



**Rekomendacja nr 17/2026**

**z dnia 5 lutego 2026 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Diaflix (dapagliflozyna)  
we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji:**

- 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**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Diaflix we wnioskowanych wskazaniach, **pod warunkiem** obniżenia ceny wnioskowanego leku do poziomu zapewniającego neutralność budżetową płatnika publicznego tj. aby oszczędności wynikające z wprowadzenia leku generycznego we wskazaniach już refundowanych równoważyły dodatkowe koszty związane z refundacją leku w nowych, rozszerzonych grupach pacjentów.

**Uzasadnienie**

Wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Diaflix w całym zakresie zarejestrowanych wskazań. W związku z tym, że część z tych wskazań jest już w Polsce refundowana dla dapagliflozyny (produkt leczniczy Forxiga), to równoległe do niniejszego procesu oceny toczy się odrębna procedura dotycząca objęcia refundacją leku Diaflix we wskazaniach tożsamyh z aktualnie refundowanymi dla produktu referencyjnego Forxiga, jako leku generycznego. Wskazanie wnioskowane, podlegające ocenie Agencji, obejmuje więc część wskazania z wniosku refundacyjnego, tj. z wyłączeniem wskazań już refundowanych dla produktu oryginalnego. Rozszerzenie wskazań refundacyjnych dapagliflozyny (DAPA) do całości zarejestrowanych wskazań obejmuje cukrzycę typu 2, przewlekłą niewydolnością serca oraz przewlekłą chorobą nerek – szczegółowy zakres ocenianych wskazań podlegających ocenie przedstawiono w części rekomendacji dotyczącej przedmiotu wniosku.

Aktualnie w analizowanych wskazaniach refundowane są m.in. następujące leki: w przypadku cukrzycy typu 2 (CT2) – metformina (MET), pochodne sulfonilomocznika (SU), inhibitory DPP-4; w leczeniu przewlekłej niewydolności serca – ACEi/ARB,  $\beta$ -adrenolityki, MRA, diuretyki; natomiast w przewlekłej chorobie nerek (PChN) – empagliflozyna (EMPA).

W aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia cukrzycy typu 2, jako leki pierwszego wyboru wskazuje się inhibitory SGLT2 (SGLT2i, flozyny), agonistów receptora GLP-1 (GLP-1RAs) lub MET, z możliwością zastosowania inhibitora DPP-4, pioglitazonu lub SU w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta. W populacji pediatrycznej rekomendowane są: MET, flozyny (zgodnie z zakresem wiekowym określonym w ChPL, również w początkowej fazie terapii), GLP-1RAs oraz insulina. W leczeniu przewlekłej niewydolności serca zaleca się stosowanie ARNI, ACEi lub ARB,  $\beta$ -adrenolityków, MRA oraz SGLT2i (takich jak DAPA lub EMPA). W przypadku przewlekłej choroby nerek

(z cukrzycą typu 2 lub bez niej), podstawę terapii stanowią ARB lub ACEI oraz SGLT2i. Większość wytycznych, niezależnie od wskazania, nie wskazuje konkretnej floszyny a jedynie grupę SGLT2i.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa DAPA, w przypadku populacji z cukrzycą typu 2, oparto przede wszystkim na wynikach dwóch badań z randomizacją (RCTs): Henry 2012 (DAPA+MET vs MET+placebo (PLC) jako leczenie I linii u pacjentów z CT2) oraz Nauck 2011 (DAPA vs SU jako terapia dodana do MET u pacjentów z niewłaściwie kontrolowaną CT2 za pomocą monoterapii MET). W przypadku porównania DAPA+MET vs MET+PLC w 24-tygodniowym okresie obserwacji (OB), wykazano istotne statystycznie (IS) różnice w zakresie redukcji poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) oraz redukcji masy ciała na korzyść DAPA, natomiast różnice w zakresie zmian średnich poziomów ciśnienia skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DMP) nie osiągnęły istotności statystycznej. W przypadku porównania DAPA+MET vs SU+MET wykazano IS różnice na korzyść DAPA w zakresie redukcji poziomu HbA1c, SBP, DMP oraz masy ciała. Zidentyfikowano również badanie dotyczące skuteczności praktycznej (Norhammar 2019), zgodnie z którym dodanie DAPA do SoC w porównaniu z samym SoC IS zmniejszało ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV), ryzyko hospitalizacji związanej z niewydolnością serca (HHF), ryzyko zgonu z powodu CV oraz ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Dla pozostałych ocenianych punktów końcowych (tj. MACE - poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe, ciężkiej hipoglikemii, zawału serca, udaru mózgu i migotania przedsionków) nie stwierdzono IS różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Analiza bezpieczeństwa wskazuje na zbliżony profil bezpieczeństwa porównywanych terapii.

W przypadku populacji z niewydolnością serca, ocenę skuteczności i bezpieczeństwa DAPA przeprowadzono na podstawie dwóch badań obserwacyjnych: Severino 2025 (wczesne vs późne włączenie DAPA) oraz Docherty 2025 (SGLT2i vs SGLT2i+MRA vs MRA). W badaniu Severino 2025, wcześniejsze rozpoczęcie leczenia DAPA (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 nowo zdiagnozowaną HF wcześniejsze rozpoczęcie terapii DAPA podczas hospitalizacji skutkowało istotnie niższym ryzykiem wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgon sercowo-naczyniowy/hospitalizacja z powodu HF). Nie wykazano natomiast IS różnic w zakresie zgonu z powodów sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

W przypadku populacji z przewlekłą niewydolnością nerek, skuteczność i bezpieczeństwo DAPA oceniono na podstawie porównania pośredniego z EMPA wykorzystującego wyniki dwóch RCTs: DECLARE-TIMI 58 (DAPA+SoC vs PLC+SoC) i EMPA-REG OUTCOME (EMPA+SoC vs PLC+SoC). W wyniku porównania pośredniego nie odnotowano IS różnic pomiędzy DAPA a EMPA w zakresie złożonego nerkowego punktu końcowego oraz HHF – zarówno w subpopulacji z eGFR 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, jak i dla subpopulacji UACR <30 mg/g. Niezależnie od analizowanej subpopulacji, odnotowano natomiast IS różnice na korzyść komparatora dla średniorocznego całkowitego nachylenia eGFR (*chronic eGFR slope*). W analizie bezpieczeństwa odnotowano występowanie IS różnic na niekorzyść ocenianej interwencji w zakresie zgonu sercowo-naczyniowego (CV) w subpopulacji eGFR 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w subpopulacji UACR <30 mg/g. Nie wykazano natomiast IS różnic pomiędzy interwencjami w zakresie częstości występowania zgonu CV lub HHF, zgonu CV w subpopulacji UACR <30 mg/g oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w subpopulacji eGFR 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

W ocenie ekonomicznej dotyczącej populacji z CT2 i populacji z niewydolnością serca wykazano, że stosowanie leku Diaflix jest droższe i skuteczniejsze względem komparatorów. Oszacowane wartości ICUR znajdują się znacznie poniżej progu opłacalności. W przypadku populacji z PChN, w analizie minimalizacji kosztów wykazano, że stosowanie leku Diaflix względem EMPA jest tańsze.

Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy (uwzględniające objęcie refundacją leku zarówno na liście A1 z odpłatnością 30%, jak również na liście D2) wskazują, że objęcie refundacją leku Diaflix w populacjach stanowiących rozszerzenie wskazań względem aktualnie refundowanych dla produktu oryginalnego, spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego, natomiast sumarycznie, przy uwzględnieniu efektu wprowadzenia leku Diaflix jako generycznego we wskazaniach już refundowanych, spowoduje znaczne oszczędności dla budżetu płatnika publicznego. Należy jednak

podkreślić, że decyzja o objęciu refundacją leku w ramach listy leków bezpłatnych tj. D2 jest autonomiczną decyzją Ministerstwa Zdrowia. W związku z powyższym, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, z uwzględnieniem wyłącznie najbardziej adekwatnych warunków refundacji do przedmiotu oceny – odpłatność 30% w ramach refundacji aptecznej, lista A1 Obwieszczenia MZ, włączenie do grupy limitowej 251.0, uwzględnienie aktualnego na dzień wydania rekomendacji limitu finansowania oraz uwzględnienie rzeczywistych RSS dla flozyn. Wyniki obliczeń własnych Agencji wskazują, że objęcie refundacją leku Diaflix w całości wskazań, zamiast prognozowanych przez Wnioskodawcę znacznych oszczędności dla płatnika publicznego, spowoduje wzrost wydatków, tj.:

- w populacji z cukrzycą typu 2: o ok. [REDACTED];
- niewydolnością serca: o ok. [REDACTED];
- przewlekłą chorobą nerek: o ok. [REDACTED].

Jednocześnie należy zaznaczyć, że objęcie refundacją leku Diaflix we wskazaniach generycznych wiązać się będzie z oszczędnościami, natomiast we wskazaniach rozszerzonych względem już refundowanych z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika – oszacowane obciążenie budżetu znacznie przewyższa oszczędności.

Wyniki przeprowadzonych analiz, uwzględniające objęcie refundacją produktu leczniczego Diaflix we wskazaniach rozszerzonych względem aktualnie refundowanych, wskazują na korzyści zdrowotne dla szerokiej grupy pacjentów oraz korzystny stosunek kosztów do uzyskanych efektów zdrowotnych. Jednocześnie, oszacowania analizy wpływu na budżet wskazują na znaczne obciążenie budżetu płatnika publicznego (szczególnie wyniki wskazane w obliczeniach własnych Agencji). Biorąc jednak pod uwagę potencjalne oszczędności dla płatnika wynikające z objęcia refundacją produktu Diaflix jako produktu generycznego, Prezes Agencji rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Diaflix wyłącznie pod warunkiem pozytywnej decyzji Ministerstwa Zdrowia o objęciu refundacją produktu leczniczego Diaflix jako produktu generycznego oraz obniżenia ceny wnioskowanego leku do poziomu zapewniającego neutralność budżetową płatnika publicznego tj. aby oszczędności wynikające z wprowadzenia leku generycznego we wskazaniach już refundowanych, równoważyły dodatkowe koszty związane z refundacją leku w nowych, rozszerzonych grupach pacjentów.

#### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Diaflix (dapagliflozyna), tabl. powł., 10 mg, 30 tabl., GTIN: 05903060625624, proponowana cena zbytu netto: [REDACTED] PLN; we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: 30%, w refundacji aptecznej, w ramach istniejącej grupy limitowej (251.0 – doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny).

Wnioskowany produkt leczniczy jest produktem generycznym dla produktu leczniczego Forxiga, oba leki są zarejestrowane w tożsamych wskazaniach. Należy zaznaczyć, że chociaż wskazanie określne we wniosku refundacyjnym odnosi się do wszystkich zarejestrowanych wskazań, to ocenie Agencji podlega wyłącznie część wskazania z wniosku tj. z wyłączeniem wskazania już refundowanego dla produktu oryginalnego Forxiga. Biorąc pod uwagę powyższe, ocenie Agencji podlegają następujące wskazania, stanowiące rozszerzenie wskazań refundacyjnych DAPA do całości zarejestrowanych wskazań:

- 1) Pacjenci z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne:
  - pediatryczni ( $\geq 10$  lat), u których stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji lub stosujący terapię z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu CT2;
  - niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, z wyłączeniem pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący lub rozpoczynających terapię w skojarzeniu z innym lekiem;
  - niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji.

- 2) Dorośli pacjenci z objawową przewlekłą niewydolnością serca, rozpoczynający leczenie dapagliflozyną w skojarzeniu z terapią standardową;
- 3) Dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek z eGFR  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $<45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bez stwierdzonej albuminurii i białkomoczu LUB z eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $<90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> z potwierdzoną albuminurią i/lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tyg. lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

### **Problem zdrowotny**

#### **Cukrzyca typu 2**

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych, charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. Cukrzyca typu 2 (kod ICD-10: E11) – insulinoniezależna – stanowi najczęściej występującą postać choroby, odpowiadającą za około 90% przypadków. Jest to choroba przewlekła, postępująca, której etiologia związana jest z insulinopornością tkanek obwodowych oraz względnym niedoborem insuliny. Wg danych NFZ w 2023 r. cukrzycę typu 2 rozpoznano u ok. 2,5 mln pacjentów.

#### **Przewlekła niewydolność serca**

Niewydolność serca (kod ICD-10: I50) 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 napełniania, co powoduje objawy kliniczne, a szczególnie ograniczenie tolerancji wysiłku i nadmierne zatrzymywanie w organizmie sodu i wody. Niewydolność serca 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. Wg danych NFZ w 2023 r. niewydolność serca (ICD-10: I50) rozpoznano u ok. 985 tys. dorosłych pacjentów.

#### **Przewlekła choroba nerek**

Przewlekła choroba nerek (PChN) 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 PChN jest kodowana m.in. jako „N18 – Przewlekła niewydolność nerek”.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Wnioskodawca, jako komparatory dla ocenianej technologii, wskazał:

- w cukrzycy typu 2: w I linii leczenia terapię standardową (SoC) zawierającą MET lub SU – w przypadku braku tolerancji lub przeciwwskazań do stosowania MET, natomiast u pacjentów po niepowodzeniu terapii MET, jako komparator wskazano SU w skojarzeniu z MET. Wybór uznaje się za zasadny, ale niepełny.
- w przewlekłej niewydolności serca: ACEi/ARB,  $\beta$ -adrenolityki, MRA/diuretyki. Wybór uznaje się za zasadny, ale niepełny.
- w przewlekłej chorobie nerek: empagliflozynę. Wybór uznaje się za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Zahamowanie SGLT2 przez dapagliflozynę zmniejsza wchłanianie zwrotne glukozy z filtracji kłębuszkowej w proksymalnym kanalik nerkowym z jednoczesnym zmniejszeniem reabsorpcji sodu, prowadząc do wydalania glukozy z moczem i osmozy diuretycznej. Z tego względu, DAPA zwiększa dostarczanie sodu do kanalika dystalnego, co zwiększa cewkowo-kłębuszkowe sprężenie zwrotne

i zmniejsza ciśnienie wewnątrzkrębuszkowe. 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.

DAPA poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo, jak i po posiłku przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, prowadząc do wydalania glukozy z moczem. Ilość glukozy usuwanej przez nerki dzięki mechanizmowi ich działania zależy od stężenia glukozy we krwi i stopnia filtracji krębuszkowej (GFR), dlatego u osób z prawidłowym stężeniem glukozy we krwi DAPA ma mniejszą skłonność do powodowania hipoglikemii. DAPA nie zaburza prawidłowego endogennego wytwarzania glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię, działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny.

SGLT2 ulega selektywnej ekspresji w nerkach. DAPA 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Diaflix jest wskazany w:

- cukrzycy typu 2 – u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej CT2, 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;
- leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych;
- leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca u osób dorosłych.

Wnioskowany produkt leczniczy jest produktem generycznym dla leku Forxiga, zarejestrowanego w tożsamych wskazaniach.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

#### **Cukrzyca typu 2**

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa DAPA w populacji z cukrzycą typu 2 oceniono przede wszystkim na podstawie 2 badań z randomizacją: Henry 2012 (DAPA vs MET o przedłużonym uwalnianiu (XR) oraz ich połączenie jako początkowa terapia u pacjentów z CT2) oraz Nauck 2011 (DAPA vs SU (glipezyl) jako terapia dodana do MET u pacjentów z niewłaściwie kontrolowaną CT2 za pomocą monoterapii MET) – badania podwójnie zaślepione, międzynarodowe. W ocenie uwzględniono również badanie Norhammar 2019, oceniające DAPA w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

#### ***Skuteczność***

- DAPA+MET vs MET+PLC – pacjenci rozpoczynający leczenie (Henry 2012)

W 24 tyg. okresie obserwacji (OB), wykazano IS różnice w zakresie redukcji poziomu 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 DAPA. Różnice w zakresie zmian średnich poziomów ciśnienia skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DMP) nie osiągnęły istotności statystycznej.

- DAPA+MET vs SU+MET – pacjenci po niepowodzeniu leczenia MET (Nauck 2011/Del Prato 2015)

Wykazano IS różnice względem wartości początkowych na korzyść DAPA w zakresie redukcji poziomu HbA1c – dopiero w 104 tyg. badania (MD=-0,18 (95% CI: -0,33; -0,03;  $p=0,0211$ )) oraz po 208 tyg. obserwacji (MD=-0,30 (95% CI: -0,51; -0,09)).

Niezależnie od okresu obserwacji, w grupie DAPA+MET stwierdzono IS większą redukcję względem wartości początkowych w zakresie:

- poziomu SBP dla najdłuższego OB, tj. 208 tyg.: MD=-3,9 (95% CI: -6,1; -1,7),
- poziomu DMP dla 52 tyg. OB: MD=-1,2 (95% CI: -2,3; -0,2),
- masy ciała dla najdłuższego OB, tj. 208 tyg.: MD=-4,38 (95% CI: -5,31; -3,46).

- DAPA+SoC vs SoC – badanie skuteczności praktycznej (Norhammar 2019; średnia OB. 1,6 roku)

Dodanie DAPA do SoC w porównaniu z samym SoC IS zmniejszało ryzyko:

- hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HHF) lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV) o 21%, ryzyko HHF o 21%,
- zgonu z powodu CV o 25%,
- 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 IS pomiędzy porównywanymi grupami.

#### *Bezpieczeństwo*

- DAPA+MET vs MET+PLC – pacjenci rozpoczynający leczenie (Henry 2012: OB 24 tyg.)

U 60% pacjentów stosujących DAPA+MET i 57% w grupie MET+PLC wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane (AEs). 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 badaniu odnotowano jeden zgon: w grupie MET+PLC.

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

- DAPA+MET vs SU+MET – pacjenci po niepowodzeniu leczenia MET (Del Prato 2015: OB 208 tyg.)

U 88% pacjentów w grupie DAPA+MET i u 87% w grupie SU+MET stwierdzono  $\geq 1$  AEs, natomiast AEs związane z leczeniem raportowano u 31% w obu grupach. 13% pacjentów stosujących DAPA+MET i 11% otrzymujących SU+MET z powodu AEs przerwało udział w badaniu. Częstość poważnych zdarzeń niepożądanych (SAEs) związanych z leczeniem oraz SAEs prowadzących do przerwania udziału w badaniu były jednakowe w obu grupach i wyniosły odpowiednio 2 i 3%. Łącznie w badaniu odnotowano 7 zgonów: 2 w grupie DAPA+MET i 5 w grupie SU+MET.

#### *Ograniczenia*

Kluczowym ograniczeniem AKL jest brak badań dotyczących części wnioskowanej populacji, tj. pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania MET oraz badań dotyczących populacji pediatrycznej (w wieku 10-18 lat). Badania włączone do AKL wnioskodawcy nie spełniają w pełni szczegółowych kryteriów określonych dla poszczególnych subpopulacji wchodzących w skład wnioskowanej populacji docelowej. Pozostałe ograniczenia przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej.

#### Przewlekła niewydolność serca

W związku z tym, że uwzględnione przez Wnioskodawcę RCTs dotyczą oceny skuteczności DAPA jako samodzielnej terapii lub jako uzupełnienia SoC, a więc sytuacji klinicznej innej niż objęta wnioskiem (nie odnoszą się do oceny efektywności wczesnego włączenia DAPA do standardowego leczenia niewydolności serca), ocenę przeprowadzono na podstawie dwóch badań obserwacyjnych: Severino 2025 (wczesne vs późne włączenie DAPA) oraz Docherty 2025 (SGLT2i vs SGLT2i+MRA<sup>1</sup> vs MRA).

Badanie Severino 2025 stanowi obserwacyjne badanie prospektywne (jednoośrodkowe; 222 pacjentów; OB: 6 mies.), którego celem była ocena wpływu czasu rozpoczęcia terapii DAPA na częstość występowania niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów hospitalizowanych z powodu niewydolności serca (o etiologii niedokrwiennej) – włączenie terapii w trakcie hospitalizacji vs po wypisie ze szpitala. Badanie Docherty 2025 stanowi z kolei analizę opartą na modelowaniu statystycznym wykorzystującym dane z badań klinicznych, a w zasadzie z metaanaliz obejmujących wyniki czterech RCTs – dwóch z DAPA (DAPA-HF, DELIVER) oraz dwóch z EMPA (EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved).

#### *Skuteczność*

- włączenie DAPA w trakcie hospitalizacji vs po wypisie ze szpitala (Severino 2025)

W badaniu Severino 2025, wcześniejsze rozpoczęcie leczenia DAPA (w trakcie hospitalizacji) wiązało się z mniejszym ryzykiem zgonu sercowo naczyniowego lub ponownej hospitalizacji z powodu HF w porównaniu z późniejszym wdrożeniem terapii (6,4 vs 17,2%).

<sup>1</sup> MRA (ang. *mineralocorticoid receptor antagonists*) – antagoniści receptora mineralokortykoidowego

W podgrupie pacjentów z noworozpoznaną HF wcześniejsze rozpoczęcie terapii DAPA podczas hospitalizacji skutkowało istotnie niższym ryzykiem wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgon sercowo-naczyniowy/hospitalizacja z powodu HF) ( $p=0,039$ ). Nie wykazano natomiast IS różnic w zakresie zgonu z powodów sercowo-naczyniowych ( $p=0,210$ ), hospitalizacji z powodu niewydolności serca ( $p=0,215$ ) oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny ( $p=0,125$ ).

- SGLT2i vs SGLT2i+MRA vs MRA (Docherty 2025)

Oszacowano, że rozpoczęcie terapii SGLT2 i (DAPA/EMPA) i/lub MRA już w momencie stwierdzenia podwyższonego NT-proBNP ( $\geq 400$  pg/ml), mogłoby znacząco zmniejszyć liczbę hospitalizacji z powodu HF oraz zgonów z jakiegokolwiek przyczyny. Należy jednak zaznaczyć, że w związku z tym, że wyniki nie opierały się na rzeczywistych danych klinicznych dot. stosowania tych leków u pacjentów, lecz na modelowaniu matematycznym, nie odzwierciedlają rzeczywistego leczenia pacjentów a więc mają charakter wyłącznie symulacyjny. Należy je interpretować ze szczególną ostrożnością.

#### *Bezpieczeństwo*

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

#### *Ograniczenia*

Kluczowym ograniczeniem analizy jest brak RCTs dotyczących bezpośredniej oceny efektywności wczesnego włączenia DAPA do standardowego leczenia niewydolności serca. Przeprowadzona ocena opiera się wyłącznie na badaniach o niższym poziomie wiarygodności, które obarczone są istotnymi ograniczeniami, zwłaszcza związanymi z zastosowaną metodyką. Pozostałe ograniczenia przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej.

#### Przewlekła choroba nerek

Skuteczność i bezpieczeństwo DAPA we wnioskowanym wskazaniu oceniono na podstawie porównania pośredniego z EMPA, z wykorzystaniem wyników badań DECLARE-TIMI 58 (RCT III fazy, podwójnie zaślepione, międzynarodowe, mediana OB: 4,2 lata; ocena ryzyka sercowo-naczyniowego DAPA+SoC w populacji z CT2 w porównaniu z PLC+SoC) i EMPA-REG OUTCOME (RCT III fazy, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, mediana OB: 3,1 lata; ocena wpływu dodania EMPA do SoC vs PLC+SoC na częstość poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelność całkowitą u chorych na CT2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym).

#### *Skuteczność*

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak IS różnic pomiędzy DAPA a EMPA w zakresie:

- złożonego nerkowego punktu końcowego<sup>2</sup> oraz
- hospitalizacji związanej z niewydolnością serca (HHF),

zarówno w subpopulacji z eGFR 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, jak i dla subpopulacji UACR <30 mg/g.

Niezależnie od analizowanej subpopulacji, IS różnice odnotowano natomiast dla średniorocznego całkowitego nachylenia eGFR (*chronic eGFR slope*), jednak były one na korzyść komparatora (EMPA): MD=0,76 (95%CI: 0,36; 1,17).

#### *Bezpieczeństwo*

Odnotowano występowanie IS różnic na niekorzyść ocenianej interwencji w zakresie:

- zgonu sercowo-naczyniowego (CV) w subpopulacji eGFR 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (3,07% vs 2,84%; RR=0,52 (95%CI: 0,35; 0,79)),
- zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w subpopulacji UACR <30 mg/g (8,05% vs 4,5%; HR=0,585 (95%CI: 0,344; 0,996)).

Nie wykazano natomiast IS różnic pomiędzy stosowaniem DAPA vs EMPA w zakresie:

<sup>2</sup>Potwierdzony, utrzymujący się spadek szacunkowego współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) o  $\geq 40\%$  do wartości <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i/lub schyłkowa niewydolność nerek (dializoterapia przez  $\geq 90$  dni lub przeszczep nerki albo potwierdzony, utrzymujący się eGFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i/lub zgon nerkowy lub sercowo-naczyniowy.

- zgonu sercowo-naczyniowego (CV) lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HHF),
- zgonu CV w subpopulacji UACR <30 mg/g,
- zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w subpopulacji eGFR 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### **Ograniczenia**

Jako kluczowe ograniczenie należy wskazać, że badania DECLARE-TIMI 58 oraz EMPA-REG OUTCOME koncentrowały się przede wszystkim na ocenie efektów sercowo-naczyniowych floszyn u pacjentów z CT2, w związku z tym wyciąganie wniosków dotyczących efektów nerkowych na podstawie ogólnych analiz sercowo-naczyniowych jest mniej wiarygodne niż opieranie się na wynikach badań dedykowanych PChN. Należy zwrócić również uwagę na heterogeniczność ww. badań, a przede wszystkim różnice w charakterystyce populacji – badanie DECLARE-TIMI 58 obejmowało pacjentów z CT2 i umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym, natomiast badanie EMPA-REG OUTCOME skupiało się na osobach z CT2 z udokumentowaną chorobą sercowo-naczyniową, co przekłada się na wyższe ryzyko wyjściowe powikłań. Pozostałe ograniczenia przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

#### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

##### Cukrzyca typu 2

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) porównując stosowanie DAPA w skojarzeniu z metforminą lub bez (DAPA+MET / DAPA) z terapią standardową rozumianą jako MET, SU lub MET w skojarzeniu z SU (MET/SU/MET+SU) – łącznie rozumianymi jako najlepsze aktualnie refundowane leczenie. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjent). Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (30-letni).

Analiza Wnioskodawcy obejmowała 5 subpopulacji z CT2. Poniżej zaprezentowano wyniki analizy łącznej, natomiast wyniki dla poszczególnych subpopulacji przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie DAPA w miejsce aktualnego najlepszego refundowanego leczenia jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł ok. 5,4 tys. PLN/QALY (perspektywa NFZ). Wartość ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności (244 821 PLN/QALY).

Ceny progowe produktu leczniczego Diafrix wyniosły, w zależności od subpopulacji, od [REDACTED].

##### Przewlekła niewydolność serca

Przeprowadzono CUA porównując stosowanie DAPA+SoC vs SoC. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjent). Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (30-letni).

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie DAPA+SoC w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł ok. 20,3 tys. PLN/QALY (perspektywa NFZ), co stanowi wartość znajdującą się poniżej progu opłacalności (244 821 PLN/QALY).

Cena progowa produktu leczniczego Diafrix wyniosła [REDACTED].

##### Przewlekła choroba nerek

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) porównując DAPA+SoC z EMPA+SoC. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i wspólnej, w 5-letnim horyzoncie czasowym.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie DAPA w miejsce EMPA jest tańsze o [REDACTED] PLN. CZN, przy której różnica kosztu stosowania technologii wnioskowanej i komparatora jest równa zero wyniosła [REDACTED] PLN.

#### **Ograniczenia**

Główne ograniczenia analiz Wnioskodawcy wynikają z ograniczeń analiz klinicznych.

W populacji z przewlekłą niewydolnością nerek, ograniczenia AKL rzutują na zasadność przyjętej techniki analitycznej. W ocenie 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. Szczegółowe ograniczenia przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej.

#### *Obliczenia własne Agencji*

Nie dotyczy.

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 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, z późn. zm.);**

W przypadku populacji z cukrzycą typu 2 nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, natomiast w populacji z przewlekłą niewydolnością serca i populacji z przewlekłą chorobą nerek zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Dla populacji z przewlekłą niewydolnością serca CZN wynikająca z art. 13 ust. 3 ust. o refundacji nie istnieje (musiałby być mniejsza od zera), natomiast w przypadku populacji z PChN wynosi CZN 125,79 PLN.

#### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej, obejmującej również perspektywę pacjenta.

Kluczowe znaczenie z punktu widzenia niniejszej oceny mają oszacowania uwzględniające potencjalną refundację wnioskowanego leku zgodnie z proponowanymi we wniosku warunkami odpłatności i kategorią dostępności refundacyjnej, tj. odpłatność 30% w ramach refundacji aptecznej (lista A1). Założenia analizy podstawowej Wnioskodawcy zakładają z kolei jednoczesne umieszczeniu leku Diaflix w katalogu D2 Obwieszczenia MZ. Poniżej przedstawiono wyniki analiz uwzględniających wariant z umieszczeniem leku na liście D2 (bezpłatnie dla pacjentów 65+), natomiast wariant nieuwzględniający tego założenia został zaprezentowany w ramach obliczeń własnych Agencji.

Oszacowano liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym w populacji:

- z cukrzycą typu 2 na [ ] pacjentów w I roku oraz łącznie [ ] na koniec II roku analizy, z czego liczebność populacji związanej z rozszerzeniem wskazania odpowiednio na ok. [ ] i [ ] pacjentów;
- z niewydolnością serca na [ ] pacjentów w I roku oraz łącznie [ ] na koniec II roku analizy, z czego liczebność populacji związanej z rozszerzeniem wskazania odpowiednio na ok. [ ] pacjentów;
- z przewlekłą chorobą nerek na [ ] pacjentów w I roku oraz łącznie [ ] na koniec II roku analizy, z czego liczebność populacji związanej z rozszerzeniem wskazania odpowiednio na ok. [ ] pacjentów.

Wyniki analizy Wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją leku Diaflix, w wyodrębnionych subpopulacjach tj. rozszerzonych względem wskazań refundacyjnych leku oryginalnego Forxiga (populacje leczonych dotąd flozynami pełnopłatnie), spowoduje [ ] wydatków NFZ w populacji:

- z cukrzycą typu 2 o ok. [ ] PLN w I roku i ok. [ ] PLN w II roku refundacji;
- z niewydolnością serca o ok. [ ] PLN w I roku i ok. [ ] PLN w II roku refundacji
- z przewlekłą chorobą nerek o ok. [ ] PLN w I roku i ok. [ ] PLN w II roku refundacji.

Biorąc pod uwagę perspektywę wspólną, refundacja leku Diaflix byłaby związana z [ ]:

- w populacji z cukrzycą typu 2 na poziomie [ ] w I roku i [ ] PLN w II roku analizy;
- w populacji z niewydolnością serca na poziomie [ ] w I roku i [ ] PLN w II roku analizy
- w populacji z przewlekłą chorobą nerek na poziomie [ ] w I roku i [ ] PLN w II roku analizy.

Wyniki obejmujące wpływ refundacji produktu leczniczego Diafrix na całą grupę limitową 251.0 (zakładające objęcie refundacją produktu leczniczego Diafrix zarówno we wskazaniach rozszerzonych, jak również generycznych), wskazują, iż koszty całkowite leków z perspektywy NFZ obniżą się:

- w populacji z cukrzycą typu 2 o [REDACTED] w II roku analizy,
- w populacji z niewydolnością serca o ok. [REDACTED] PLN w II roku analizy,
- w populacji z przewlekłą chorobą nerek o [REDACTED] PLN w II roku analizy.

Biorąc pod uwagę perspektywę wspólną, pozytywna decyzja refundacyjna byłaby związana z oszczędnościami wynoszącymi:

- w populacji z cukrzycą typu 2: [REDACTED] PLN w II roku analizy,
- w populacji z niewydolnością serca: [REDACTED] PLN w II roku analizy,
- w populacji z przewlekłą chorobą nerek: [REDACTED] PLN w II roku analizy.

#### Ograniczenia

Za istotne ograniczenia analizy Wnioskodawcy należy uznać m.in. uwzględnienie w ramach analizy podstawowej jednoczesnego włączenia ocenianego produktu leczniczego na listę D2; brak uwzględnienia aktualnego (na dzień złożenia wniosku refundacyjnego) limitu finansowania w grupie limitowej dla flozyn. Pozostałe ograniczenia przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej.

#### Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzono kilka wariantów obliczeń własnych, do których wykorzystano model Wnioskodawcy modyfikując dane wejściowe.

W związku z tym, że najistotniejsze dla procesu niniejszej oceny są oszacowania zakładające umieszczenie leku Diafrix zgodnie ze złożonym wnioskiem tj. wyłącznie na liście A1, przeprowadzono obliczenia, które nie zakładają jednoczesnego umieszczenia leku Diafrix na liście D2. Powyższe spowoduje obniżenie poziomu oszacowanych przez Wnioskodawcę oszczędności w analizie łącznej tj. uwzględniającej rozszerzenie wskazań oraz efekty związane z pojawieniem się leku generycznego. Spadek oszczędności z perspektywy NFZ:

- cukrzyca typu 2: z [REDACTED]
- niewydolność serca: [REDACTED]
- przewlekła choroba nerek: [REDACTED].

Natomiast, w analizie uwzględniającej wyłącznie rozszerzenie wskazań, brak jednoczesnego umieszczenia leku Diafrix na liście D2 spowoduje spadek dodatkowych wydatków NFZ w populacji z:

- cukrzycą typu 2: z ok. [REDACTED]
- niewydolnością serca: z ok. [REDACTED]
- przewlekłą chorobą nerek: z ok. [REDACTED]

Mając również na uwadze istotność zapewnienia najbardziej wiarygodnych i aktualnych danych, Agencja przeprowadziła obliczenia uwzględniające aktualny limit finansowania w grupie limitowej 251.0 (obwieszczenie MZ wykorzystane w analizach Wnioskodawcy zawierało niższy limit finansowania leków z grupy 251.0 względem danych przyjętych w modelu Wnioskodawcy) oraz rzeczywiste RSS dla flozyn. Powyższe spowodowało istotną zmianę oszacowań względem prognoz Wnioskodawcy – z potencjalnych [REDACTED] – w populacji z:

- cukrzycą typu 2: zmiana z [REDACTED] w I roku, a w II roku [REDACTED];
- niewydolnością serca: zmiana z [REDACTED] w I roku, a w II roku [REDACTED];
- przewlekłą chorobą nerek: zmiana z [REDACTED] w I roku, a w II roku [REDACTED].

Obliczenia własne Agencji uwzględniające aktualny limit finansowania w grupie limitowej 251.0 i/lub rzeczywiste RSS dla flozyn przy jednoczesnym umieszczeniu leku Diafrix na liście D2 przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej.

**Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

**Uwagi do programu lekowego**

Nie dotyczy.

**Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy.

**Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii**

*Rekomendacje kliniczne*

Cukrzyca typu 2

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania w populacji osób dorosłych (PTD 2025, IDF 2025, ISPAD 2024, ADA 2026, RACGP 2025 oraz CDA 2024) oraz 4 odnoszące się bezpośrednio do populacji pediatrycznej (ADA 2026, PTD 2025, ISPAD 2024, NICE 2023).

- Pacjenci dorośli:

Wszystkie odnalezione dokumenty zalecają stosowania inhibitorów SGLT2 (flozyn) w leczeniu CT2, jednak tylko w wytycznych IDF 2025 odniesiono się bezpośrednio do DAPA, wskazując ją jako alternatywne SGLT2i dla EMPA i KANA. Polskie wytyczne (PTD 2025) wskazują, iż przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego CT2 należy rozważać w pierwszej kolejności flozyny, agonistów receptora GLP-1 (GLP1-RAs) lub MET. Wytyczne międzynarodowe (IDF 2025) zalecają natomiast rozważenie MET z SGLT2i jako terapii początkowej u otyłych pacjentów bez powikłań sercowo-naczyniowych lub z ich niskim ryzykiem. W wytycznych kanadyjskich (CDA 2024) MET pozostaje lekiem pierwszego rzutu, a u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi, nerkowymi lub z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym na początku leczenia należy rozważyć włączenie GLP-1 RA i/lub SGLT2i. U osób z wysokim ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych (ADA 2025) oraz z powikłaniami sercowo-nerkowymi lub z ryzykiem ich występowania (IDF 2025) zaleca się stosowanie GLP-1 RAs i/lub SGLT2i lub MET. U osób ze współistniejącą przewlekłą chorobą nerek zaleca się wybór SGLT2i lub GLP1-RAs (ADA 2025). W przypadku niewystarczającej kontroli glikemii już leczonej CT2 zaleca się dodanie SGLT2i do MET/terapii skojarzonej, a u osób otyłych rozważenie GLP-1 RA (IDF 2025, RACGP 2025).

- Pacjenci pediatryczni

Wszystkie odnalezione wytyczne odnoszą się do SGLT2i, jednak w żadnym z nich nie wskazano wprost DAPA. Jedynie w wytycznych NICE 2023 odniesiono się do zastosowania konkretnej flozyny tj. EMPA. Flozyny zalecane są przede wszystkim jeśli cele glikemiczne nie są już osiągnięte przy pomocy MET (ADA 2026) – tylko w populacji w wieku określonym przez ChPL – ale również w ramach I linii leczenia. W określonych sytuacjach zaleca się również GLP-1 RA (ADA 2026, PTD 2025, ISPAD 2024), MET (ADA 2026, PTD 2025) oraz insulinę (PTD 2025).

Przewlekła niewydolność serca

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania (PTK 2022, ESC 2021, ACC/AHA/HFSA 2022, ACC 2023) oraz 3 aktualizacje wytycznych (ESC 2023, PTK 2023, ACC 2024). W aktualizacji wytycznych ESC z 2023 roku oraz PTK 2023 sformułowano zalecenie, w którym SGLT2i (DAPA lub EMPA) są zalecane u pacjentów z HFpEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Zgodnie z zalecaniami towarzystw 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). SGLT2i mogą być korzystne w zmniejszaniu częstości występowania hospitalizacji z powodu HF i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (klasa zaleceń IIa). W żadnym z włączonych dokumentów nie formułowano zaleceń dla HFpEF zależnie od klasyfikacji niewydolności serca wg skali NYHA.

### Przewlekła choroba nerek

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania (PTN 2024, KDIGO 2024, ABCD-UKKA 2024, UKKA 2023). Ww. dokumenty nie odnoszą się bezpośrednio do stosowania DAPA, a wyłącznie ogólnie do stosowania SGLT-2. Do możliwości stosowania SGLT-2i u pacjentów z PChN bez względu na współistnienie cukrzycy odniesiono się w światowych wytycznych KDIGO 2024 (u pacjentów z  $eGFR \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> z albuminurią  $ACR \geq 200$  mg/g ( $\geq 20$  mg/mmol) lub z  $eGFR$  20 do 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i albuminurią  $ACR < 200$  mg/g ( $<20$  mg/mmol)), brytyjskich wytycznych UKKA 2023 (w leczeniu chorych z  $eGFR \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i  $UACR \geq 25$  mg/mmol) oraz w polskich wytycznych sporządzonych przez konsultantów krajowych dot. PChN – PTN 2024 (u pacjentów z  $eGFR \geq 20$ -45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). 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 SGLT-2i (w połączeniu z ACEi lub ARB lub w monoterapii). W odnalezionych wytycznych nie odniesiono się do przewagi jednego z SGLT-2i nad innymi.

W wytycznych ABCD-UKKA 2024 wskazano, iż SGLT-2i wykazują dodatkową, około 30-procentową redukcję ryzyka progresji choroby nerek u pacjentów z CT2 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 m<sup>2</sup>.

### *Rekomendacje refundacyjne*

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla leku Diafrix, w związku z czym przedstawiono rekomendacje dla dapagliflozyny tj. produktu oryginalnego (Forxiga).

### Cukrzyca typu 2

Odnaleziono 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 MET lub SU. Dodatkowo, stosowanie DAPA uzyskało pozytywną rekomendację refundacyjną w przypadku nietolerancji MET w monoterapii.

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

### Przewlekła niewydolność serca

9 rekomendacji pozytywnych dot. stosowania DAPA w subpopulacji z obniżoną frakcją wyrzutową serca (2021: NICE, HAS, CDA-AMC, SMC, NHCI, G-Ba 2021, 2022: PBAC, 2023: NCPE), pośród nich, w 3 rekomendacjach wskazano ograniczenie stosowania DAPA jako terapii uzupełniającej do zoptymalizowanego standardowego leczenia (NICE 2021, HAS 2021, CDA-AMC 2021). Ponadto, jedna negatywna rekomendacja (HAS 2021 – dotyczyła w szczególności leczenia pierwszego rzutu lub w skojarzeniu z SoC, które nie zostało zoptymalizowane i obejmuje już połączenie walsartan/sakubitryl).

Kolejne 8 rekomendacji pozytywnych (2023: NICE, SMC, NCPE, HAS, NHCI, G-Ba, PBAC, FHI) dot. subpopulacji z zachowaną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową serca (tj. z LVEF  $>40\%$ ).

### Przewlekła choroba nerek

7 rekomendacji pozytywnych, w tym 3 rekomendacje (HAS 2021, PBAC 2022, CDA-AMC 2023) dotyczyły chorych, u których współczynnik przesączania kłębuszkowego  $eGFR$  wynosi 25-75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz stosunek albumina/kreatynina ( $uACR$ ) mieści się w zakresie 22,6-565 mg/mmol (200-5000 mg/g). W 2 rekomendacjach (NICE 2025, SMC 2025) zaleca się stosowanie DAPA w szerszym zakresie, tj. od niższego poziomu  $eGFR$  w zakresie od 20 do  $<45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub od 45 do 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

przy spełnieniu dodatkowego kryterium (tylko dla grupy eGFR 45-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) w postaci wymogu albuminurii w całym przedziale lub rozpoznania CT2. Natomiast 2 rekomendacje (GBa 2022, ZIN 2022) dotyczyły całej populacji z PChN.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Diaflix w ocenianych wskazaniach nie jest finansowany w żadnym kraju UE i EFTA (na 30 wskazanych).

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.10.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.2401.2025.3.EBI), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego produktu Diaflix, 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, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 13/2026.

**ZASTĘPCA PREZESA**

**Anna Kowalczuk**

*/dokument podpisany elektronicznie/*

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 13/2026.
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Diaflix 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.