and serum creatinine: updated results from the ABCD nationwide empagliflozin audit. <i>Br J Diabetes</i> , 2021. 21: p. 62-66. https://bjd-abcd.com/index.php/bjd/article/view/629 [data dostępu: 23.01.2026 r.]
Dekkers 2018	Dekkers CCJ, Wheeler DC, Sjöström CD, et al. Effects of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and Stages 3b-4 chronic kidney disease. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2018 Nov 1;33(11):2005-2011. doi: 10.1093/ndt/gfx350. Erratum in: <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2018 Jul 1;33(7):1280. doi: 10.1093/ndt/gfy135. PMID: 29370424; PMCID: PMC6212718. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29370424/ [data dostępu: 23.01.2026 r.]

- Del Prato 2015** 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.
- Docherty 2021** Docherty, K.F., et al., *Extrapolating Long-term Event-Free and Overall Survival With Dapagliflozin in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: An Exploratory Analysis of a Phase 3 Randomized Clinical Trial*. *JAMA Cardiol*, 2021. 6(11): p. 1298-1305. <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2782405> [data dostępu: 23.01.2026 r.]
- Docherty 2025** Docherty, K.F., et al., Benefit of early initiation of disease-modifying therapy in community-based patients with suspected heart failure. *Eur Heart J*, 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40879671/> [data dostępu: 23.01.2026 r.]
- Edmonston 2024** Edmonston D, Mulder H, Lydon E, et al. Kidney and Cardiovascular Effectiveness of SGLT2 Inhibitors vs GLP-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2024 Aug 20;84(8):696-708. doi: 10.1016/j.jacc.2024.06.016. PMID: 39142723. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39142723/> [data dostępu: 23.01.2026 r.]
- Hadjadj 2023** Hadjadj S, Cooper ME, Steubl D, et al. Empagliflozin and Rapid Kidney Function Decline Incidence in Type 2 Diabetes: An Exploratory Analysis From the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Kidney Med*. 2023 Dec 18;6(3):100783. doi: 10.1016/j.xkme.2023.100783. PMID: 38419787; PMCID: PMC10900108. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38419787/> [data dostępu: 23.01.2026 r.]
- Henry 2012** 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.
- Herrington 2018** Herrington WG, Preiss D, Haynes R, et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J*. 2018 Dec;11(6):749-761. doi: 10.1093/ckj/sfy090. Epub 2018 Oct 25. Erratum in: *Clin Kidney J*. 2019 Feb 11;13(4):722. doi: 10.1093/ckj/sfz009. PMID: 30524708; PMCID: PMC6275453. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30524708/> [data dostępu: 23.01.2026 r.]
- Jhund 2024** Jhund, P.S., et al., Mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure: an individual patient level meta-analysis. *Lancet*, 2024. 404(10458): p. 1119-1131.
- Kosiborod 2025** Kosiborod, M.N., et al., Effect of Dapagliflozin on Health Status in Patients With Preserved or Mildly Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2023. 81(5): p. 460-473. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109722073144?via%3Dihub> [data dostępu: 23.01.2026 r.]
- Lin 2019** Lin YH, Huang YY, Hsieh SH, et al. Renal and Glucose-Lowering Effects of Empagliflozin and Dapagliflozin in Different Chronic Kidney Disease Stages. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Nov 22;10:820. doi: 10.3389/fendo.2019.00820. PMID: 31824432; PMCID: PMC6883723. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31824432/> [data dostępu: 23.01.2026 r.]
- Lin 2025** Lin R, Hsu CL, Shih MC, et al. Comparison of the renal outcomes of novel antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes with chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2026 Jan;28(1):518-528. doi: 10.1111/dom.70224. Epub 2025 Oct 28. PMID: 41147324; PMCID: PMC12673457. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41147324/> [data dostępu: 23.01.2026 r.]
- McMurray 2019** 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. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1911303> [data dostępu: 23.01.2026 r.]
- McMurray 2024** McMurray, J.J.V., et al., Effect of Dapagliflozin Versus Placebo on Symptoms and 6-Minute Walk Distance in Patients With Heart Failure: The DETERMINE Randomized Clinical Trials. *Circulation*, 2024. 149(11): p. 825-838. <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065061> [data dostępu: 23.01.2026 r.]
- Mosenzon 2019** Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Aug;7(8):606-617. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30180-9. Epub 2019 Jun 10. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Aug;7(8):e20. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30221-9. PMID: 31196815. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31196815/> [data dostępu: 23.01.2026 r.]
- Mosenzon 2021** Mosenzon O, Wiviott SD, Heerspink HJL, et al. The Effect of Dapagliflozin on Albuminuria in DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care*. 2021 Aug;44(8):1805-1815. doi: 10.2337/dc21-0076. Epub 2021 Jul 7. PMID: 34233928; PMCID: PMC8385472. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34233928/> [data dostępu: 23.01.2026 r.]
- Mosenzon 2022** 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 Oct 1;45(10):2350-2359. doi: 10.2337/dc22-0382. PMID: 35997319; PMCID: PMC9862307. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35997319/> [data dostępu: 23.01.2026 r.]
- Nakhleh 2024** Nakhleh A, Abdul-Ghani M, Gazit S, et al. Real-world effectiveness of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on the progression of chronic kidney disease in patients without diabetes, with and without albuminuria. *Diabetes Obes Metab*. 2024 Aug;26(8):3058-3067. doi: 10.1111/dom.15623. Epub 2024 Apr 28. PMID: 38680053. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38680053/> [data dostępu: 23.01.2026 r.]
- Nassif 2019** Nassif, M.E., et al., *Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DEFINE-HF Trial*. *Circulation*, 2019. 140(18): p. 1463-1476. <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042929> [data dostępu: 23.01.2026 r.]

- Nassif 2021** Nassif, M.E., et al., The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med*, 2021. 27(11): p. 1954-1960. <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01536-x.pdf> [data dostępu: 23.01.2026 r.]
- Nassif 2023** Nassif, M.E., et al., Dapagliflozin Improves Heart Failure Symptoms and Physical Limitations Across the Full Range of Ejection Fraction: Pooled Patient-Level Analysis From DEFINE-HF and PRESERVED-HF Trials. *Circ Heart Fail*, 2023. 16(7): p. e009837. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10348645/> [data dostępu: 23.01.2026 r.]
- Nauck 2011** 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.
- Nauck 2014** 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.
- Neuen 2019** 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 Nov;7(11):845-854. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30256-6. Epub 2019 Sep 5. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Dec;7(12):e23. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30354-7. PMID: 31495651. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31495651/> [data dostępu: 23.01.2026 r.]
- Norhammar 2019** 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.
- Petrie 2020** 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.
- Pollock 2019** Pollock C, Stefánsson B, Reyner D, et al. Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin alone and in combination with saxagliptin and effect of dapagliflozin and saxagliptin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (DELIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Jun;7(6):429-441. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30086-5. Epub 2019 Apr 13. PMID: 30992195. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30992195/> [data dostępu: 23.01.2026 r.]
- Severino 2025** Severino, P., et al., Early in-hospital use of SGLT2i in heart failure patients with ischemic etiology. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2025. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10557-025-07714-0> [data dostępu: 23.01.2026 r.]
- Soleimani 2024** Soleimani, H., et al., Safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors drugs among heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*, 2024. 11(2): p. 637-648. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ehf2.14633> [data dostępu: 23.01.2026 r.]
- Solomon 2022** Solomon, S.D., et al., Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 2022. 387(12): p. 1089-1098. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2206286> [data dostępu: 23.01.2026 r.]
- Svensson 2024** Svensson MK, Tangri N, Bodegård J, et al. Dapagliflozin treatment of patients with chronic kidney disease without diabetes across different albuminuria levels (OPTIMISE-CKD). *Clin Kidney J*. 2024 Apr 4;17(8):sfae100. doi: 10.1093/ckj/sfae100. PMID: 39165293; PMCID: PMC11333959. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39165293/> [data dostępu: 23.01.2026 r.]
- Tangri 2024** Tangri N, Rastogi A, Nekeman-Nan C, et al. Dapagliflozin Utilization in Chronic Kidney Disease and Its Real-World Effectiveness Among Patients with Lower Levels of Albuminuria in the USA and Japan. *Adv Ther*. 2024 Mar;41(3):1151-1167. doi: 10.1007/s12325-023-02773-x. Epub 2024 Jan 19. PMID: 38240949; PMCID: PMC10879247. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38240949/>
- Vaduganathan 2022** Vaduganathan, M., et al., Estimated Long-Term Benefit of Dapagliflozin in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*, 2022. 80(19): p. 1775-1784. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36041669/> [data dostępu: 23.01.2026 r.]
- Vaduganathan 2022a** Vaduganathan, M., et al., SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet*, 2022. 400(10354): p. 757-767. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36041474/> [data dostępu: 23.01.2026 r.]
- Wanner 2017** Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2018 Jan 9;137(2):119-129. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028268. Epub 2017 Sep 13. PMID: 28904068. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28904068/> [data dostępu: 23.01.2026 r.]
- Wanner 2018** Wanner C, Heerspink HJL, Zinman B, et al. Empagliflozin and Kidney Function Decline in Patients with Type 2 Diabetes: A Slope Analysis from the EMPA-REG OUTCOME Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2018 Nov;29(11):2755-2769. doi: 10.1681/ASN.2018010103. Epub 2018 Oct 12. PMID: 30314978; PMCID: PMC6218863. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30314978/> [data dostępu: 23.01.2026 r.]
- Wiviott 2019** Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30415602. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415602/> [data dostępu: 23.01.2026 r.]
- Yang 2024** Yang, M., et al., Dapagliflozin and quality of life measured using the EuroQol 5-dimension questionnaire in patients with heart failure with reduced and mildly reduced/preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*, 2024. 26(7): p. 1524-1538. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ehf.3263> [data dostępu: 23.01.2026 r.]

- Zelniker 2021** 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 Jul 1;6(7):801-810. doi: 10.1001/jamacardio.2021.0660. PMID: 33851953; PMCID: PMC8047725. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33851953/> [data dostęp: 23.01.2026 r.]
- Zhang 2024** Zhang L, Zhang F, Bai Y, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors on serum uric acid levels in patients with chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2024 Jan 18;12(1):e003836. doi: 10.1136/bmjdr-2023-003836. PMID: 38238025; PMCID: PMC10807021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38238025/> [data dostęp: 23.01.2026 r.]

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ABCD-UKKA 2024** Dasgupta I, Zac-Varghese S, Chaudhry K, et al. Current management of chronic kidney disease in type-2 diabetes-A tiered approach: An overview of the joint Association of British Clinical Diabetologists and UK Kidney Association (ABCD-UKKA) guidelines. *Diabet Med.* 2025 Feb;42(2):e15450. doi: 10.1111/dme.15450. Epub 2024 Oct 17. PMID: 39415639; PMCID: PMC11733655. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39415639/> [dostęp: 08.12.2025 r.]
- ADA 2026** American Diabetes Association: Standards of Care in Diabetes – 2026. *Diabetes Care*; January 2026, volume 49, supplement 1
- CDA 2024** Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Working Group: Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults—2024 Update. *Can J Diabetes* 48 (2024) 415e424
- IDF 2025** International Diabetes Federation. IDF Global Clinical Practice Recommendations for Managing Type 2 Diabetes – 2025. <https://idf.org/t2d-cpr-2025>
- ISPAD 2024** ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Type 2 Diabetes in Children and Adolescents *Horm Res Paediatr* 2024;97:555–583 DOI: 10.1159/000543033
- KDIGO 2024** Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. (2024) vol. 105, S117-S314. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2024/03/KDIGO-2024-CKD-Guideline.pdf> [dostęp: 08.12.2025 r.]
- NICE 2023** Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management. NICE guideline Published: 1 August 2015; Last updated: 11 May 2023; www.nice.org.uk/guidance/ng18
- PTD 2025** Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą – 2025. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Curr Top Diabetes*, 2025; 5 (1)
- PTN 2024** Wytyczne konsultanta krajowego w dziedzinie nefrologii, konsultanta krajowego w dziedzinie medycyny rodzinnej oraz prezesa Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, dotyczące diagnostyki i leczenia przewlekłej choroby nerek w POZ, z uwzględnieniem opieki koordynowanej z dnia 19 lipca 2024 r. <https://ptmr.info.pl/wp-content/uploads/2024/10/Wytyczne-KK-dot.-PChN-w-opiece-koordynowanej-w-POZ.pdf> [dostęp: 08.12.2025 r.]
- RACGP 2025** RACGP: Management of type 2 diabetes: A handbook for general practice. Last updated: 21.08.2025

Pozostałe publikacje

- AWA Forxiga OT.423.0.15.2024** AOTMiT: Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.423.0.15.2024
- AWA Jardiance OT.423.0.11.2024** AOTMiT: Wniosek o objęcie refundacją leku Jardiance (empagliflozinum) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3. obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.423.0.11.2024
- ChPL Diaflox** Charakterystyka Produktu Leczniczego Diaflox (data ostatniej aktualizacji: 7.08.2025 r.)
- ChPL Forxiga** Charakterystyka Produktu Leczniczego Forxiga (data ostatniej aktualizacji: 29.10.2024 r.)
- NICE 2025** NICE, Single Technology Appraisal. Dapagliflozin for treating chronic kidney disease [ID6411]. Committee Papers. 2024. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1075> [dostęp: 08.12.2025 r.]