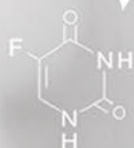


**DIAFLIX COMBO®
(DAPAGLIFLOZYNA + METFORMINA)
W ZAKRESIE WSKAZAŃ ZGODNYCH
Z ZAREJESTROWANYMI**



ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.1

Poznań, lipiec 2026

WYKONAWCA

HTA FORMEDIS Sp. z o. o.

ul. Matejki 6/4

60-770 Poznań

NIP / VAT 783-178-09-84

tel. + 48 799 048 842

biuro@formedis.pl

AUTORZY

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

ZAMAWIAJĄCY

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A

KONFLIKT INTERESÓW

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

Brak innego konfliktu interesów u wszystkich autorów.

OŚWIADCZENIA

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

Spis treści

WYKAZ SKRÓTÓW	4
STRESZCZENIE	7
1. CEL ANALIZY	13
2. METODYKA	15
2.1 ŹRÓDŁA DANYCH PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH	15
2.2 STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH	15
2.3 KRYTERIA SELEKCJI BADAŃ PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH	16
2.4 SELEKCJA BADAŃ	18
3. BADANIA WŁĄCZONE DO ANALIZY	19
3.1 SPIS WŁĄCZONYCH BADAŃ PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH	21
3.2 OPRACOWANIA WTÓRNE	23
3.3 OCENA JAKOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	25
4. BIORÓWNOWAŻNOŚĆ PREPARATU ZŁOŻONEGO DAPAGLIFLOZYNA + METFORMINA (DIAFLIX COMBO) WZGLĘDEM STOSOWANIA DAPAGLIFLOZYNY I METFORMINY W ODDZIELNYCH TABLETKACH	26
5. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ W POPULACJI OBEKCIE OBJĘTEJ REFUNDACJĄ DLA WSKAZAŃ DO STOSOWANIA DAPAGLIFLOZYNY	31
5.1 POWAŻNE NIEPOŻĄDANE ZDARZENIA SERCOWO-NACZYNIOWE (MACE)	32
5.2 HOSPITALIZACJA Z POWODU NIEWYDOLNOŚCI SERCA (HHF)	32
5.3 UDAR	33
5.4 ZAWAŁ MIĘŚNIA SERCOWEGO (MI)	33
5.5 ZGON Z PRZYCZYN SERCOWO-NACZYNIOWYCH (CVD)	34
5.6 ZGON NIEZALEŻNIE OD PRZYCZYNY (ACD)	35
5.7 BEZPIECZEŃSTWO	35
5.8 PODSUMOWANIE	36
6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ W POPULACJI OBEKCIE NIEOBJĘTEJ REFUNDACJĄ DLA WSKAZAŃ DO STOSOWANIA DAPAGLIFLOZYNY	38
6.1 POZIOM HEMOGLOBINY GLIKOWANEJ	38
6.2 POZIOM CIŚNIENIA SKURCZOWEGO (SBP)	39
6.3 POZIOM CIŚNIENIA ROZKURCZOWEGO (DBP)	40
6.4 MASA CIAŁA	40
6.5 BEZPIECZEŃSTWO	41
6.6 PODSUMOWANIE	45
7. DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA – URPLWMIPB, WHO, FDA	47
7.1 URPLWMIPB	47
7.2 EMA	48
7.3 FDA	49
7.4 CHPL DIAFLIX COMBO®	50
7.5 BAZY DANYCH RAPORTOWANYCH DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH	62
8. PODSUMOWANIE I DISKUSJA	66
9. OGRANICZENIA	70
10. ZGODNOŚĆ ANALIZ Z WYMAGANIAMI ROZPORZĄDZENIA W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ	71
11. ZAŁĄCZNIKI	72
11.1 STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ DLA POPULACJI OBEKCIE OBJĘTEJ REFUNDACJĄ W RAMACH WSKAZAŃ DO STOSOWANIA DAPAGLIFLOZYNY	72
11.2 STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ DLA POPULACJI OBEKCIE NIEOBJĘTEJ REFUNDACJĄ DLA WSKAZAŃ DO STOSOWANIA DAPAGLIFLOZYNY (DIAFLIX®)	76
11.3 NARZĘDZIA OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ	81
11.3.1 Kwestionariusz ROB-2	81
11.3.2 Kwestionariusz AMSTAR	83
11.4 OCENA JAKOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	87
11.4.1 Ocena jakości badań randomizowanych włączonych do analizy	87
11.4.2 Ocena jakości badań wtórnych włączonych do analizy	92
11.5 CHARAKTERYSTYKA BADAŃ RCT WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	94
11.5.1 Nauck 2011	94

11.6 CHARAKTERYSTYKA BADAŃ RCT OCENIAJĄCYCH DAPA, EMPA I KANA WŁĄCZONYCH DO BADAŃ WTÓRNYCH	101
11.6.1 Wiviott 2019	101
11.6.2 Zinman 2015	103
11.6.3 Neal 2017	106
11.6.4 Perkovic 2019	109
11.7 POWODY ODRZUCENIA PUBLIKACJI NA ETAPIE ANALIZY PEŁNYCH TEKSTÓW	113
11.7.1 Przegląd w populacji obecnie objętej refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny – data 20.04.2026r.	113
11.7.2 Przegląd w populacji obecnie nieobjętej refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny – data 03.10.2025 r.	116
11.7.3 Przegląd w populacji obecnie nieobjętej refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny – data 09.07.2026 r.	125
11.8 WYNIKI METAANALIZY SIECIOWEJ NICE – PORÓWNANIE INHIBITORÓW SGLT-2	126
12. SPIS TABEL.....	130
13. SPIS RYSUNKÓW	132
14. BIBLIOGRAFIA	133

Wykaz skrótów

WYKAZ SKRÓTÓW METODYCZNYCH

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

WYKAZ SKRÓTÓW DZIEDZINOWYCH

ACD	Zgon niezależnie od przyczyny	<i>All-cause death</i>
ACE	enzym konwertujący angiotensynę	<i>Angiotensin-Converting Enzyme</i>
ARB	antagonista receptora angiotensyny II	<i>Angiotensin Receptor Blocker</i>
ASCVD	miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa	<i>Atherosclerotic Cardiovascular Disease</i>
AUCinf	pole pod krzywą stężenie–czas od momentu podania do nieskończoności	<i>Area Under the plasma Concentration–time curve from time zero to infinity</i>
AUC0–t	pole pod krzywą stężenie–czas od momentu podania do ostatniego oznaczalnego punktu czasowego	<i>Area Under the plasma Concentration–time curve from time zero to the last measurable concentration</i>
BMI	wskaźnik masy ciała	<i>Body Mass Index</i>
CANA/KANA	kanagliflozyna	
Cmax	maksymalne stężenie leku w osoczu	<i>maximum observed plasma concentration</i>
CKD	przewlekła choroba nerek	<i>Chronic Kidney Disease</i>
CV	sercowo-naczyniowy	<i>cardiovascular</i>
CVD	choroba sercowo-naczyniowa	<i>Cardiovascular Disease</i>

CVD/HHF	zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca	<i>Cardiovascular Deaths or Hospitalization for Heart Failure</i>
CVOT	badanie oceniające wyniki sercowo-naczyniowe	<i>cardiovascular outcome trial</i>
DAPA	dapagliflozyna	<i>dapagliflozin</i>
DBP	ciśnienie krwi rozkurczowe	<i>Diastolic Blood Pressure</i>
DKA	cukrzycowa kwasica ketonowa	<i>Diabetic Ketoacidosis</i>
DMT2	cukrzyca typu 2	<i>Diabetes Mellitus Type 2</i>
DPP-4	dipeptydylopeptydaza-4	<i>Dipeptidyl Peptidase-4</i>
eGFR	szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego	<i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>
EMPA	empagliflozyna	
ESRD	schyłkowa niewydolność nerek	<i>End-Stage Renal Disease</i>
FAERS	system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA	<i>FDA Adverse Event Reporting System</i>
FDC	produkty złożone o ustalonej dawce	<i>fixed-dose combination</i>
FPG	glukoza na czczo	<i>Fasting Plasma Glucose</i>
GLP-1	peptyd glukagonopodobny 1	<i>Glucagon-Like Peptide-1</i>
HbA1c	hemoglobina glikowana	<i>Glycated Hemoglobin</i>
HDL	lipoproteina o wysokiej gęstości	<i>High Density Lipoprotein</i>
HF	niewydolność serca	<i>Heart Failure</i>
HHF	hospitalizacja z powodu niewydolności serca	<i>Hospitalization For Heart Failure</i>
HFREF	niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory	<i>Heart Failure with Reduced Ejection Fraction</i>
KFP	progresja zaburzeń czynności nerek	<i>kidney function progression</i>
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory	<i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>
MACE	poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe	<i>Major Adverse Cardiovascular Events</i>
MET	metformina	<i>metformine</i>
MI	zawał mięśnia sercowego	<i>myocardial infarction</i>
MRA	antagonista receptora mineralokortykoidowego	<i>Mineralocorticoid Receptor Antagonist</i>
NS	udar niezakończony zgonem	<i>nonfatal stroke</i>
NT-proBNP	fragment prohormonu peptydu natriuretycznego typu B	<i>N-Terminal pro-B-type Natriuretic Peptide</i>
NYHA	klasyfikacja czynnościowa niewydolności serca	<i>New York Heart Association Functional Classification</i>
OAD/OADs	doustne leki przeciwcukrzycowe/hipoglikemizujące	<i>Oral Antidiabetic Drugs</i>
PLC	placebo	<i>placebo</i>
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne	-
RCO	złożony nerkowy punkt końcowy	<i>renal composite outcome</i>
SBP	ciśnienie krwi skurczowe	<i>Systolic Blood Pressure</i>
SGLT-2	inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2	<i>Sodium-Glucose Transport Protein 2</i>
SoC	terapia standardowa	<i>Standard of Care</i>
SU	pochodne sulfonilomocznika	<i>Sulfonylureas</i>
UACR	stosunek albuminy do kreatyniny w moczu	<i>urinary albumin-to-creatinine ratio</i>

WYKAZ PRZYWOŁANYCH AKTÓW PRAWNYCH I DOKUMENTÓW

Obwieszczenie refundacyjne	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r. (Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia z 2026 r. poz. 19).
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2023 r. poz. 2345 z późn. zm.).
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907).

Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 1461).
Wytyczne HTA	Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016 Wytyczne oceny technologii medycznych. Wyroby medyczne. Część I. Wyroby o zastosowaniu profilaktycznym u terapeutycznym, wersja 1.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, czerwiec 2021

Streszczenie

CEL

Celem Analizy Klinicznej jest ocena skuteczności klinicznej, praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Diaflix Combo®, zawierającego dapagliflozynę i metforminę, w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 jako leczenie uzupełniające do diety i wysiłku fizycznego.

Populacja docelowa obejmuje:

- + pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii;
- + pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania terapii skojarzonej: metformina z innymi produktami leczniczymi w leczeniu cukrzycy;
- + pacjentów już leczonych dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą podawanymi w postaci osobnych tabletek.

METODYKA

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

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

Do przeglądu włączano badania randomizowane oraz badania wtórne z przeprowadzoną metaanalizą. Dodatkowo przedstawiono badania wykazujące biorównoważność stosowania dapagliflozyny z metforminą w pojedynczej tabletkie względem stosowania obydwu substancji w oddzielnych tabletkach.

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

- + poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, ang. Major Adverse Cardiovascular Events)
- + zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- + zgon niezależnie od przyczyny,
- + hospitalizacje z powodu niewydolności serca,
- + zawał mięśnia sercowego,
- + udar,
- + poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c),
- + masa ciała,
- + poziom ciśnienia skurczowego (SBP, ang. Systolic Blood Pressure),
- + poziom ciśnienia rozkurczowego (DBP, ang. Diastolic Blood Pressure).

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

- + zdarzenia niepożądane ogółem,
- + zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania,
- + poważne zdarzenia niepożądane (SAEs, , ang. *Serious Adverse Events*).

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

DOWODY NAUKOWE

W analizie kluczowe znaczenie miały dowody potwierdzające [REDACTED] [REDACTED] biorównoważność preparatu złożonego dapagliflozyna/metformina względem jednoczesnego stosowania obu substancji w oddzielnych tabletkach, wykazaną w publikacji de Bruin 2015.

Dla populacji obecnie objętej refundacją dapagliflozyny w cukrzycy typu 2 uwzględniono dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujących dietę i wysiłek fizyczny, u których nie uzyskano pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi oraz którzy charakteryzują się bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Do populacji obecnie refundowanej włączono również pacjentów już leczonych dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą podawanymi w postaci osobnych tabletek. W tej grupie nie odnaleziono badań RCT head-to-head bezpośrednio porównujących dapagliflozynę z empagliflozyną lub kanagliflozyną, dlatego wnioskowanie oparto na trzech metaanalizach sieciowych: Duan 2021, Li 2022 oraz Zediker 2025, dotyczących porównań między flozynami.

Dla populacji obecnie nieobjętej refundacją dapagliflozyny w cukrzycy typu 2 analizowano dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujących dietę i wysiłek fizyczny, u których nie osiągnięto wystarczającej kontroli glikemii po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, z wyłączeniem pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Dodatkowo do tej grupy zaliczono pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m², niezależnie od albuminurii lub białkomoczu. Dla tej populacji uwzględniono jedno randomizowane badanie kliniczne Nauck 2011 wraz z analizami przedłużonymi opublikowanymi jako Nauck 2014 oraz Del Prato 2015. Badanie to porównywało schemat DAPA+MET ze schematem SU+MET, u pacjentów z cukrzycą typu 2 niewystarczająco kontrolowaną metforminą.

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Wyniki analizy klinicznej w populacji obecnie objętej refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny

Subpopulacja 1. Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Wyniki DAPA vs EMPA:

- + Poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE):
 - Duan 2021: HR= 1,08 (95% CI: 0,91; 1,29)
 - Li 2022: HR= 1,08 (95% CI: 0,75; 1,55)
- + Hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF):
 - Duan 2021: HR= 1,12 (95% CI: 0,81; 1,55)
 - Li 2022: HR= 1,12 (95% CI: 0,64; 1,97)
 - Zediker 2025: HR= 1,12 (95% CI: 0,81; 1,55)
- + Udar:
 - Duan 2021: HR= 0,86 (95% CI: 0,61; 1,2)
 - Li 2022: HR= 0,81 (95% CI: 0,57; 1,15)
 - Zediker 2025: HR= 0,81 (95% CI: 0,40; 1,66)
- + Zawał mięśnia sercowego:
 - Duan 2021: HR= 1,02 (95% CI: 0,79; 1,33)
 - Li 2022: HR= 1,02 (95% CI: 0,53; 2,01)

- Zediker 2025: HR= 1,02 (95% CI: 0,79; 1,33)
- + Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych:
 - Duan 2021: HR= 1,58 (95% CI: 1,18; 2,11)
 - Li 2022: HR= 1,58 (95% CI: 0,96; 2,58)
 - Zediker 2025: HR= 1,58 (95% CI: 1,19; 2,11)
 - + Zgon niezależnie od przyczyny:
 - Duan 2021: HR= 1,37 (95% CI: 1,1; 1,7)

W porównaniu DAPA vs EMPA dla większości ocenianych punktów końcowych, takich jak MACE, HHF, udar i zawał mięśnia sercowego, nie wykazano istotnych statystycznie różnic między terapiami. Mniej korzystne wyniki dla dapagliflozyny obserwowano natomiast w zakresie punktów końcowych dotyczących śmiertelności, zwłaszcza zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, gdzie w analizach Duan 2021 i Zediker 2025 różnice osiągnęły istotność statystyczną.

Wyniki DAPA vs KANA

- + Poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE):
 - Duan 2021: HR= 1,11 (95% CI: 0,96; 1,28)
 - Li 2022: HR= 1,15 (95% CI: 0,85; 1,59)
- + Hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF):
 - Duan 2021: HR= 1,14 (95% CI: 0,88; 1,48)
 - Li 2022: HR= 1,14 (95% CI: 0,71; 1,84)
 - Zediker 2025: HR= 1,09 (95% CI: 0,79; 1,49)
- + Udar:
 - Duan 2021: HR= 1,21 (95% CI: 0,93; 1,57)
 - Li 2022: HR= 1,12 (95% CI: 0,57; 2,26)
 - Zediker 2025: HR= 1,12 (95% CI: 0,83; 1,52)
- + Zawał mięśnia sercowego:
 - Duan 2021: HR= 1,01 (95% CI: 0,82; 1,25)
 - Li 2022: HR= 1,05 (95% CI: 0,53; 2,05)
 - Zediker 2025: HR= 1,04 (95% CI: 0,81; 1,35)
- + Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych:
 - Duan 2021: HR= 1,17 (95% CI: 0,93; 1,48)
 - Li 2022: HR= 1,18 (95% CI: 0,77; 1,80)
 - Zediker 2025: HR= 1,12 (95% CI: 0,86; 1,47)
- + Zgon niezależnie od przyczyny:
 - Duan 2021: HR= 1,09 (95% CI: 0,92; 1,29)

W porównaniu DAPA vs KANA dla wszystkich ocenianych punktów końcowych, w tym MACE, HHF, udaru, zawału mięśnia sercowego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonu niezależnie od przyczyny, nie wykazano istotnych statystycznie różnic między terapiami.

Subpopulacja 2. Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: już leczeni dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą podawanymi w postaci osobnych tabletek.

W populacji pacjentów dotychczas leczonych za pomocą produktów leczniczych zawierających dapagliflozynę stosowanych w skojarzeniu z metforminą w postaci osobnych tabletek właściwym komparatorem dla preparatu złożonego dapagliflozyna + metformina (Diaflix Combo) jest kontynuacja terapii dapagliflozyną i metforminą w oddzielnych tabletkach. Porównanie to zostało omówione w rozdziale dotyczącym biorównoważności (Rozdział 4) preparatu złożonego względem stosowania obu substancji czynnych w postaci osobnych tabletek.

Wyniki analizy klinicznej w populacji obecnie nieobjętej refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny

Subpopulacja 3. Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 i HbA1c $\geq 7\%$, stosujących dietę i ćwiczenia fizyczne, którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, z wyłączeniem pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Subpopulacja 4. Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 i HbA1c $\geq 7\%$, stosujących dietę i ćwiczenia fizyczne, którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, przy wartości eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m², niezależnie od obecności albuminurii lub białkomoczu.

DAPA+MET vs SU+MET

- + Poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c) [%]:
 - Nauck 2011 (52 tydz.): MD= 0,00 (95% CI: -0,11; 0,11)
 - Nauck 2014 (104 tydz.): MD= -0,18 (95% CI: -0,33; -0,03)
 - Del Prato 2015 (208 tydz.): MD= -0,30 (95% CI: -0,51; -0,09)

Stosowanie schematu DAPA+MET wiązało się z istotnie statystycznie większą redukcją ciśnienia skurczowego niż SU+MET we wszystkich analizowanych punktach czasowych: po 52, 104 i 208 tygodniach obserwacji. Największą różnicę między grupami odnotowano po 52 tygodniach, gdzie MD wyniosła -5,0 mmHg (95% CI: -6,7; -3,4), co odpowiadało również zmianie istotnej klinicznie.

- + Poziom ciśnienia skurczowego (SBP):
 - Nauck 2011 (52 tydz.): MD= -5,0 (95% CI: -6,7; -3,4)
 - Nauck 2014 (104 tydz.): MD= -3,9 (95% CI: -6,1; -1,7)
 - Del Prato 2015 (208 tydz.): MD= -3,67 (95% CI: -5,92; -1,41)

Terapia DAPA+MET wykazała istotnie statystycznie większą redukcję ciśnienia skurczowego (SBP) niż SU+MET we wszystkich analizowanych okresach obserwacji: po 52, 104 i 208 tygodniach. Największą różnicę odnotowano po 52 tygodniach, gdzie MD wyniosła -5,0 mmHg (95% CI: -6,7; -3,4), co wskazuje również na klinicznie istotną korzyść dla schematu DAPA+MET.

- + Poziom ciśnienia rozkurczowego (DBP):
 - Nauck 2011 (52 tydz.): MD= -1,2 (95% CI: -2,3; -0,2)

Stosowanie schematu DAPA+MET w porównaniu z SU+MET wiązało się z istotnie statystycznie większą redukcją ciśnienia rozkurczowego po 52 tygodniach obserwacji, jednak uzyskana różnica MD=-1,2 mmHg (95% CI: -2,3; -0,2) nie osiągnęła progu istotności klinicznej.

- + Masa ciała:
 - Nauck 2011 (52 tydz.): MD= -4,65 (95% CI: -5,14; -4,17)
 - Nauck 2014 (104 tydz.): MD= -5,1 (95% CI: -5,7; -4,4)
 - Del Prato 2015 (208 tydz.): MD= -4,38 (95% CI: -5,31; -3,46)

Stosowanie schematu DAPA+MET wiązało się z istotnie statystycznie większą redukcją masy ciała niż SU+MET we wszystkich analizowanych punktach czasowych: po 52, 104 i 208 tygodniach obserwacji. Uzyskane różnice wskazują także na klinicznie istotną korzyść terapii DAPA+MET.

BEZPIECZEŃSTWO

Subpopulacja 1. Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa oceniano w metaanalizie Zediker 2025, wyniki raportowano jako iloraz szans (OR).

DAPA vs EMPA

- + Ciężkie epizody hipoglikemii: OR= 0,74 (95% CI: 0,52; 1,04)
- + Grzybicze zakażenia narządów płciowych: OR= 2,37 (95% CI: 1,15; 5,06)
- + Ostre uszkodzenie nerek: OR= 1,23 (95% CI: 0,75; 2,00)
- + Hipowolemia: OR= 1,03 (95% CI: 0,78; 1,38)
- + Zakażenie układu moczowego: OR= 1,01 (95% CI: 0,78; 1,31)
- + Złamania kości: OR= 1,11 (95% CI: 0,84; 1,46)
- + Amputacja: OR= nie raportowano

W porównaniu DAPA vs EMPA nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ciężkich epizodów hipoglikemii, ostrych uszkodzeń nerek, hipowolemii, zakażeń układu moczowego oraz złamań kości, co wskazuje na ogólnie porównywalny profil bezpieczeństwa obu terapii dla większości ocenianych punktów końcowych. Dapagliflozyna wiązała się z istotnie większą szansą wystąpienia grzybiczych zakażeń narządów płciowych względem empagliflozyny: OR=2,37 (95% CI: 1,15; 5,06).

DAPA vs EMPA

- + Ciężkie epizody hipoglikemii: OR= 0,65 (95% CI: 0,44; 0,94)
- + Grzybicze zakażenia narządów płciowych: OR= 2,08 (95% CI: 1,01; 4,35)
- + Ostre uszkodzenie nerek: OR= 0,94 (95% CI: 0,47; 1,92)
- + Hipowolemia: OR= 0,73 (0,53; 1,02)
- + Zakażenie układu moczowego: OR= 0,88 (95% CI: 0,65; 1,20)
- + Złamania kości: OR= 0,79 (95% CI: 0,55; 1,14)
- + Amputacja: OR= 0,60 (95% CI: 0,31; 1,16)

W porównaniu DAPA vs KANA dapagliflozyna wiązała się z istotnie mniejszą szansą wystąpienia ciężkich epizodów hipoglikemii względem kanagliflozyny: OR=0,65 (95% CI: 0,44; 0,94). Jednocześnie wykazano istotnie większą szansę grzybiczych zakażeń narządów płciowych podczas stosowania dapagliflozyny: OR=2,08 (95% CI: 1,01; 4,35). Dla pozostałych punktów końcowych bezpieczeństwa, tj. ostrego uszkodzenia nerek, hipowolemii, zakażeń układu moczowego, złamań kości oraz amputacji, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między terapiami.

Subpopulacja 3. Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 i HbA1c $\geq 7\%$, stosujących dietę i ćwiczenia fizyczne, którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, z wyłączeniem pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Subpopulacja 4. Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 i HbA1c $\geq 7\%$, stosujących dietę i ćwiczenia fizyczne, którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, przy wartości eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² do <90 ml/min/1,73 m², niezależnie od obecności albuminurii lub białkomoczu.

W badaniu Nauck 2011 oraz jego wynikach długoterminowych, częstość zdarzeń niepożądanych ogółem była zbliżona w grupach DAPA+MET i SU+MET: w 52. tygodniu 78,3% vs 77,9%, w 104. tygodniu 83,0% vs 82,8%, a w 208. tygodniu 87,7% vs 87,0%. Poważne zdarzenia niepożądane występowały liczbowo częściej w grupie SU+MET niż DAPA+MET: 11,3% vs 8,6% w 52. tygodniu, 15,2% vs 12,6% w 104. tygodniu oraz 19,9% vs 18,5% w 208. tygodniu. Zgony raportowano rzadko i liczbowo częściej w grupie SU+MET.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa oparta na danych z EudraVigilance, VigiAccess oraz FAERS wskazuje, że profil bezpieczeństwa produktu Xigduo (dapagliflozyna+ metformina), który stanowi produkt referencyjny dla Diaflox

Combo® jest zgodny z charakterystyką jego substancji czynnych. Najczęściej raportowane kategorie zdarzeń obejmowały zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia metabolizmu i odżywiania oraz zakażenia i infekcje. Nie zidentyfikowano nowych, nieoczekiwanych sygnałów bezpieczeństwa specyficznych dla preparatu złożonego.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

- + Diaflox Combo® stanowi farmakokinetycznie równoważną formę terapii dapagliflozyną i metforminą względem stosowania obu substancji w osobnych tabletkach.
- + W populacji obecnie objętej refundacją dapagliflozyny w cukrzycy typu 2 produkt uznaje się za klinicznie równoważny względem innych refundowanych flozyn, tj. empagliflozyny i kanagliflozyny, przy zachowaniu ostrożności interpretacyjnej wynikającej z braku bezpośrednich badań *head-to-head*.
- + W populacji obecnie nieobjętej refundacją dapagliflozyny w cukrzycy typu 2 wykazano przewagę schematu DAPA+MET względem SU+MET w zakresie redukcji masy ciała, ciśnienia skurczowego i rozkurczowego oraz długoterminowej kontroli HbA1c.
- + Profil bezpieczeństwa Diaflox Combo® jest zgodny ze znanym profilem dapagliflozyny i metforminy.

Podsumowując, dostępne dowody wskazują, że Diaflox Combo® jest równoważną farmakokinetycznie, skuteczną i akceptowalnie bezpieczną formą leczenia skojarzonego dapagliflozyną i metforminą u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Produkt nie wprowadza nowego mechanizmu terapeutycznego względem stosowania obu substancji w oddzielnych tabletkach, ale upraszcza schemat leczenia poprzez zastosowanie preparatu złożonego, co może zwiększać wygodę terapii i potencjalnie wspierać przestrzeganie zaleceń terapeutycznych.

1. Cel analizy

Celem Analizy Klinicznej jest ocena skuteczności klinicznej, praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Diaflif Combo® (dapagliflozyna + metformina) w leczeniu dorosłych, u których nie osiągnięto wystarczającej kontroli cukrzycy typu 2 po zastosowaniu metforminy oraz w leczeniu dorosłych pacjentów, którzy stosują dapagliflozynę i metforminę w oddzielnych tabletkach. Zdefiniowana populacja docelowa spełnia kryteria określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (wskazanie rejestracyjne) leku Diaflif Combo, zgodnie z aktualnymi zaleceniami stosowania dapagliflozyny w cukrzycy typu 2 w obowiązujących polskich i międzynarodowych wytycznych klinicznych.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* [1] analiza skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Diaflif Combo® (dapagliflozyna + metformina) została przeprowadzona w porównaniu z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (komparatorami) stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną w Polsce.

Opracowane w ramach analizy problemu decyzyjnego pytanie badawcze raportu sformułowane w ramach schematu PICOS, przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Protokół raportu oceny technologii medycznej Diaflif Combo® (dapagliflozyna + metformina) w leczeniu dorosłych, u których nie osiągnięto wystarczającej kontroli cukrzycy typu 2 po zastosowaniu metforminy

Element PICO	Opis
Populacja (P)	Leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 jako leczenie uzupełniające do diety i wysiłku fizycznego, populację docelową stanowią: + pacjenci, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii; + pacjenci, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania terapii skojarzonej: metformina z innymi produktami leczniczymi w leczeniu cukrzycy; + u pacjentów już leczonych dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą podawanymi w postaci osobnych tabletek. <u>Do populacji docelowej Diaflif Combo należą pacjenci obecnie objęci refundacją dapagliflozyny oraz pacjenci obecnie nieobjęci refundacją dapagliflozyny.</u> Populacja obecnie refundowana (populacja obecnie objęta refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny w cukrzycy typu 2): 1. Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: + potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub + uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub + obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość. 2. Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: już leczeni dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą podawanymi w postaci osobnych tabletek. Populacja obecnie nierefundowana (rozszerzenie o populację obecnie nieobjętą refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny w cukrzycy typu 2): 3. Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, z wyłączeniem pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. 4. Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi

	produktami leczniczymi, z przewlekłą chorobą nerek i eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m ² do <90 ml/min/1,73 m ² , niezależnie od albuminurii lub białkomocz.
Interwencja (I)	Dapagliflozyny w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą w postaci jednej tabletki lub w postaci oddzielnych tabletek w ramach terapii dwulekowej.
Komparator (C)	Populacja obecnie refundowana (populacja obecnie objęta refundacją przez dapagliflozynę w cukrzycy typu 2): + Dapagliflozyna w skojarzeniu z metforminą, + Empagliflozyna w skojarzeniu z metforminą, + Kanagliflozyna w skojarzeniu z metforminą, + Lek Xigduo (dapagliflozyna + metformina) – komparator dodatkowy, nierefundowany. Populacja obecnie nierefundowana (rozszerzenie o populację obecnie nieobjętą refundacją przez dapagliflozynę w cukrzycy typu 2): + Pochodne sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą, + Lek Xigduo (dapagliflozyna + metformina) – komparator dodatkowy, nierefundowany.
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: + poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, ang. Major Adverse Cardiovascular Events), tj. zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego, udar; + zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, + zgon niezależnie od przyczyny, + hospitalizacje z powodu niewydolności serca, + zawał mięśnia sercowego, + udar, + poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c), + masa ciała, + poziom ciśnienia skurczowego (SBP, ang. Systolic Blood Pressure), + poziom ciśnienia rozkurczowego (DBP, ang. Diastolic Blood Pressure). Ocena bezpieczeństwa: + zdarzenia niepożądane ogółem, + zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania, + poważne zdarzenia niepożądane (SAEs, ang. Serious Adverse Events).
Typy badań (S)	+ Badania pierwotne – badania eksperymentalne z randomizacją. + Badania wtórne – przeglądy systematyczne z metaanalizą badań RCT. + Badania biorównoważności.

2. Metodyka

Niniejszy przegląd systematyczny został przeprowadzony spełniając wymogi formalne rozporządzenia, wymogi Wytycznych HTA Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2] oraz zgodnie z wytycznymi przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration [3].

Przegląd systematyczny zrealizowano uwzględniając następujące etapy:

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

2.1 Źródła danych pierwotnych i wtórnych

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

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

Dla populacji obecnie nieobjętej refundacją przez dapagliflozynę wykorzystano przegląd systematyczny wykonany dla leku Diaflox, zgodnie z dokumentacją opublikowaną na stronie <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2025/1054-materialy-2025/9322-197-2025-zlc> w dokumencie Analiza kliniczna do zlecenia 197/2025 (cukrzyca). Na potrzeby spełnienia wymagań minimalnych przegląd ten został zaktualizowany.

2.2 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Analiza efektywności klinicznej składa się z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę jej wykonania oparto o zalecenia umieszczone w aktualnych na dzień złożenia wniosku wytycznych AOTMiT 2016 [2], zgodnie ze schematem PICOS, zdefiniowanej i przedstawionej w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego (APD Diaflox Combo 2026¹).

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

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

¹ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/197/AW/197_Diaflox_OTAP.423.1.2025_APD_cukrzyca.pdf

2.3 Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych

Przeprowadzono wyszukiwanie badań wskazujących na biorównoważność zastosowania dapagliflozyny i metforminy w postaci pojedynczej tabletki względem terapii obydwu tych substancji stosowanej w osobnych tabletkach.

W związku z wykazaniem biorównoważności, wyszukiwanie badań dotyczące skuteczności klinicznej zastosowania Diaflox Combo rozszerzono o badania w ramach których stosowano dapagliflozynę i metforminę w osobnych tabletkach, przyjmując iż efekt terapeutyczny dla obydwu form terapii jest identyczny.

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność stosowania leku Diaflox Combo (dapagliflozyna + metformina) w leczeniu dorosłych, u których nie osiągnięto wystarczającej kontroli cukrzycy typu 2 po zastosowaniu metforminy przeprowadzono wyszukiwanie uwzględniające w strategii słowa kluczowe określające jednostkę chorobową i interwencję, dostosowane do specyfiki poszczególnych baz medycznych. Dodatkowo w bazie Medline (via Pubmed) oraz Embase zastosowano gotowe filtry lub słowa kluczowe dotyczące rodzaju badań, ograniczając strategię do wyszukiwania badań klinicznych na ludziach. Zastosowano również słowa kluczowe dotyczące aktywnych komparatorów (empagliflozyna i kanagliflozyna) dla wyszukiwania badań w populacji obecnie objętej refundacją przez dapagliflozynę. Jednocześnie w ramach tego przeglądu włączano również odnalezione i zgodne z kryteriami włączenia badania wtórne. W przypadku populacji obecnie nieobjętej refundacją dapagliflozyny strategię wyszukiwania rozszerzono o słowa kluczowe odnoszące się do przewlekłej choroby nerek oraz chorób sercowo-naczyniowych.

Kwerendy i wyniki wyszukiwania przedstawiono w Załączniku 11.1 oraz 11.2.

Tabela 2. Kryteria włączenia i wyłączenia badań pierwotnych i wtórnych dla substancji czynnej dapagliflozyna do analizy w ramach wykonanego przeglądu systematycznego

Kategoria	Kryteria	
	Włączenia	Wykluczenia
Populacja (P)	Populacja obecnie refundowana (populacja obecnie objęta refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny w cukrzycy typu 2): 1. Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: + potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub + uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub + obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość. 2. Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: już leczeni dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą podawanymi w postaci osobnych tabletek.	Inna niż określona w kryteriach włączenia. Włączano do badania pacjentów bez postawionej diagnozy cukrzycy typu 2. Uczestnicy badania należący do rasy innej niż rasa biała, o ile nie są dostępne osobne wyniki dla podgrupy uczestników rasy białej. Wykluczano badania, w ramach których pacjenci rozpoczynali leczenie cukrzycy typu 2 za pomocą dapagliflozyny (treatment-naive).

	Populacja obecnie nierefundowana (rozszerzenie o populację obecnie nieobjętą refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny w cukrzycy typu 2): 3. Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, z wyłączeniem pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. 4. Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, z przewlekłą chorobą nerek i eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m², niezależnie od albuminurii lub białkomocz.	
Interwencja (I)	Dapagliflozyna w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą w postaci jednej tabletki lub w postaci oddzielnych tabletek w ramach terapii dwulekowej.	Inna niż określona w kryteriach włączenia. Wykluczano badania, w których nie wyszczególniano osobnych wyników dla analizowanej interwencji we właściwej dawce. Wykluczano badania, w ramach których dapagliflozyna nie była stosowana w skojarzeniu z metforminą.
Komparator (C)	Populacja obecnie refundowana (populacja obecnie objęta refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny w cukrzycy typu 2): + Dapagliflozyna w skojarzeniu z metforminą, + Empagliflozyna w skojarzeniu z metforminą, + Kanagliflozyna w skojarzeniu z metforminą, + Lek Xigduo (dapagliflozyna + metformina) – komparator dodatkowy, nierefundowany Populacja obecnie nierefundowana (rozszerzenie o populację obecnie nieobjętą refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny w cukrzycy typu 2): + Pochodne sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą, + Lek Xigduo (dapagliflozyna + metformina) – komparator dodatkowy, nierefundowany	Inny niż określony w kryteriach włączenia.
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: + poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, ang. Major Adverse Cardiovascular Events), tj. zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego, udar; + zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, + zgon niezależnie od przyczyny, + hospitalizacje z powodu niewydolności serca, + zawał mięśnia sercowego, + udar, + poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c), + masa ciała, + poziom ciśnienia skurczowego (SBP, ang. Systolic Blood Pressure),	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki.

	+ 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).	
Rodzaj włączonych badań (S)	+ Badania pierwotne – badania eksperymentalne z randomizacją. + Badania wtórne – przeglądy systematyczne z metaanalizą badań RCT. + Badania biorównoważności.	Przeglądy niesystematyczne, opisy/serie przypadków, opracowania poglądowe, analizy zbiorcze, badania jednoramienne.
Język publikacji	Język angielski lub polski.	Inny niż określony w kryteriach włączenia.
Dostępność tekstu publikacji	Pełen tekst dostępny online.	Streszczenia/Abstrakty/Publikacje niepełno tekstowe.

2.4 Selekcja badań

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

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

Etap selekcji badań przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia RAYYAN [4].

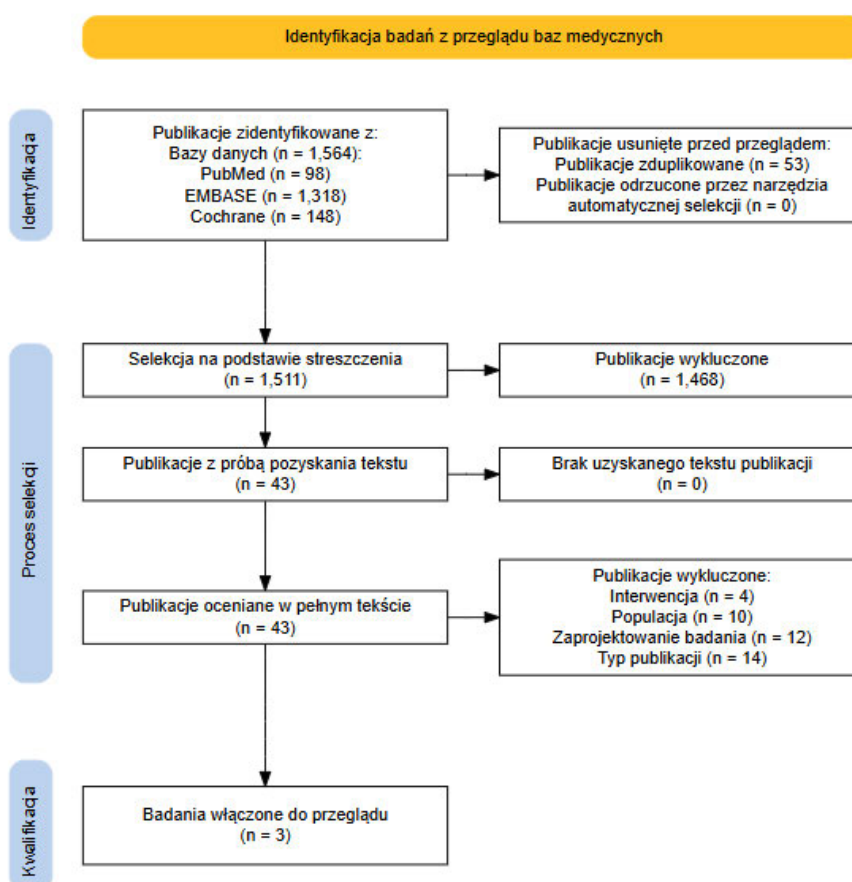
3. Badania włączone do analizy

Wyszukiwanie systematyczne badań pierwotnych i wtórnych, oceniających skuteczność stosowania Diaflic Combo® (w związku z wykazaniem biorównoważności wyszukiwanie przeprowadzono dla skuteczności stosowania dapagliflozyny i metforminy w osobnych tabletkach) w leczeniu dorosłych, u których nie osiągnięto wystarczającej kontroli cukrzycy typu 2 po zastosowaniu metforminy, przeprowadzono w dniu 20.04.2026 r.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu baz medycznych dla populacji obecnie objętej refundacją przez dapagliflozynę w cukrzycy typu 2, włączono do analizy łącznie 1564 rekordów (wszystkie pochodziły z przeszukiwanych baz medycznych). Po procesie deduplikacji objętych przeglądem pozostało 1511 abstraktów. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 43 publikacje. Współczynnik zgodności między analitykami wynosił 100% na etapie włączenia badań na podstawie tytułów i streszczeń.

W wyniku przeglądu do analizy włączono łącznie 3 publikacje, w których przedstawiono przeglądy systematyczne z metaanalizami wyników skupiających się na ocenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny względem empagliflozyny i/lub kanagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 spełniających definicję populacji obecnie objętej refundacją przez dapagliflozynę.

Poniżej załączono diagram PRISMA, na którym przedstawiono proces identyfikacji i selekcji badań w ramach przeglądu systematycznego dla flozyn. Na etapie przeglądu tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów wskazano liczbę wykluczonych publikacji wraz z uzasadnieniem decyzji o ich odrzuceniu w przypadku analizowania publikacji w pełnym tekście. Przyczyny wykluczenia badań na etapie oceny w pełnym tekście przedstawiono w Załączniku 11.7.1.

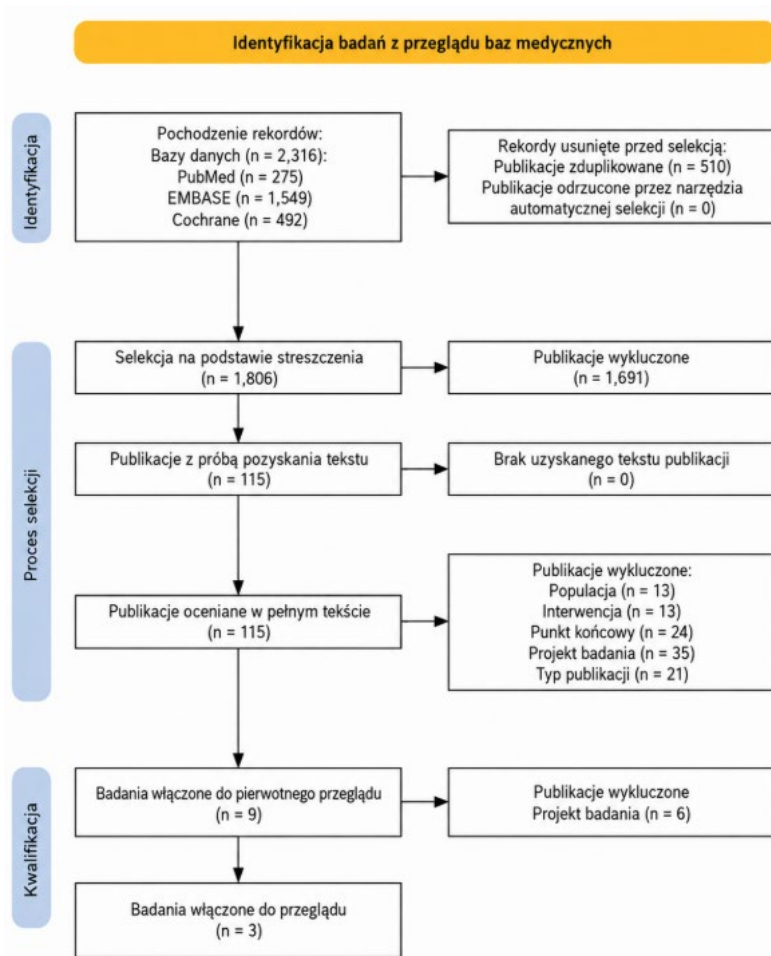


Rysunek 1. Diagram PRISMA dla przeglądu systematycznego dla Diaflic Combo® (*dapagliflozyna+metformina*) w populacji obecnie objętej refundacją przez dapagliflozynę

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego 03.10.2025 r. w bazach medycznych dla populacji obecnie nieobjętej refundacją przez dapagliflozynę w cukrzycy typu 2 (zgodnie z dokumentacją przedstawioną na stronie <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2025/1054-materialy-2025/9322-197-2025-zlc> w dokumencie Analiza kliniczna do zlecenia 197/2025 – cukrzyca) do przeglądu włączono w sumie 2 316 rekordów (wszystkie pochodziły z przeszukiwanych baz medycznych). Po procesie deduplikacji objętych przeglądem pozostało 1806 abstraktów. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 115 publikacji. Współczynnik zgodności między analitykami wynosił 100% na etapie włączenia badań na podstawie tytułów i streszczeń.

W wyniku pierwotnego przeglądu dla dapagliflozyny wykonanego w ramach oceny leku Diaflix, do analizy włączono łącznie 9 publikacji, w których przedstawiono dane z 5 badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 spełniających definicję populacji docelowej. Do włączonych badań należały 4 badania eksperymentalne będące randomizowanymi badaniami klinicznymi (RCT, ang. *Randomised Controlled Trial*) i 1 badanie obserwacyjne. Ostatecznie w niniejszej analizie przedstawiono wyniki z pojedynczego badania RCT, przedstawione w 3 odrębnych publikacjach – Nauck 2011, Nauck 2014 oraz Del Prato 2015. Zakres przedstawionych badań ograniczono ze względu na komparator przyjęty w kontekście ocenianej populacji. Wyżej wymienione badanie jako jedyne z odnalezionych, przedstawia porównanie skuteczności względem stosowania pochodnych sulfonilomocznika.

Poniżej załączono diagram PRISMA, na którym przedstawiono proces identyfikacji i selekcji badań w ramach przeglądu systematycznego. Na etapie przeglądu tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów wskazano liczbę wykluczonych publikacji wraz z uzasadnieniem decyzji o ich odrzuceniu w przypadku analizowania publikacji w pełnym tekście. Przyczyny wykluczenia badań na etapie oceny w pełnym tekście przedstawiono w Załączniku 11.7.2.

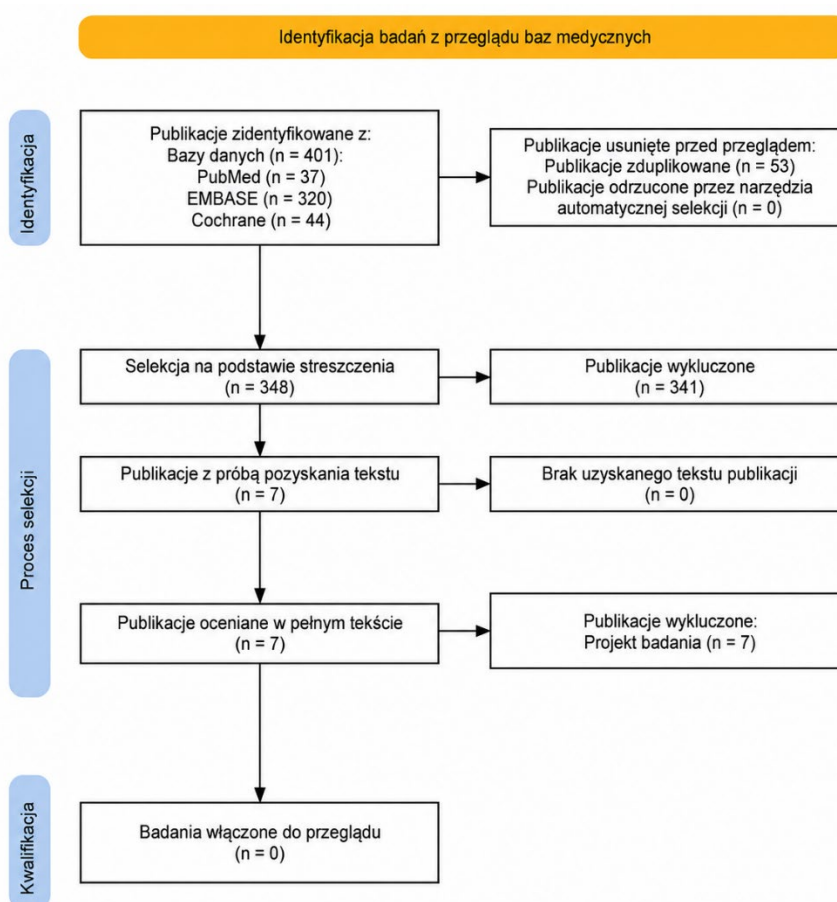


Rysunek 2. Diagram PRISMA dla przeglądu systematycznego pochodzącego z dokumentacji Diaflix® (dapagliflozyna stosowana w cukrzycy typu 2) w populacji obecnie nieobjętej refundacją przez dapagliflozynę

W ramach aktualizacji przeglądu dla populacji obecnie nierefundowanej przeprowadzono ponowne przeszukanie literatury dnia 09.07.2026 r., rozszerzając strategię wyszukiwania o kwerendy dotyczące niewydolności nerek. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 401 rekordów, z których wszystkie pochodziły z przeszukiwanych baz medycznych. Po przeprowadzeniu deduplikacji do etapu selekcji na podstawie tytułów i streszczeń zakwalifikowano 348 rekordów. Po wstępnej analizie tytułów i streszczeń do oceny w pełnym tekście włączono 7 publikacji. Współczynnik zgodności między analitykami na etapie selekcji badań na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów wyniósł 100%.

Na etapie oceny pełnych tekstów wszystkie 7 publikacji zostało wykluczonych z powodu niespełnienia kryteriów włączenia dotyczących projektu badania. W konsekwencji w ramach aktualizacji przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano żadnych nowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

Poniżej załączono diagram PRISMA, na którym przedstawiono proces identyfikacji i selekcji badań w ramach przeglądu systematycznego. Szczegółową listę publikacji wykluczonych na etapie pełnego tekstu wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w Załączniku 11.7.3.



Rysunek 3. Diagram PRISMA dla aktualizacji przeglądu systematycznego w populacji obecnie nieobjętej refundacją przez dapagliflozynę

3.1 Spis włączonych badań pierwotnych i wtórnych

Do włączonych do analizy badań należy badanie wykazujące biorównoważność stosowania produktu skojarzonego dapagliflozyna + metformina względem produktów zawierających dapagliflozynę i metforminę w osobnych tabletkach (publikacja de Bruin 2015 [5]).

Powyższe zostało przedstawione w Rozdziale 4.

W ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego dla populacji obecnie objętej refundacją dapagliflozyny w cukrzycy typu 2 nie odnaleziono badań pierwotnych typu *head-to-head* bezpośrednio

porównujących ocenianą technologię z przyjętymi komparatorami. Odnaleziono natomiast badania wtórne, w tym przeglądy systematyczne z metaanalizami, w których przeprowadzono pośrednie porównania dla flozyn. Do włączonych, na podstawie przeglądu systematycznego dla populacji obecnie objętej refundacją, przeglądów systematycznych z metaanalizami należą:

- + Duan 2021 [7] – metaanaliza sieciowa 14 randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych oceniających wpływ interwencji na sercowo-naczyniowe punkty końcowe (CVOT, ang. *cardiovascular outcome trial*); w których oceniano wpływ inhibitorów SGLT2 oraz agonistów receptora GLP-1 na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i nerkowych u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.
- + Li 2022 [8] – metaanaliza sieciowa 9 randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych, w której porównano wpływ finerenonu i inhibitorów SGLT2 na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i nerkowych u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, głównie współistniejącą z przewlekłą chorobą nerek.
- + Zediker 2025 [9] – metaanaliza sieciowa 4 randomizowanych badań klinicznych, w której porównano skuteczność i bezpieczeństwo empagliflozyny, kanagliflozyny, dapagliflozyny i sotagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub zwiększonym ryzykiem jej wystąpienia.

Wyniki porównań pośrednich dla zdefiniowanych w PICO punktów końcowych, przedstawiono w Rozdziale 5. Szczegółową charakterystykę odnalezionych badań wtórnych przedstawiono w Rozdziale 3.2.

Ze względu na brak publicznie dostępnych danych indywidualnych pacjentów lub danych zagregowanych z badań dotyczących flozyn, umożliwiających ocenę skuteczności klinicznej dapagliflozyny wyłącznie w populacji pacjentów stosujących jednocześnie metforminę, odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego w tej populacji.

W ramach przeglądu systematycznego wykonanego na potrzeby oceny produktu leczniczego Diafrix, wykorzystanego w niniejszej analizie dla wydzielonej populacji obecnie nierefundowanej, tj. populacji nieodpowiadającej aktualnemu zakresowi refundacji dapagliflozyny w cukrzycy typu 2, odnaleziono jedno badanie pierwotne spełniające kryteria włączenia do analizy [NCT00660907]:

- + Nauck 2011 (publikacja główna) – randomizowane badanie kliniczne, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą względem pochodnej sulfonilomocznika stosowanej w skojarzeniu z metforminą u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii podczas leczenia metforminą [10],
- + Nauck 2014 (długoterminowa eksploracyjna analiza wyników z 2-letniego okresu przedłużenia badania) [11],
- + Del Prato 2015 (długoterminowa eksploracyjna analiza wyników z 4-letniego okresu przedłużenia badania) [12].

Wyniki badania RCT dla zdefiniowanych w PICO punktów końcowych, przedstawiono w Rozdziale 6. Szczegółową charakterystykę badania RCT oraz dodatkowych analiz (*post-hoc/* eksploracyjnych/ długoterminowych) do włączonego badania RCT przedstawiono w Załączniku 11.5.

W wydzielonej w ramach niniejszej analizy populacji obecnie nierefundowanej nie odnaleziono badań wtórnych spełniających kryteria włączenia do analizy.

3.2 Opracowania wtórne

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 badania wtórne spełniające przyjęte w niniejszej analizie kryteria włączenia porównujące skuteczność stosowania dapagliflozyny względem objętych w analizie komparatorów.

Tabela 3. Charakterystyka metaanaliz włączonych do analizy

Metaanaliza	Cel	Kryteria włączenia	Oceniane punkty końcowe	Lista włączonych badań
Duan 2021 [7]	Porównanie wpływu pięciu inhibitorów SGLT2 oraz siedmiu agonistów receptora GLP-1 na ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i nerkowych u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.	Randomizowane badania kliniczne oceniające wpływ interwencji na sercowo-naczyniowe punkty końcowe (CVOT, ang. <i>cardiovascular outcome trial</i>), w których porównywano dowolny inhibitor SGLT2 lub agonistę receptora GLP-1 z placebo u dorosłych osób z cukrzycą typu 2.	+ poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE), + udar (zakończony lub niezakończony zgonem), + zawał mięśnia sercowego (MI) (zakończony lub niezakończony zgonem), + zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (CVD), + zgon niezależnie od przyczyny (ACD), + hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF), + progresja zaburzeń czynności nerek (KFP).	<u>Inhibitory SGLT2:</u> + EMPA-REG OUTCOME (empagliflozyna), + DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozyna), + CANVAS Program (kanagliflozyna), + CREDENCE (kanagliflozyna), + VERTIS CV (ertugliflozyna), + SCORED (sotagliflozyna), + SOLOIST-WHF (sotagliflozyn). <u>Agoniści GLP-1:</u> + LEADER (liraglutyd), + EXSCEL (eksenatyd), + REWIND (dulaglutyd), + SUSTAIN-6 (semaglutyd s.c.), + HARMONY Outcomes (albiglutyd), + PIONEER 6 (semaglutyd doustny), + ELIXA (liksysenatyd).
Li 2022 [8]	Porównanie wpływu finerenonu oraz inhibitorów SGLT2 na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i nerkowych u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.	Randomizowane badania kliniczne obejmujące dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, definiowaną jako UACR ≥ 30 mg/g oraz eGFR ≤ 90 ml/min/1,73 m ² , w których oceniano doustne leczenie dowolną dawką finerenonu, empagliflozyny, kanagliflozyny, dapagliflozyny, ertugliflozyny lub sotagliflozyny — w porównaniu z placebo; wykluczano m.in.	Pierwszorzędowe punkty końcowe: + MACE, + HHF, + MI, + CVD, + Udar niezakończony zgonem (NS), Drugorzędowe punkty końcowe:	<u>Inhibitory SGLT2:</u> + EMPA-REG OUTCOME (empagliflozyna), + CANVAS (kanagliflozyna), + CREDENCE (kanagliflozyna), + DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozyna), + SOLOIST-WHF (sotagliflozyna), + SCORED (sotagliflozyna),

		pacjentów ze stężeniem potasu $\geq 4,8$ mmol/l, leczonych nerkozastępczo oraz z HbA1c $>12\%$.	+ złożony nerkowy punkt końcowy (RCO), + schyłkowa niewydolność nerek (ESRD).	+ VERTIS CV (ertugliflozyna). <u>Finerenon:</u> + FIGARO-DKD (finerenon), + FIDELIO-DKD (finerenon).
Zediker 2025 [9]	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa wybranych inhibitorów SGLT2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub zwiększonym ryzykiem jej wystąpienia.	Randomizowane badania kliniczne, w których oceniano sotagliflozynę, empagliflozynę, kanagliflozynę lub dapagliflozynę u pacjentów z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową albo ryzykiem jej wystąpienia. Wymagano, aby 100% uczestników miało rozpoznaną cukrzycę typu 2.	Pierwszorzędowe punkty końcowe: + CVD, + HHF, Drugorzędowe punkty końcowe: + udar, + MI, + RCO, Bezpieczeństwo: + ciężkie epizody hipoglikemii, + grzybicze zakażenia narządów płciowych, + ostre uszkodzenie nerek, + hipowolemia, + złamania kości, + amputacja.	<u>Inhibitory SGLT2:</u> + EMPA-REG OUTCOME (empagliflozyna), + CANVAS I CANVAS R (kanagliflozyna), + DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozyna), + SOLOIST-WHF (sotagliflozyna).

Wykaz skrótów: ACD – zgon niezależnie od przyczyny (ang. *all-cause death*), CVOT – badanie oceniające wyniki sercowo-naczyniowe (ang. *cardiovascular outcome trial*), CVD – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (ang. *cardiovascular death*), eGFR – szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*), ESRD – schyłkowa niewydolność nerek (ang. *end-stage renal disease*), GLP-1 – glukagonopodobny peptyd 1 (ang. *glucagon-like peptide 1*), HbA1c – hemoglobina glikowana (ang. *glycated hemoglobin*), HHF – hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. *hospitalization for heart failure*), KFP – progresja zaburzeń czynności nerek (ang. *kidney function progression*), MACE – poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *major adverse cardiovascular events*), MI – zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*), NS – udar niezakończony zgonem (ang. *nonfatal stroke*), RCO – złożony nerkowy punkt końcowy (ang. *renal composite outcome*), s.c. – podskórnie (ang. *subcutaneous*), SGLT2 – kotransporter sodowo-glukozowy typu 2 (ang. *sodium-glucose cotransporter 2*), SGLT2i – inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (ang. *sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor*), UACR – stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (ang. *urinary albumin-to-creatinine ratio*)

Szczegółową charakterystykę poszczególnych badań dotyczących oceny dapagliflozyny, kanagliflozyny i empagliflozyny, włączonych do przedstawionych powyżej opracowań wtórnych, przedstawiono w Załączniku 11.6.

3.3 Ocena jakości badań włączonych do analizy

Ocenę wiarygodności odnalezionych badań RCT w ramach głównego przeglądu systematycznego przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook i Wytycznymi AOTMiT 2016, za pomocą narzędzia RoB2 (ang. *Risk of Bias 2*). Odnalezione badania RWE oceniono za pomocą skali NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) dla badań kohortowych, a badania wtórne stanowiące przeglądy systematyczne z metaanalizą oceniono narzędziem AMSTAR-2 (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2*). Narzędzia zastosowane do przeprowadzenia oceny zostały przedstawione w Załączniku 11.3.

Badanie Nauck 2011 zostało ocenione jako niskiej jakości (*high risk of bias*) ze względu na niski odsetek (78%) pacjentów, dla których dostępne były dane dotyczące skuteczności.

Przeglądy systematyczne z wykonanymi metaanalizami oceniono z wykorzystaniem narzędzia AMSTAR-2. Spośród trzech ocenionych publikacji jedna uzyskała ocenę niskiej wiarygodności metodologicznej (Li 2022), natomiast dwie oceniono jako krytycznie niskiej wiarygodności (Duan 2021, Zediker 2025).

Najczęściej identyfikowane ograniczenia dotyczyły:

- + braku uzasadnienia wyboru badań,
- + ograniczeń strategii wyszukiwania,
- + niepełnego raportowania metod selekcji lub ekstrakcji danych,
- + braku formalnej oceny wpływu ryzyka błędu systematycznego na wyniki metaanalizy,
- + braku oceny ryzyka błędu publikacji,

W przeglądach ocenionych jako krytycznie niskiej jakości stwierdzono braki w domenach krytycznych AMSTAR-2, obejmujące:

- + brak dostępnego protokołu lub rejestracji,
- + niepełne raportowanie badań wykluczonych,
- + brak formalnej oceny RoB badań włączonych.

Dokładny opis oceny jakości każdego z badań opisano w Załączniku 11.4.

[illegible]

HTA FORMEDIS Sp. z o.o.

[REDACTED]

[REDACTED]

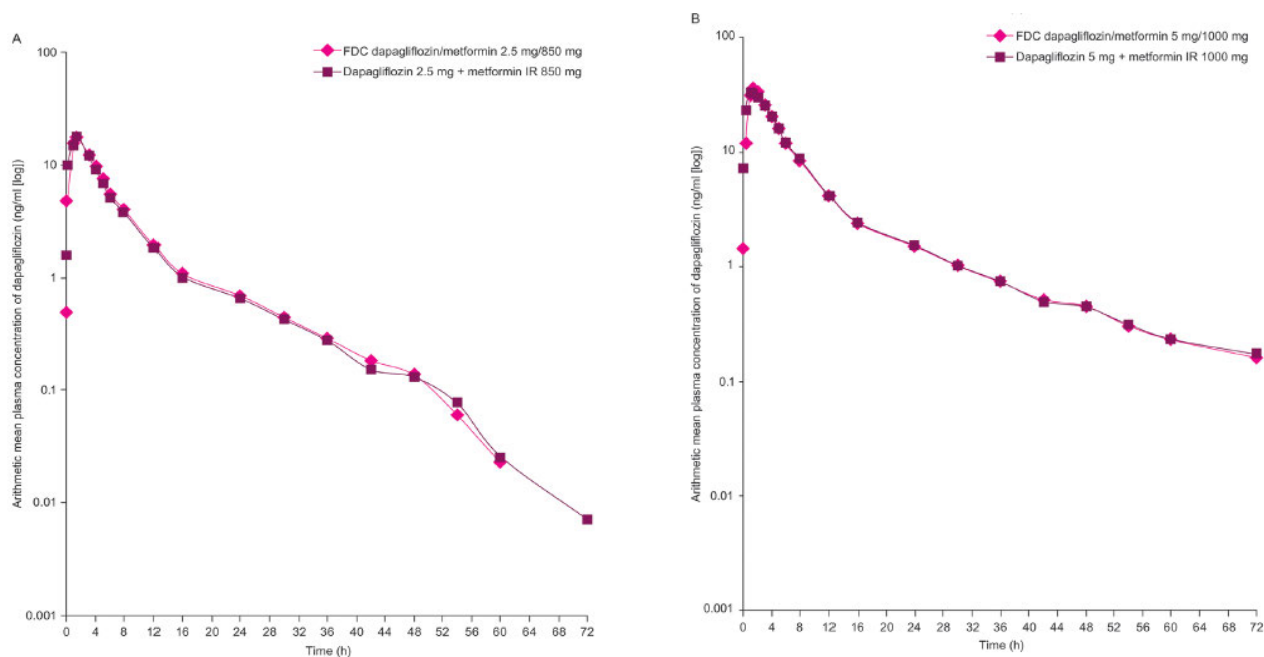
Uzupełnieniem danych otrzymanych od Zleceniodawcy są wyniki opublikowanego badania farmakokinetycznego de Bruin 2015 [5], w którym oceniano farmakokinetykę preparatów złożonych dapagliflozyna/metformina względem jednoczesnego podania tych samych substancji czynnych w oddzielnych tabletkach. Badanie to stanowi podstawę do wnioskowania, że preparat złożony dostarcza porównywalną ekspozycję ogólnoustrojową na dapagliflozynę i metforminę jak terapia skojarzona stosowana w postaci osobnych produktów leczniczych.

Poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe omówienie wyników.

de Bruin 2015

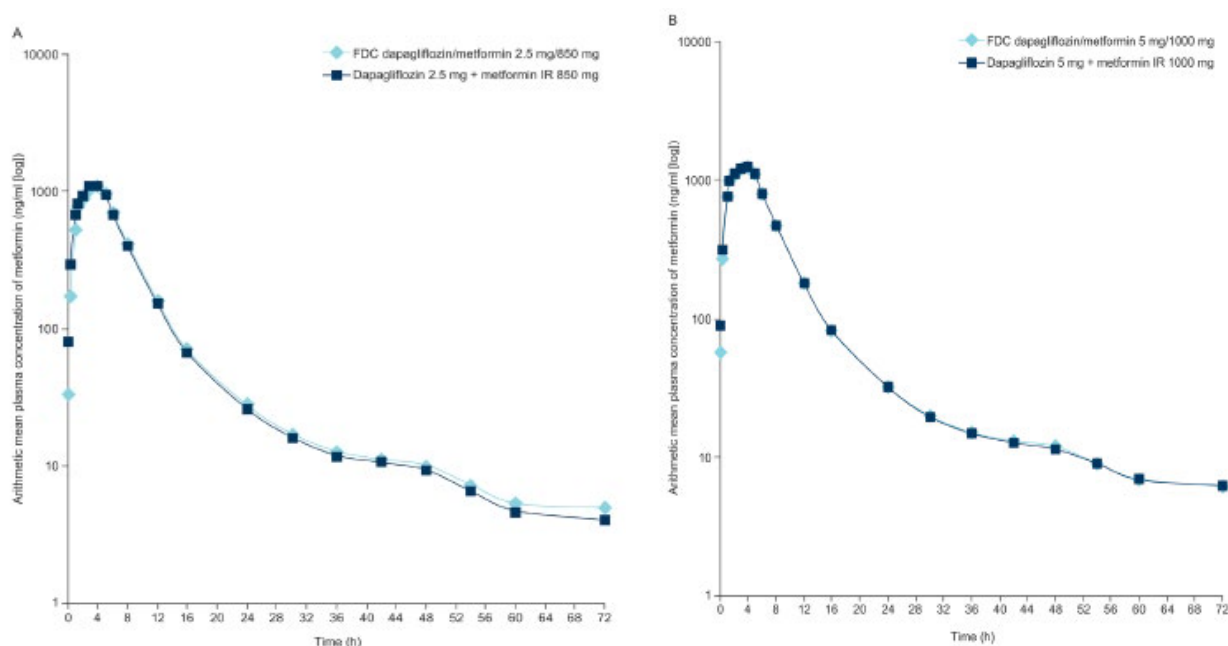
W publikacji de Bruin opisano dwa badania kliniczne NCT01055691 – dwuczęściowe, otwarte, randomizowane, jednośrodkowe badanie *crossover* fazy I, którego celem była ocena biorównoważności preparatu złożonego o ustalonej dawce FDC dapagliflozyna/metformina o natychmiastowym uwalnianiu (IR, ang. *immediate-release*) względem jednoczesnego podania tych samych substancji czynnych w oddzielnych tabletkach. W części 1 badania, przeprowadzonej z udziałem 60 zdrowych ochotników, porównywano tabletkę FDC dapagliflozyna/metformina IR 2,5/850 mg z odpowiadającymi jej dawkami dapagliflozyny i metforminy IR podawanymi łącznie jako osobne tabletki. W części 2, przeprowadzonej w odrębnej grupie 60 zdrowych ochotników, porównywano tabletkę FDC dapagliflozyna/metformina IR 5/1000 mg z odpowiadającymi jej dawkami jednoskładnikowych tabletek dapagliflozyny i metforminy IR podawanymi łącznie.

Biorównoważność oceniano na podstawie standardowych parametrów farmakokinetycznych, obejmujących: AUC_{inf} (pole pod krzywą stężenie–czas od momentu podania do nieskończoności; ang. *Area Under the plasma Concentration–time curve from time zero to infinity*), AUC_{0–t} (pole pod krzywą stężenie–czas od momentu podania do ostatniego oznaczalnego punktu czasowego; ang. *Area Under the plasma Concentration–time curve from time zero to the last measurable concentration*) oraz C_{max} (maksymalne stężenie leku w osoczu, ang. *maximum observed plasma concentration*). Parametry te odzwierciedlają odpowiednio całkowitą ekspozycję organizmu na substancję czynną oraz szybkość jej wchłaniania.



Rysunek 4. Średnie arytmetyczne stężenia dapagliflozyny w osoczu w czasie.

(A) Preparat złożony (FDC) dapagliflozyna/metformina 2,5/850 mg w porównaniu z jednoczesnym podaniem dapagliflozyny 2,5 mg i metforminy IR 850 mg. (B) Preparat złożony (FDC) dapagliflozyna/metformina 5/1000 mg w porównaniu z jednoczesnym podaniem dapagliflozyny 5 mg i metforminy IR 1000 mg. FDC – preparat złożony o ustalonej dawce (fixed-dose combination).



Rysunek 5. Średnie arytmetyczne stężenia metforminy w osoczu w czasie.

(A) Preparat złożony (FDC) dapagliflozyna/metformina 2,5/850 mg w porównaniu z jednoczesnym podaniem dapagliflozyny 2,5 mg i metforminy IR 850 mg. (B) Preparat złożony (FDC) dapagliflozyna/metformina 5/1000 mg w porównaniu z jednoczesnym podaniem dapagliflozyny 5 mg i metforminy IR 1000 mg. FDC – preparat złożony o ustalonej dawce (fixed-dose combination).

Analiza profili stężenie–czas dla dapagliflozyny (Rysunek 4) oraz metforminy (Rysunek 5) wskazuje na bardzo wysoką zgodność przebiegu krzywych po podaniu preparatu złożonego (FDC) oraz po jednoczesnym podaniu obu substancji czynnych w oddzielnych tabletkach, zarówno dla dawki 2,5/850 mg, jak i 5/1000 mg. Krzywe dla obu sposobów podania praktycznie się pokrywają, co świadczy o porównywalnej szybkości wchłaniania oraz całkowitej ekspozycji na obie substancje czynne.

Tabela 4. Dane farmakokinetyczne oraz porównanie biorównoważności dapagliflozyny i metforminy

Substancja	Dawka(mg)	Iloraz średnich najmniejszych kwadratów (90%CI) FDC vs oddzielne tabletki		
		AUC0–t	AUCinf	Cmax
Dapagliflozyna	2,5/850	1,02 (1,00–1,04)	1,02 (1,00–1,04)	1,03 (0,97–1,10)
Dapagliflozyna	5/1000	1,00 (0,98–1,02)	0,99 (0,97–1,02)	1,07 (0,99–1,15)
Metformina	2,5/850	1,00 (0,97–1,03)	0,98 (0,94–1,01)	0,97 (0,92–1,01)
Metformina	5/1000	1,00 (0,97–1,03)	0,99 (0,95–1,03)	1,00 (0,97–1,03)

Wszystkie 90% przedziały ufności dla parametrów AUC0–t, AUCinf oraz Cmax mieściły się w standardowym zakresie biorównoważności 0,80–1,25, zarówno dla dapagliflozyny, jak i metforminy. Oznacza to, że preparat złożony dapagliflozyna/metformina IR zapewnia porównywalną ekspozycję na obie substancje czynne jak jednoczesne podanie tych składników w oddzielnych tabletkach.

W ramach wyszukiwania odnaleziono trzy publikacje dotyczące biorównoważności preparatu złożonego dapagliflozyna/metformina XR, tj. zawierającego metforminę o przedłużonym uwalnianiu (XR, ang. *extended release*) względem jednoczesnego podania dapagliflozyny i metforminy XR w oddzielnych tabletkach: Chang 2015 [13], Boulton 2015 [14] oraz Khomitskaya 2018 [15]. W badaniach tych wykazano, że preparat złożony dapagliflozyna/metformina XR zapewniał zasadniczo porównywalną ekspozycję farmakokinetyczną na obie substancje czynne względem jednoczesnego podania odpowiadających im dawek w oddzielnych preparatach, a 90% CI dla stosunków średnich geometrycznych kluczowych parametrów farmakokinetycznych mieściły się w granicach biorównoważności 80–125%. W publikacji Boulton 2015 wyjątek stanowił parametr Cmax dla metforminy po podaniu dawki 10 mg dapagliflozyny/1000 mg metforminy XR na czczo, jednak obserwowana różnica została uznana przez autorów za nieistotną klinicznie.

Badania dotyczyły produktu zawierającego metforminę o przedłużonym uwalnianiu (XR), a więc postaci farmaceutycznej o odmiennym mechanizmie uwalniania substancji czynnej niż oceniana technologia odstąpiono od ich szczegółowego opisu w niniejszej analizie.

PODSUMOWANIE

W publikacji de Bruin 2015 wykazano, że preparat złożony dapagliflozyna/metformina zapewnia porównywalną ekspozycję farmakokinetyczną na obie substancje czynne względem jednoczesnego podania dapagliflozyny i metforminy w oddzielnych tabletkach. W związku z tym Diafrix Combo należy traktować jako farmakokinetycznie równoważną formę terapii dapagliflozyną i metforminą, której zastosowanie nie zmienia strategii leczenia, lecz upraszcza dotychczasowy schemat terapeutyczny.

5. Wyniki analizy klinicznej w populacji obecnie objętej refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny

Populacje obecnie objęte refundacją produktów leczniczych zawierających dapagliflozynę obejmują:

- 1) Dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:
 - potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
 - uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
 - obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:
 - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn i ≥ 60 lat dla kobiet,
 - dyslipidemia,
 - nadciśnienie tętnicze,
 - palenie tytoniu,
 - otyłość.

W powyżej przedstawionej populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, obecnie objętej refundacją dla wskazań do stosowania produktów leczniczych zawierających dapagliflozynę, właściwymi komparatorami dla produktu złożonego zawierającego dapagliflozynę jest empagliflozyna oraz kanagliflozyna. W związku z tym w dalszej części rozdziału (podrozdziały 5.1-5.7) przedstawiono wyniki odnalezionych metaanaliz sieciowych, w których raportowano porównania dapagliflozyny względem empagliflozyny oraz względem kanagliflozyny dla klinicznie istotnych punktów końcowych, obejmujących:

- + poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe,
- + zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- + zgon niezależnie od przyczyny,
- + hospitalizację z powodu niewydolności serca,
- + zawał mięśnia sercowego,
- + udar oraz
- + punkty końcowe związane z bezpieczeństwem.

- 2) Dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: już leczeni dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą podawanymi w postaci osobnych tabletek.

W populacji pacjentów dotychczas leczonych za pomocą produktów leczniczych zawierających dapagliflozynę stosowanych w skojarzeniu z metforminą w postaci osobnych tabletek właściwym komparatorem dla preparatu złożonego dapagliflozyna + metformina (Diaflix Combo) jest kontynuacja terapii dapagliflozyną i metforminą w oddzielnych tabletkach. Porównanie to zostało omówione w rozdziale dotyczącym biorównoważności (Rozdział 4) preparatu złożonego względem stosowania obu substancji czynnych w postaci osobnych tabletek.

5.1 Poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE)

Tabela 5. Porównanie wpływu dapagliflozyny względem empagliflozyny i kanagliflozyny na ryzyko MACE [Duan 2021, Li 2022]

Badanie	HR (95% CI)	
	DAPA vs EMPA	DAPA vs KANA
Duan 2021 [7]	1,08 (0,91; 1,29)	1,11 (0,96; 1,28)
Li 2022 [8]	1,08 (0,75; 1,55)	1,15 (0,85; 1,59)

Wykaz skrótów: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); DAPA – dapagliflozyna (ang. *dapagliflozin*); EMPA – empagliflozyna (ang. *empagliflozin*); HR – iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*); KANA – kanagliflozyna (ang. *canagliflozin*)

Wyniki metaanaliz Duan 2021 i Li 2022 były spójne i nie wskazywały na istotne statystycznie różnice pomiędzy stosowaniem dapagliflozyny a empagliflozyny oraz pomiędzy stosowaniem dapagliflozyny a kanagliflozyny w zakresie ryzyka wystąpienia poważnego niepożądanego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE). W analizie Duan 2021 wartość HR dla porównania DAPA vs EMPA wyniosła 1,08 (95%CI: 0,91; 1,29), a dla porównania DAPA vs KANA 1,11 (95%CI: 0,96; 1,28). W analizie Li 2022 wartości te wyniosły odpowiednio 1,08 (95%CI: 0,75; 1,55) oraz 1,15 (95%CI: 0,85; 1,59). Uzyskane wyniki wskazują na porównywalny wpływ dapagliflozyny, empagliflozyny i kanagliflozyny na ryzyko wystąpienia MACE.

5.2 Hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF)

Tabela 6. Porównanie wpływu dapagliflozyny względem empagliflozyny i kanagliflozyny na ryzyko HHF [Duan 2021, Li 2022, Zediker 2025]

Badanie	HR (95% CI)	
	DAPA vs EMPA	DAPA vs KANA
Duan 2021	1,12 (0,81; 1,55)	1,14 (0,88; 1,48)
Li 2022	1,12 (0,64; 1,97)	1,14 (0,71; 1,84)
Zediker 2025 [9]	1,12 (0,81; 1,55)	1,09 (0,79; 1,49)*

*Wartości dla porównania dapagliflozyna vs kanagliflozyna obliczono jako odwrotność raportowanego w publikacji porównania kanagliflozyna vs dapagliflozyna.

Wykaz skrótów: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); DAPA – dapagliflozyna (ang. *dapagliflozin*); EMPA – empagliflozyna (ang. *empagliflozin*); HR – iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*); KANA – kanagliflozyna (ang. *canagliflozin*)

Na podstawie wyników trzech metaanaliz sieciowych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między stosowaniem dapagliflozyny a stosowaniem empagliflozyny oraz między stosowaniem dapagliflozyny a stosowaniem kanagliflozyny w zakresie ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HHF). W analizach Duan 2021 i Li 2022 wartości HR dla porównania DAPA vs EMPA były takie same i wynosiły 1,12, przy czym 95% CI wynosił odpowiednio 0,81; 1,55 oraz 0,64; 1,97. Natomiast dla porównania DAPA vs KANA wynosiły 1,14, przy 95% CI odpowiednio 0,88; 1,48 oraz 0,71; 1,84. W analizie Zediker 2025 wyniki były zbliżone: HR wynosiło 1,12 (95% CI: 0,81; 1,55) dla DAPA vs EMPA oraz 1,09 (95% CI: 0,79; 1,49) dla DAPA vs KANA. W przypadku badania Zediker 2025 wynik dla porównania DAPA vs KANA został obliczony jako odwrotność raportowanego w publikacji porównania KANA vs DAPA.

Uzyskane wyniki wskazują na porównywalny wpływ dapagliflozyny, empagliflozyny i kanagliflozyny na ryzyko HHF.

5.3 Udar

Tabela 7. Porównanie wpływu dapagliflozyny względem empagliflozyny i kanagliflozyny na ryzyko udaru [Duan 2021, Li 2022, Zediker 2025]

Badanie	HR (95% CI)	
	DAPA vs EMPA	DAPA vs KANA
Udar zakończony lub niezakończony zgonem		
Duan 2021	0,86 (0,61; 1,2)	1,21 (0,93; 1,57)
Zediker 2025	0,81 (0,57; 1,15)	1,12 (0,83; 1,52)*
Udar niezakończony zgonem		
Li 2022	0,81 (0,40; 1,66)	1,12 (0,57; 2,26)

*Wartości dla porównania dapagliflozyna vs kanagliflozyna obliczono jako odwrotność raportowanego w publikacji porównania kanagliflozyna vs dapagliflozyna.

Wykaz skrótów: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); DAPA – dapagliflozyna (ang. *dapagliflozin*); EMPA – empagliflozyna (ang. *empagliflozin*); HR – iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*); KANA – kanagliflozyna (ang. *canagliflozin*)

W odnalezionych metaanalizach sieciowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic między stosowaniem dapagliflozyny a empagliflozyny oraz między stosowaniem dapagliflozyny a kanagliflozyny w zakresie ryzyka udaru. W analizie Duan 2021 oceniano udar zakończony lub niezakończony zgonem, w analizie Li 2022 oceniano udar niezakończony zgonem, natomiast w publikacji Zediker 2025 punkt końcowy opisano ogólnie jako „udar”, bez doprecyzowania, czy obejmował udar zakończony lub niezakończony zgonem. W analizach Duan 2021 i Zediker 2025 wartości HR dla porównania DAPA vs EMPA wyniosły odpowiednio 0,86 (95% CI: 0,61; 1,20) oraz 0,81 (95% CI: 0,57; 1,15), natomiast dla porównania DAPA vs KANA odpowiednio 1,21 (95% CI: 0,93; 1,57) oraz 1,12 (95% CI: 0,83; 1,52). W przypadku publikacji Zediker 2025 wynik dla porównania DAPA vs KANA obliczono jako odwrotność raportowanego porównania KANA vs DAPA. W analizie Li 2022 oceniano wyłącznie udar niezakończony zgonem – HR dla DAPA vs EMPA wyniósł 0,81 (95% CI: 0,40; 1,66), a dla DAPA vs KANA 1,12 (95% CI: 0,57; 2,26).

Łącznie wyniki wskazują na porównywalny wpływ dapagliflozyny, empagliflozyny i kanagliflozyny na ryzyko wystąpienia udaru.

5.4 Zawał mięśnia sercowego (MI)

Tabela 8. Porównanie wpływu dapagliflozyny względem empagliflozyny i kanagliflozyny na ryzyko zawału mięśnia sercowego [Duan 2021, Li 2022, Zediker 2025]

Badanie	HR (95% CI)	
	DAPA vs EMPA	DAPA vs KANA
Duan 2021	1,02 (0,79; 1,33)	1,01 (0,82; 1,25)
Li 2022	1,02 (0,53; 2,01)	1,05 (0,53; 2,05)
Zediker 2025	1,02 (0,79; 1,33)	1,04 (0,81; 1,35)*

*Wartości dla porównania dapagliflozyna vs kanagliflozyna obliczono jako odwrotność raportowanego w publikacji porównania kanagliflozyna vs dapagliflozyna.

Wykaz skrótów: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); DAPA – dapagliflozyna (ang. *dapagliflozin*); EMPA – empagliflozyna (ang. *empagliflozin*); HR – iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*); KANA – kanagliflozyna (ang. *canagliflozin*)

W odnalezionych metaanalizach sieciowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic między stosowaniem dapagliflozyny a empagliflozyny oraz między stosowaniem dapagliflozyny a kanagliflozyny w zakresie ryzyka zawału mięśnia sercowego. W analizie Duan 2021 wartości HR wyniosły 1,02 (95% CI: 0,79; 1,33) dla porównania DAPA vs EMPA oraz 1,01 (95% CI: 0,82; 1,25) dla porównania DAPA vs KANA. W analizach Li 2022 i Zediker 2025 wartości HR dla DAPA vs EMPA wynosiły odpowiednio 1,02 (95% CI: 0,53; 2,01) oraz 1,02 (95% CI: 0,79; 1,33), a dla DAPA vs KANA odpowiednio 1,05 (95% CI: 0,53; 2,05) oraz 1,04 (95% CI: 0,81; 1,35). W przypadku publikacji

Zediker 2025 wynik dla porównania DAPA vs KANA obliczono jako odwrotność raportowanego porównania KANA vs DAPA.

Wyniki trzech metaanaliz wskazują na porównywalny wpływ dapagliflozyny, empagliflozyny i kanagliflozyny na ryzyko zawału mięśnia sercowego.

5.5 Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (CVD)

Tabela 9. Porównanie wpływu dapagliflozyny względem empagliflozyny i kanagliflozyny na ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [Duan 2021, Li 2022, Zediker 2025]

Badanie	HR (95% CI)	
	DAPA vs EMPA	DAPA vs KANA
Duan 2021	1,58 (1,18; 2,11)	1,17 (0,93; 1,48)
Li 2022	1,58 (0,96; 2,58)	1,18 (0,77; 1,80)
Zediker 2025	1,58 (1,19; 2,11)	1,12 (0,86; 1,47)*

*Wartości dla porównania dapagliflozyna vs kanagliflozyna obliczono jako odwrotność raportowanego w publikacji porównania kanagliflozyna vs dapagliflozyna.

Wykaz skrótów: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); DAPA – dapagliflozyna (ang. *dapagliflozin*); EMPA – empagliflozyna (ang. *empagliflozin*); HR – iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*); KANA – kanagliflozyna (ang. *canagliflozin*)

W zakresie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (CVD) wyniki trzech metaanaliz wskazują na liczbowo wyższe ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego dla dapagliflozyny względem empagliflozyny. W analizach Duan 2021 oraz Zediker 2025 wartość HR dla porównania DAPA vs EMPA wyniosła 1,58 z 95% przedziałami równości wynoszącymi odpowiednio 1,18; 2,11 oraz 1,19; 2,11, co odpowiada około 58% wyższemu ryzyku zgonu sercowo-naczyniowego dla dapagliflozyny względem empagliflozyny; różnice te były istotne statystycznie. W analizie Li 2022 wykazano taki sam kierunek efektu, a wartość HR była taka sama tj. 1,58 (95% CI: 0,96; 2,58), jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej. W porównaniu dapagliflozyny z kanagliflozyną wartości HR wynosiły 1,17 (95% CI: 0,93; 1,48) w Duan 2021, 1,18 (95%CI: 0,77; 1,80) w Li 2022 oraz 1,12 (95%CI: 0,86; 1,47) w Zediker 2025, co odpowiada odpowiednio około 17%, 18% i 12% liczbowo wyższemu ryzyku dla dapagliflozyny względem kanagliflozyny. Różnice te nie były jednak istotne statystycznie. W przypadku publikacji Zediker 2025 wynik dla porównania DAPA vs KANA obliczono jako odwrotność raportowanego porównania KANA vs DAPA.

Podsumowując, wyniki analiz wskazują na mniej korzystny profil dapagliflozyny względem empagliflozyny w odniesieniu do ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego, przy jednoczesnym braku jednoznacznych różnic względem kanagliflozyny.

5.6 Zgon niezależnie od przyczyny (ACD)

Tabela 10. Porównanie wpływu dapagliflozyny względem empagliflozyny i kanagliflozyny na zgon niezależnie od przyczyny [Duan 2021, Li 2022, Zediker 2025]

Badanie	HR (95% CI)	
	DAPA vs EMPA	DAPA vs KANA
Duan 2021	1,37 (1,1; 1,7)	1,09 (0,92; 1,29)

Wartości wyróżnione pogrubieniem oznaczają wyniki istotne statystycznie.

Wykaz skrótów: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); DAPA – dapagliflozyna (ang. *dapagliflozin*); EMPA – empagliflozyna (ang. *empagliflozin*); HR – iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*); KANA – kanagliflozyna (ang. *canagliflozin*)

W zakresie zgonu niezależnie od przyczyny (ACD, ang. *all-cause death*) dane raportowano w metaanalizie Duan 2021. Wyniki tej analizy wskazują, że u pacjentów stosujących dapagliflozynę ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny było o 37% wyższe niż u pacjentów stosujących empagliflozynę: HR=1,37 (95% CI: 1,10; 1,70). Dla porównania dapagliflozyny z kanagliflozyną nie wykazano istotnej statystycznie różnicy: HR=1,09 (95% CI: 0,92; 1,29).

Podsumowując, dostępne dane wskazują na większe ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny dla dapagliflozyny w porównaniu z empagliflozyną, natomiast nie wykazano istotnych różnic między dapagliflozyną a kanagliflozyną.

5.7 Bezpieczeństwo

Tabela 11. Porównanie wpływu dapagliflozyny względem empagliflozyny i kanagliflozyny na parametry związane z bezpieczeństwem [Zediker 2025]

Punkt końcowy – bezpieczeństwo	OR (95% CI)	
	DAPA vs EMPA	DAPA vs KANA*
Zediker 2025		
Pierwszorzędowe punkty końcowe		
Ciężkie epizody hipoglikemii	0,74 (0,52; 1,04)	0,65 (0,44; 0,94)
Grzybicze zakażenia narządów płciowych	2,37 (1,15; 5,06)	2,08 (1,01; 4,35)
Drugorzędowe punkty końcowe		
Ostre uszkodzenie nerek	1,23 (0,75; 2,00)	0,94 (0,47; 1,92)
Hipowolemia	1,03 (0,78; 1,38)	0,73 (0,53; 1,02)
Zakażenie układu moczowego	1,01 (0,78; 1,31)	0,88 (0,65; 1,20)
Złamania kości	1,11 (0,84; 1,46)	0,79 (0,55; 1,14)
Amputacja	NR	0,60 (0,31; 1,16)

*Wartości dla porównania dapagliflozyna vs kanagliflozyna obliczono jako odwrotność raportowanego w publikacji porównania kanagliflozyna vs dapagliflozyna.

Wartości wyróżnione pogrubieniem oznaczają wyniki istotne statystycznie.

Wykaz skrótów: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); DAPA – dapagliflozyna (ang. *dapagliflozin*); EMPA – empagliflozyna (ang. *empagliflozin*); KANA – kanagliflozyna (ang. *canagliflozin*); NR – nie raportowano; OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*)

Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa oceniano w jednej z trzech odnalezionych metaanaliz – Zediker 2025, wyniki raportowano jako iloraz szans (OR). W publikacji wynik dla porównania dapagliflozyna vs kanagliflozyna (DAPA vs KANA) nie został przedstawiony bezpośrednio, raportowano porównanie odwrotne, tj. KANA vs DAPA. W związku z tym wartość OR dla porównania DAPA vs KANA obliczono jako odwrotność raportowanego OR, z analogicznym odwróceniem granic 95% CI.

Analiza pierwszorzędowych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść dapagliflozyny względem kanagliflozyny w zakresie występowania ciężkich epizodów hipoglikemii: OR=0,65 (95% CI: 0,44; 0,94), co odpowiada 35% mniejszej szansie wystąpienia tego zdarzenia

podczas stosowania dapagliflozyny. W porównaniu dapagliflozyny z empagliflozyną nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego: OR=0,74 (95% CI: 0,52; 1,04).

Dla drugiego pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego bezpieczeństwa, tj. grzybiczych zakażeń narządów płciowych, wyniki wskazywały na mniej korzystny profil dapagliflozyny. W porównaniu z empagliflozyną dapagliflozyna wiązała się z istotnie większą szansą wystąpienia grzybiczych zakażeń narządów płciowych: OR 2,37 (95% CI: 1,15; 5,06), co odpowiada około o 137% większej szansie wystąpienia tego zdarzenia. Analogiczny wynik odnotowano w porównaniu z kanagliflozyną: OR 2,08 (95% CI: 1,01; 4,35), co odpowiada o około 108% większej szansie wystąpienia grzybiczych zakażeń narządów płciowych podczas stosowania dapagliflozyny.

W zakresie drugorzędowych punktów końcowych bezpieczeństwa, obejmujących: ostre uszkodzenie nerek, hipowolemię, zakażenia układu moczowego, złamania kości oraz amputacje, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami. Dla porównania dapagliflozyny z empagliflozyną w zakresie amputacji wynik nie był raportowany.

5.8 Podsumowanie

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki porównań dapagliflozyny względem empagliflozyny i względem kanagliflozyny, w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 obecnie objętej refundacją produktów leczniczych zawierających dapagliflozynę. Analizę oparto na wynikach odnalezionych metaanaliz sieciowych: Duan 2021, Li 2022 oraz Zediker 2025.

W zakresie większości ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności, tj. poważnego niepożądanego zdarzenia sercowo-naczyniowego, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, udaru oraz zawału mięśnia sercowego, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy dapagliflozyną a empagliflozyną oraz pomiędzy dapagliflozyną a kanagliflozyną. Wyniki te wskazują na porównywalny wpływ analizowanych inhibitorów SGLT2 na ryzyko wystąpienia wymienionych zdarzeń.

W odniesieniu do punktów końcowych dotyczących śmiertelności wyniki porównań dapagliflozyny z empagliflozyną nie były w pełni spójne z wynikami obserwowanymi dla pozostałych punktów końcowych. Dla zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w dwóch z trzech metaanaliz raportowano istotne statystycznie różnice pomiędzy dapagliflozyną a empagliflozyną, w metaanalizie Li 2022 kierunek efektu został zachowany, lecz wynik nie osiągnął istotności statystycznej. W przypadku zgonu niezależnie od przyczyny, ocenianego jedynie w metaanalizie Duan 2021, również raportowano istotną statystycznie różnicę dla porównania dapagliflozyny z empagliflozyną. Jednocześnie dla porównania dapagliflozyny z kanagliflozyną nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w żadnym z analizowanych punktów końcowych dotyczących śmiertelności.

Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa oceniano jedynie w metaanalizie Zediker 2025. W zakresie ciężkich epizodów hipoglikemii dapagliflozyna wykazywała korzystniejszy wynik niż kanagliflozyna, natomiast nie stwierdzono istotnej różnicy względem empagliflozyny. Dla grzybiczych zakażeń narządów płciowych wyniki wskazywały na mniej korzystny profil dapagliflozyny względem empagliflozyny i kanagliflozyny. W zakresie pozostałych punktów końcowych bezpieczeństwa, takich jak ostre uszkodzenie nerek, hipowolemia, zakażenia układu moczowego, złamania kości oraz amputacje, nie wykazano istotnych różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami.

Interpretując powyższe wyniki, należy uwzględnić dotychczasowe oceny AOTMiT dotyczące flozyn stosowanych w cukrzycy typu 2. Przyjęcie założenia o inhibitorach SGLT2 jako lekach o porównywalnej skuteczności klinicznej w obrębie tej samej klasy terapeutycznej przedstawione jest m.in. w ramach analizy weryfikacyjnej Agencji dla produktu Jardiance (empagliflozyna), nr OT.423.0.22.2023, dotyczącej wniosku o objęcie refundacją empagliflozyny w cukrzycy typu 2. Agencja uznała za zasadne przedstawienie obliczeń własnych kosztów

stosowania produktu Forxiga względem produktu Jardiance w postaci zestawienia kosztów, bez uwzględnienia różnic w aspekcie skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa między częsteczkami.

Podejście to jest spójne z wynikami metaanalizy sieciowej NICE dotyczącej inhibitorów SGLT2 w cukrzycy typu 2, opisaną szczegółowo w Załączniku 11.8. W opracowaniu NICE wskazano, że dapagliflozyna, empagliflozyna i kanagliflozyna należą do tej samej klasy leków, charakteryzując się wspólnym mechanizmem działania oraz zbliżonym profilem farmakodynamicznym, co znajduje odzwierciedlenie w podobnych efektach klinicznych. Ze względu na brak bezpośrednich badań *head-to-head* między poszczególnymi flozynami, ocena różnic wewnątrzklasowych opiera się na porównaniach pośrednich w ramach metaanalizy sieciowej. Wyniki tej metaanalizy wskazują, że w większości analizowanych punktów końcowych nie wykazano jednoznacznych, istotnych klinicznie różnic pomiędzy poszczególnymi inhibitorami SGLT2, w tym między dapagliflozyną a empagliflozyną. Dotyczyło to m.in. 3-punktowego MACE, hospitalizacji z powodu niewydolności serca w części analizowanych subpopulacji, zawału serca, udaru mózgu, dławicy piersiowej oraz wybranych punktów nerkowych. NICE podsumowało, że dostępne dane wspierają podejście klasowe do oceny inhibitorów SGLT2 w zakresie skuteczności leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2, tj. prezentowanie wyników skuteczności dla inhibitorów SGLT2 jako jednej grupy terapeutycznej.

Na podstawie wyników dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przedstawionych w niniejszym rozdziale przyjęto, że stosowanie dapagliflozyny i kanagliflozyny nie wiąże się z odmiennym efektem terapeutycznym, co oznacza, iż technologie te są klinicznie równoważne. Analogicznie uznano równoważność kliniczną dapagliflozyny względem empagliflozyny. Przyjęcie takiego założenia uzasadnia fakt, że pomimo wykazania istotnych statystycznie różnic w zakresie punktów końcowych dotyczących śmiertelności, zarówno podejście AOTMiT do przeprowadzania obliczeń własnych (AWA nr OT.423.0.22.2023), jak i wyniki przedstawione w opracowaniu obejmującym metaanalizę NICE, wskazują na zasadność traktowania flozyn jako terapii nieróżniących się istotnie pod względem efektów klinicznych.

Interpretacja wyników przedstawionych w niniejszym rozdziale jest obarczona ograniczeniami wynikającymi z metodyki przeprowadzania uwzględnionych badań wtórnych. Ze względu na brak randomizowanych badań typu *head-to-head* konieczne było zastosowanie porównań pośrednich, które wiążą się z dodatkowymi ograniczeniami metodologicznymi. Ograniczenia te obejmują przede wszystkim potencjalną heterogeniczność badań źródłowych w zakresie charakterystyki populacji pacjentów, definicji punktów końcowych, długości obserwacji, stosowanych terapii towarzyszących oraz jakości poszczególnych badań. Ponadto porównania pośrednie opierają się na założeniu porównywalności badań względem wspólnego komparatora, co nie zawsze może być w pełni spełnione. W konsekwencji uzyskane wyniki należy interpretować z ostrożnością.

6. Wyniki analizy klinicznej w populacji obecnie nieobjętej refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny

W niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienie wyników w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 nieobjętej aktualnie refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny, zdefiniowanej w oparciu o kryteria populacyjne stosowane w przeprowadzonym postępowaniu refundacyjnym dla produktu leczniczego zawierającego dapagliflozynę (Diaflox), przy jednoczesnym zachowaniu zakresu zarejestrowanych wskazań dla produktu Diaflox Combo.

Zdefiniowane populacje obejmują:

- 3) Dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i HbA1c $\geq 7\%$, stosujących dietę i ćwiczenia fizyczne, którzy nie osiągnęli pożądanego odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, z wyłączeniem pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.
- 4) Dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i HbA1c $\geq 7\%$, stosujących dietę i ćwiczenia fizyczne, którzy nie osiągnęli pożądanego odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, przy wartości eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m², niezależnie od obecności albuminurii lub białkomoczu.

W związku z powyższym, zakres niniejszej analizy w populacji obecnie nieobjętej refundacją, został określony w oparciu o dane kliniczne dostępne i zaprezentowane w ramach postępowania refundacyjnego dla leku Diaflox, bez rozszerzania zakresu przeglądu badań klinicznych poza materiały uwzględnione w raporcie stanowiącym analizę kliniczną leku Diaflox.

Z uwagi na fakt, że w obu zdefiniowanych powyżej populacjach komparatorem pozostają pochodne sulfonilomocznika, stosowane w skojarzeniu z metforminą, niniejszą analizę ograniczono do randomizowanych badań klinicznych spełniających kryterium zgodności komparatora.

W konsekwencji, spośród badań zidentyfikowanych i przedstawionych w raporcie dla leku Diaflox, wyłącznie badanie Nauck 2011 [10] wraz z analizami z przedłużenia badania (Nauck 2014 [11]; Del Prato 2015 [12]) dostarczają danych umożliwiających porównanie dapagliflozyny z pochodnymi sulfonilomocznika jako leczeniem *add-on* do metforminy w odniesieniu do analizowanych populacji.

6.1 Poziom hemoglobiny glikowanej

Poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c, [%]) stanowił punkt końcowy w 3 analizowanych publikacjach: Nauck 2011 (52 tyg.) [10], Nauck 2014 (104 tyg.) [11], Del Prato 2015 (208 tyg.) [12]. Istotną statystycznie wyższą procentową redukcję poziomu HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano w grupie DAPA+MET vs SU+MET zarówno w 104 tyg. badania: **MD= -0,18% (95% CI: -0,33; -0,03; p=0,0211)**, jak i po 208 tyg. obserwacji: **MD= -0,30% (95% CI: -0,51; -0,09)**. Nie odnotowano różnicy istotnej statystycznie między grupami w 52 tyg. obserwacji: MD=0,00% (95% CI: -0,11; 0,11). Uzyskane różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły progu istotności klinicznej (tj. $> 0,5\%$ HbA1c²) w żadnym z analizowanych okresów obserwacji.

² Lenters-Westra E, Schindhelm RK, Bilo HJ, Groenier KH, Slingerland RJ. Differences in interpretation of haemoglobin A1c values among diabetes care professionals. *Neth J Med.* 2014;72(9):462-466

Tabela 12. Zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej HbA1c [%] [Nauck 2011, Nauck 2014, Del Prato 2015]

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

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

6.2 Poziom ciśnienia skurczowego (SBP)

Stosowanie schematu DAPA+MET wiązało się z istotną statystycznie wyższą redukcją poziomu SBP w stosunku do wartości wyjściowej niż w stosowanie SU+MET, niezależnie od analizowanego okresu obserwacji. Dla 52 tyg. obserwacji średnia zmiana ciśnienia skurczowego od poziomu wyjściowego wynosiła -4,3 mmHg w ramieniu DAPA+MET vs +0,8 mmHg w ramieniu SU+MET, średnia różnica pomiędzy grupami wynosiła **-5,0 mmHg (95% CI: -6,7; -3,4)** co odpowiada różnicy uznawanej za klinicznie istotną w świetle danych wskazujących na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego przy obniżeniu SBP o 5 mmHg³). W 104 tygodniu odnotowano spadek ciśnienia w ramieniu interwencyjnym oraz wzrost ciśnienia w ramieniu stosującym komparator, odpowiednio: CFB=-2,7 mmHg vs +1,2 mmHg; MD = **-3,9 mmHg (95% CI: -6,1; -1,7)**. W 4-letnim okresie obserwacji średnia różnica pomiędzy badanymi ramionami wynosiła **-3,67 mmHg (95% CI: -5,92; -1,41)**, z wyższą redukcją ciśnienia skurczowego odnotowaną dla DAPA+MET vs SU+MET.

Tabela 13. Zmiana poziomu ciśnienia skurczowego (SBP) [mmHg] [Nauck 2011, Nauck 2014, Del Prato 2015]

Badanie	DAPA+MET (n=400) CFB (95% CI)	SU+MET (n=401) CFB (95% CI)	MD (95% CI)	Wartość p
Nauck 2011 (52 tydz.) [10]	Baseline: 132,8 -4,3 (-5,5; -3,1)*	Baseline: 133,8 +0,8 (-0,3; 1,9)*	- -5,0 (-6,7; -3,4)	- b.d.
Nauck 2014 (104 tydz.) [11]	-2,7 (-4,2; -1,2)	+1,2 (-0,4; 2,8)	-3,9 (-6,1; -1,7)	b.d.
Del Prato 2015 (208 tydz.) [12]	-3,69 (-5,24; -2,14)	-0,02 (-1,66; 1,61)	-3,67 (-5,92; -1,41)	b.d.

*wartości dla przedziału ufności odczytane z wykresu w suplemencie do publikacji Nauck 2011

Wykaz skrótów: b.d. – brak danych; CFB – zmiana od poziomu wyjściowego (ang. Change From Baseline); CI – przedział ufności (ang. Confidence Interval); DAPA – dapagliflozyna; MD – różnica średnich (ang. Mean Difference); MET – metformina; SBP – ciśnienie krwi skurczowe (ang. Systolic Blood Pressure); SU – pochodne sulfonilomocznika

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

6.3 Poziom ciśnienia rozkurczowego (DBP)

Zmianę poziomu ciśnienia rozkurczowego oceniano jedynie w analizie głównej Nauck 2011 [10]. Stosowanie schematu DAPA+MET w porównaniu do SU+MET wiązało się z istotną statystycznie wyższą redukcją poziomu DBP: MD = -1,2 mmHg (95% CI: -2,3; -0,2) w okresie 52 tygodni. Uzyskana różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła progu istotności klinicznej (zgodnie z definicją redukcja o 5 mmHg).

Tabela 14. Zmiana poziomu ciśnienia rozkurczowego (DBP) [mmHg] [Nauck 2011]

Badanie	DAPA+MET (n=400) CFB (95% CI)	SU+MET (n=401) CFB (95% CI)	MD (95% CI)	Wartość p
Nauck 2011 (52 tydz.) [10]	Baseline: 80,6 -1,6 (-2,3; -0,9)	Baseline: 80,6 -0,4 (-1,2; 0,4)	- MD= -1,2 (-2,3; -0,2)	- b.d.

*wartości dla przedziału ufności odczytane z wykresu w suplemencie do publikacji Nauck 2011

Wykaz skrótów: b.d. – brak danych; CFB – zmiana od poziomu wyjściowego (ang. Change From Baseline); DAPA – dapagliflozyna; DBP – ciśnienie krwi rozkurczowe (ang. Diastolic Blood Pressure); MD – różnica średnich (ang. Mean Difference); MET – metformina; SU – pochodne sulfonylomocznika

6.4 Masa ciała

Zmiana średniej masy ciała oceniana była w 3 publikacjach włączonych do badania: Nauck 2011 (52 tyg.) [10], Nauck 2014 (104 tyg.) [11], Del Prato 2015 (208 tyg.) [12]. Stosowanie dapagliflozyny wiązało się z istotną statystycznie wyższą redukcją masy ciała względem grupy kontrolnej. W 52 tyg. obserwacji w ramieniu DAPA+MET redukcja masy ciała wynosiła -3,22 kg, natomiast w ramieniu SU+MET odnotowano wzrost masy ciała średnio o +1,44 kg w stosunku do wartości wyjściowej: MD = -4,65 kg (95% CI: -5,14; -4,17, $p < 0,0001$). Redukcja masy ciała w ramieniu DAPA+MET oraz jej wzrost w ramieniu SU+MET utrzymywały się dla pomiarów przeprowadzonych także w 104. oraz 208. tygodniu badania, z wykazaniem istotnej statystycznie różnicy związanej z redukcją masy ciała na korzyść DAPA+MET vs SU+MET, odpowiednio: MD= -5,1 kg (95% CI: -5,7; -4,4) w 104 tyg. oraz MD= -4,38 kg (95% CI: -5,31; -3,46) w 208 tyg. Uzyskane różnice pomiędzy grupami były również istotne klinicznie (definiowane jako redukcja $\geq 5\%$ masy wyjściowej⁴).

Tabela 15. Zmiana masy ciała [kg] [Nauck 2011, Nauck 2014, Del Prato 2015]

Badanie	DAPA+MET (n=400) CFB (95% CI)	SU+MET (n=401) CFB (95% CI)	MD (95% CI)	Wartość p
Nauck 2011 (52 tydz.) [10]	Baseline: 88,4* -3,22 (-3,56; -2,87)	Baseline: 87,6* +1,44 (1,09; 1,78)	- -4,65 (-5,14; -4,17)	- <0,0001
Nauck 2014 (104 tydz.) [11]	-3,7 (-4,2; -3,2)	+1,4 (0,9; 1,8)	-5,1 (-5,7; -4,4)	b.d.
Del Prato 2015 (208 tydz.) [12]	-3,65 (-4,30; -3,01)	+0,73 (0,06; 1,40)	-4,38 (-5,31; -3,46)	b.d.

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

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

6.5 Bezpieczeństwo

W badaniu Nauck 2011 oraz analizach długoterminowych (Nauck 2014, Del Prato 2015) zestawiono wyniki dotyczące różnych kategorii zdarzeń niepożądanych (AEs), jednak brak jest informacji o zastosowaniu testów statystycznych w celu porównania częstości zdarzeń pomiędzy grupami badanymi. Dane mają charakter opisowy (liczba przypadków i odsetek w grupie) dla poszczególnych punktów czasowych (52., 104. oraz 208. tydzień obserwacji).

Ogólna częstość występowania ≥ 1 AEs była zbliżona między ramionami DAPA+MET a SU+MET w każdym punkcie czasowym (odpowiednio: 78,3% vs 77,9% w 52. tyg.; 83,0% vs 82,8% w 104. tyg.; 87,7% vs 87,0% w 208. tyg.). Podobnie, częstość występowania AEs związanych z leczeniem była porównywalna między grupami i mieściła się w zakresie ok. 27-31%. Zdarzenia niepożądane prowadzące do dyskontynuacji uczestnictwa w badaniu występowały częściej w ramieniu DAPA+MET niż w SU+MET (odpowiednio: 9,1% vs 5,9% w 52. tyg.; 9,9% vs 7,6% w 104. tyg.; 13,3% vs 11,3% w 208. tyg.).

Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (SAEs) była nieco wyższa w grupie SU+MET w każdym punkcie czasowym (11,3% vs 8,6% w 52. tyg.; 15,2% vs 12,6% w 104. tyg.; 19,9% vs 18,5% w 208. tyg.). SAEs związane z leczeniem występowały rzadko i z podobną częstością w obu grupach (ok. 1-2%). SAEs prowadzące do dyskontynuacji uczestnictwa w badaniu również występowały rzadko (ok. 2-3%) i były porównywalne między ramionami.

Zgony występowały rzadko i częściej w grupie SU+MET niż DAPA+MET w każdym punkcie czasowym obserwacji (odpowiednio: 0 vs 3 w 52. tyg.; 0 vs 4 w 104. tyg.; 2 vs 5 w 208. tyg.).

Szczegółowe wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa z analizy głównej po 52 tyg. obserwacji (Nauck 2011 [10]) oraz z analiz długoterminowych po 104. tyg. (Nauck 2014 [11]) i 208 tyg. (Del Prato 2015 [12]) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Ocena bezpieczeństwa [Nauck 2011, Nauck 2014, Del Prato 2015]

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

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

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

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

Zdarzenia niepożądane (AEs) obserwowane u $\geq 3\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup stanowiły punkt końcowy oceniany w 52. oraz 104. tygodniu badania, natomiast w 208. tygodniu badania oceniano AEs obserwowane u $\geq 4\%$ pacjentów, w którejkolwiek z grup. W porównaniu DAPA+MET vs SU+MET ogólny profil bezpieczeństwa był zbliżony, ale charakterystyka najczęstszych AEs różniła się między grupami i w czasie obserwacji. W krótszych horyzontach (52 tyg. [10] – 104 tyg. [11]) w ramieniu DAPA częściej notowano infekcje układu moczowego oraz grzybice sromu i pochwy, a także więcej zgłoszeń spadku/obniżonego klirensu kreatyniny; natomiast w ramieniu SU+MET częstsze były m.in. zawroty głowy, nadpotliwość i drżenie. Do 208. tygodnia [12] w ramieniu SU+MET częściej występowały nadciśnienie tętnicze, infekcje górnych dróg oddechowych, zawroty głowy i zmęczenie, podczas gdy w ramieniu DAPA+MET utrzymywała się przewaga w infekcjach układu moczowego i infekcjach grzybiczych narządów płciowych. Częstość typowych dolegliwości żołądkowo-jelitowych (biegunka, dyspepsja, ból brzucha) oraz objawów przeziębieniowych (nieżyt nosa i gardła, zapalenie oskrzeli) była w obu grupach porównywalna [10] [11] [12].

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

Tabela 17. Wykaz zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 3\%$ pacjentów [Nauck 2011, Nauck 2014] oraz $\geq 4\%$ pacjentów [Del Prato 2015]

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

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

Wykaz skrótów: AEs – zdarzenia niepożądane (ang. Adverse Events); DAPA – dapagliflozyna; MET – metformina; SU – pochodne sulfonilomocznika

W publikacji Del Prato 2015 [12] podsumowano także odsetek pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych skategoryzowanych jako zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania w pełnym okresie trwania badania oraz w podziale na poszczególne okresy obserwacji, tj. do 52., 104., 156. oraz 208. tygodnia:

- + Hipoglikemia: zdecydowanie częstsza w SU+MET vs DAPA+MET (51,5% vs 5,4% w całym okresie obserwacji); epizody ciężkie (*major*) zgłaszano wyłącznie w SU+MET (0,7%). Różnice utrzymywały się we wszystkich analizowanych okresach, z najwyższą częstością w pierwszych 52 tygodniach.
- + Infekcje narządów płciowych (potwierdzone): częstsze w grupie DAPA+MET niż SU+MET (14,3% vs 2,9%), szczególnie u kobiet. Najwyższe występowanie w pierwszych 52 tyg., odsetek zdarzeń zmniejszał się w kolejnych okresach obserwacji, przy utrzymującej się przewadze DAPA+MET.
- + Infekcje układu moczowego (potwierdzone): częstsze w DAPA+MET (13,5% vs 9,3%), z większym udziałem kobiet. Najwięcej zdarzeń odnotowano w pierwszych 52 tygodniach, natomiast w dalszych okresach częstość była niższa, choć różnice między grupami utrzymywały się.
- + Parametry nerkowe: obniżony klirens kreatyniny występował nieco częściej w DAPA+MET (4,9% vs 3,2%), głównie w początkowym okresie obserwacji (do 52 tyg.), a następnie częstość zdarzeń była niska w obu grupach. Spadek eGFR był rzadki ($\leq 1\%$) i porównywalny między grupami. Uszkodzenie nerek występowało rzadko i z podobną częstością w obu ramionach (2,5% vs 2,7%).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Zdarzenia niepożądane będące przedmiotem zainteresowania na podstawie analizy długoterminowej po 208. tyg. [Del Prato 2015]

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

^aBezobjawowe epizody wymagające pomocy osób trzecich i szybkiego powrotu do zdrowia po podaniu glukozy lub glukagonu oraz stężeniu glukozy w osoczu lub krwi włosniczkowej <3,0 mmol/l (<54 mg/dl).^bEpizod objawowy lub bezobjawowy, z poziomem glukozy w osoczu lub krwi włosniczkowej <3,5 mmol/l (<63 mg/dl), niezależnie od konieczności pomocy osób trzecich, który nie kwalifikuje się jako epizod poważny.^cOceniony przez badacza, ale nie spełniający kryteriów epizodów poważnych lub niewielkich. Definicja zaburzeń czynności nerek została oparta na wcześniej określonej liście zdarzeń.^dNa podstawie wcześniej określonej listy terminów.

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

6.6 Podsumowanie

SKUTECZNOŚĆ

Wyniki analizy porównawczej dapagliflozyny i pochodnych sulfonilomocznika dla populacji obecnie nieobjętej refundacją wskazują, że stosowanie schematu DAPA+MET wiązało się z bardziej korzystnym profilem metabolicznym i hemodynamicznym w porównaniu ze schematem SU+MET. W zakresie HbA1c nie wykazano różnic istotnych statystycznie między grupami jedynie w 52. tygodniu obserwacji (MD = 0,00; 95%CI: -0,11; 0,11). Istotną statystycznie większą redukcję poziomu HbA1c w grupie DAPA+MET względem SU+MET odnotowano w 104. tygodniu (MD = -0,18; 95% CI: -0,33; -0,03) oraz 208. tygodniu obserwacji (MD = -0,30; 95% CI: -0,51; -0,09), przy czym uzyskane różnice między grupami nie osiągnęły progu istotności klinicznej. W przypadku ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP) wykazano istotną statystycznie wyższą redukcję w grupie DAPA+MET względem SU+MET we wszystkich analizowanych punktach czasowych: w 52. tygodniu (MD = -5,0; 95% CI: -6,7; -3,4), w 104. tygodniu (MD = -3,9; 95%CI: -6,1; -1,7) oraz w 208. tygodniu (MD = -3,67; 95%CI: -5,92; -1,41). Różnica między grupami odnotowana w 52. tygodniu odpowiadała wielkości uznawanej za klinicznie istotną. Dla ciśnienia rozkurczowego (DBP) istotną statystycznie wyższą redukcję wykazano w grupie DAPA+MET w 52. tygodniu obserwacji (MD = -1,2; 95% CI: -2,3; -0,2), natomiast dla dłuższych okresów obserwacji brak było dostępnych danych. W odniesieniu do masy ciała, we wszystkich analizowanych punktach czasowych wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść terapii DAPA+MET względem SU+MET: w 52. tygodniu (MD = -4,65; 95% CI: -5,14; -4,17), w 104. tygodniu (MD = -5,1; 95% CI: -5,7; -4,4) oraz w 208. tygodniu (MD = -4,38; 95%CI: -5,31; -3,46). Uzyskane różnice odpowiadały również zmianom istotnym klinicznie.

Tabela 19. Wyniki analizy porównawczej DAPA+MET vs SU+MET dla punktów końcowych dot. skuteczności

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

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

BEZPIECZEŃSTWO

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa mają charakter opisowy (liczba i odsetek), bez testów statystycznych między grupami, dodatkowo wyniki z okresów przedłużenia mają charakter eksploracyjny. Występowanie AEs, w tym AEs związanych z leczeniem w badaniu było zbliżone między grupami. Przerwania leczenia z powodu AEs częściej zdarzały się w DAPA+MET niż w SU+MET w całym okresie badania (odpowiednio: 9,1% vs 5,9% w 52. tyg.; 9,9% vs 7,6% w 104. tyg.; 13,3% vs 11,3% w 208. tyg.), natomiast SAEs były odsetkowo nieco częstsze w SU+MET niż w DAPA+MET w całym okresie badania (odpowiednio: 11,3% vs 8,6% w 52. tyg.; 15,2% vs 12,6% w 104. tyg.; 19,9% vs 18,5% w 208. tyg.). Zgony stwierdzano rzadko i były raportowane częściej w grupie SU+MET na każdym etapie obserwacji w badaniu. Przechodząc do AEs szczególnego zainteresowania, hipoglikemia była zdecydowanie częstsza w grupie SU+MET niż w DAPA+MET w całym okresie badania (51,5% vs 5,4%), natomiast częściej w DAPA+MET niż w grupie SU+MET występowały infekcje narządów płciowych (14,3% vs 2,9%) oraz

infekcje układu moczowego (13,5% vs 9,3%) w całym okresie badania. W parametrach nerkowych obniżony klirens kreatyniny był częstszy w grupie DAPA+MET niż w grupie kontrolnej (4,9% vs 3,2%), uszkodzenie nerek podobnie rzadkie (2,5% vs 2,7%), spadek eGFR – bardzo rzadki w obu ramionach (ok. 0-1%). W grupie SU+MET częściej notowano także objawy autonomiczne/ośrodkowe niż w grupie DAPA+MET, m.in.: zawroty głowy nadpotliwość, drżenie oraz nadciśnienie tętnicze i infekcje górnych dróg oddechowych. Dla infekcji narządów płciowych i układu moczowego (zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania) najwyższe wartości obserwowano zwykle w pierwszym roku, po czym ich częstość spadała, choć przewaga DAPA+MET nad SU+MET utrzymywała się. Analizując wyniki dotyczące bezpieczeństwa z publikacji Del Prato 2015 należy zauważyć, że do 208. tygodnia obserwacji, terapię ukończyło 39,7% pacjentów w ramieniu DAPA+MET i 34,6% w ramieniu SU+MET, a więc spadek częstości niektórych AEs w późniejszych punktach czasowych może częściowo wynikać z wysokiej utraty do obserwacji i selektywnego odstawiania (m.in. z powodu AEs). Taki mechanizm może prowadzić do systematycznego zaniżenia obserwowanej częstości wybranych zdarzeń niepożądanych w późnym okresie i utrudnia uogólnienie wyników na pełną populację randomizowaną. W związku z tym, wnioski dotyczące bezpieczeństwa po 104. i 208. tygodniu należy traktować jako obciążone ryzykiem i interpretować je z ostrożnością.

OGRANICZENIA

Głównym ograniczeniem badania Nauck 2011 wraz z analizami z przedłużenia badania jest brak danych o twardych wynikach sercowo-naczyniowych. Dodatkowo, analizy w okresach przedłużonych miały charakter eksploracyjny, a dane pochodziły głównie od pacjentów, którzy dobrze tolerowali terapię i ją kontynuowali w ramach badania. Istnieje ryzyko, że uzyskane wyniki — w tym długofalowe różnice w poziomie HbA1c, masie ciała i ciśnieniu — są bardziej optymistyczne niż te, które zaobserwowano by w pełnej, nieselekcjonowanej populacji (tzn. zawyżenie efektów w stosunku do rzeczywistego efektu w populacji ogólnej).

Należy również zaznaczyć, że przedstawione wyniki dla poszczególnych okresów obserwacji pochodzą z odrębnych publikacji koncentrujących się na ocenie skuteczności w określonych punktach czasowych, tj. Nauck 2011 (do 52 tygodni), Nauck 2014 (do 104 tygodni) oraz Del Prato 2015 (do 208 tygodni). W publikacjach obejmujących dłuższe okresy obserwacji (Nauck 2014, Del Prato 2015), przy prezentacji wyników dla wcześniejszych punktów czasowych raportowane wartości różnią się nieznacznie od danych przedstawionych w publikacjach pierwotnych dla tych okresów obserwacji. W niniejszej analizie przyjęto podejście polegające na prezentacji wyników dla danego punktu czasowego na podstawie publikacji odnoszących się bezpośrednio do danego okresu obserwacji, co pozwala na zapewnienie spójności metodologicznej oraz ograniczenie potencjalnych nieścisłości wynikających z wtórnego raportowania danych.

W odniesieniu do możliwości ekstrapolacji wyników na zdefiniowane populacje docelowe należy zauważyć, że badanie Nauck 2011 obejmowało dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii pomimo stosowania metforminy, co jest zasadniczo spójne z kryteriami pierwszej z analizowanych populacji, tj. dorosłych pacjentów z HbA1c $\geq 7\%$, stosujących dietę i aktywność fizyczną, u których nie osiągnięto docelowej kontroli glikemii przy leczeniu metforminą (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipoglikemizującymi). Jednocześnie należy zauważyć, że w badaniu Nauck 2011 nie prowadzono stratyfikacji pacjentów ze względu na poziom ryzyka sercowo-naczyniowego, co ogranicza możliwość bezpośredniego odniesienia wyników do populacji z wyłączeniem pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Jednocześnie brak danych dotyczących twardych punktów końcowych ogranicza możliwość pełnej oceny wpływu interwencji na ryzyko sercowo-naczyniowe w tej populacji. W odniesieniu do drugiej z analizowanych populacji, tj. pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek przy eGFR 30-90 ml/min/1,73 m², należy podkreślić, że badanie Nauck 2011 obejmowało głównie pacjentów z zachowaną lub jedynie łagodnie obniżoną funkcją nerek. Z badania wykluczano osoby z klirensiem kreatyniny < 60 ml/min, a odsetek pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² był niewielki (ok. 4-6%). W konsekwencji populacja badania nie odzwierciedla w pełni chorych z umiarkowaną i ciężką przewlekłą chorobą nerek, co ogranicza możliwość bezpośredniej ekstrapolacji wyników na tę grupę pacjentów.

7. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa – URPLWMIpB, WHO, FDA

W celu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Diaflic Combo® (dapagliflozyna + metformina) w leczeniu pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach danych trzech agencji regulacyjnych, odpowiedzialnych za wydawanie zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*).

Przeprowadzono również wyszukiwanie w bazach danych zawierających zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, ang. *Suspected Adverse Drug Reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance), prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS), prowadzonej przez FDA oraz *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO *Uppsala Monitoring System*. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.04.2026 r.

Ze względu na brak komunikatów/ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa dla produktu Diaflic Combo w zagranicznych bazach agencji regulacyjnych, wyszukiwanie w źródłach EMA i FDA rozszerzono o produkt referencyjny Xigduo [redacted]

7.1 URPLWMIpB

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych znaleziono streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego RASKAL (poprzednia nazwa produktu Diaflic Combo) [16].

Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji

Istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu leczniczego RASKAL (red. Diaflic Combo), to ryzyka, które wymagają specjalnych działań z zakresu zarządzania ryzykiem, w celu dalszego zbadania lub podjęcia kroków minimalizujących ryzyko, w taki sposób żeby produkt leczniczy mógł być bezpiecznie przyjmowany. Istotne ryzyka mogą odnosić się do ryzyka zidentyfikowanego lub potencjalnego. Zidentyfikowane ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których w wystarczający sposób możemy udowodnić zależność ryzyka od stosowania produktu RASKAL (red. Diaflic Combo). Potencjalne ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których związek zagrożenia ze stosowaniem leku jest oceniany jako możliwy, po wzięciu pod uwagę dostępnych danych, ale ten związek nie jest dotychczas w pełni ustalony i wymaga dalszej oceny. Brakujące informacje odnoszą się do informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, których obecnie brakuje i wymagają zgromadzenia niezbędnych danych (np. dotyczące bezpieczeństwa podczas długotrwałego stosowania leku).

Tabela 20. Istotne zidentyfikowane ryzyka, istotne potencjalne ryzyka oraz brakujące informacje dla preparatu RASKAL (Diaflic Combo) na podstawie planu zarządzania ryzykiem

Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji	
Istotne zidentyfikowane ryzyka	+ Zakażenie układu moczowego (dapagliflozyna) + Kwasica mleczanowa (metformina) + Cukrzycowa kwasica ketonowa, w tym przypadki o nietypowym obrazie klinicznym (dapagliflozyna) + Zaburzenia czynności nerek (dapagliflozyna)
Istotne potencjalne ryzyka	+ Uszkodzenie wątroby (dapagliflozyna) + Rak pęcherza moczowego (dapagliflozyna) + Rak piersi (dapagliflozyna)

	+ Rak prostaty (dapagliflozyna) + Amputacje w obrębie kończyn dolnych (dapagliflozyna)
Brakujące informacje	+ Nie zidentyfikowano

7.2 EMA

Na stronie EMA odnaleziono zaktualizowany w 2024 r. plan zarządzania ryzykiem (EU RMP) dla produktów Xigduo oraz Ebymect, zawierających dapagliflozynę i metforminę w postaci preparatu złożonego o ustalonej dawce [17].

Zgodnie z dokumentem, produkt dapagliflozyna/metformina zawiera dwie dobrze znane substancje czynne i nie wprowadza nowej substancji czynnej. Dane dotyczące bezpieczeństwa dostępne dla jednoczesnego stosowania dapagliflozyny i metforminy są zgodne z obserwacjami dotyczącymi dapagliflozyny i metforminy stosowanych jako leczenie indywidualne; w związku z profilem bezpieczeństwa preparatu złożonego dapagliflozyna/metformina (FDC) opiera się zarówno na doświadczeniach ze skojarzonym stosowaniem tych substancji, jak i na profilach bezpieczeństwa poszczególnych składników. Nie zidentyfikowano żadnych unikalnych istotnych ryzyk ani istotnych potencjalnych ryzyk specyficznych dla preparatu złożonego dapagliflozyna/metformina. Rutynowe działania minimalizacji ryzyka, obejmujące odpowiednie ostrzeżenia i zalecenia zawarte w ChPL oraz ulotce dla pacjenta, uznano za wystarczające. Nie wskazano konieczności prowadzenia dodatkowych działań monitorujących bezpieczeństwo po dopuszczeniu do obrotu, specyficznych dla preparatu złożonego dapagliflozyna/metformina.

W EU RMP 2024 usunięto z listy istotnych zagadnień bezpieczeństwa zakażenia układu moczowego, zaburzenia czynności nerek, uszkodzenie wątroby oraz amputacje kończyn dolnych, w celu dostosowania do zatwierdzonego europejskiego planu zarządzania ryzykiem (RMP) dla dapagliflozyny stosowanej jako produkt jednoskładnikowy. Wskazano również, że nie zidentyfikowano nowych zagadnień bezpieczeństwa dla Xigduo. Jako istotne zidentyfikowane ryzyka wskazano cukrzycową kwasicę ketonową, w tym przypadki o nietypowym obrazie klinicznym, związaną z dapagliflozyną, oraz kwasicę mleczanową, związaną z metforminą. Do istotnych potencjalnych ryzyk zaliczono raka pęcherza moczowego, raka piersi oraz raka prostaty, odnoszone do dapagliflozyny. W dokumencie nie wskazano brakujących informacji dotyczących bezpieczeństwa.

Tabela 21. Podsumowanie zagadnień bezpieczeństwa

Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji	
Istotne zidentyfikowane ryzyka	+ Cukrzycowa kwasica ketonowa, w tym przypadki o nietypowym obrazie klinicznym (dapagliflozyna) + Kwasica mleczanowa (metformina)
Istotne potencjalne ryzyka	+ Rak pęcherza moczowego (dapagliflozyna) + Rak piersi (dapagliflozyna) + Rak prostaty (dapagliflozyna)
Brakujące informacje	+ Nie zidentyfikowano

W 2017 roku Komitet ds. Produktów Lekniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) wydał dokument dotyczący podstawy zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla substancji czynnej dapagliflozyna. W dokumencie wskazano, że na podstawie raportu Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Farmakowigilancji (PRAC) dotyczącego okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) i danych z EudraVigilance, zgłoszono łącznie 17 przypadków śmiertelnej kwasicy ketonowej w związku ze stosowaniem dapagliflozyny. Wskazano również na konieczność wprowadzenia zmian w informacji o produkcie dla produktów leczniczych zawierających dapagliflozynę. Ostrzeżenia dotyczące tego ryzyka zostały zaktualizowane.

Zmiany w dokumentacji produktu zostały zalecone i zatwierdzone przez CHMP, zaznaczając jednocześnie, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających dapagliflozynę pozostaje niezmieniony [18]. 25 października 2021 r. wskazanie do stosowania produktu Forxiga (dapagliflozyna) 5 mg w leczeniu cukrzycy typu 1 zostało wycofane. Decyzja została podjęta przez firmę AstraZeneca i zatwierdzona przez Europejską Agencję Leków. Stosowanie dapagliflozyny w tej populacji pacjentów zostało zakończone ze względu na ryzyko kwasicy ketonowej, która w badaniach u osób z cukrzycą typu 1 była zgłaszana z częstością $\geq 1\%$. Dodatkowe działania minimalizujące ryzyko kwasicy ketonowej zostały zniesione. W dokumentacji opublikowanej przez EMA ustalono, iż odstawienie leku powinno być przeprowadzone przez lekarza diabetologa, z odpowiednim monitorowaniem glikemii i dostosowaniem dawek insuliny [19].

W wyniku przeglądu okresowych raportów bezpieczeństwa dla dapagliflozyny na okres 10.2022-10.2023 r., Komitet PRAC i CHMP zidentyfikował polycytemię (czerwienicę) jako nowe możliwe działanie niepożądane leku. Na podstawie danych literaturowych, zgłoszeń spontanicznych oraz prawdopodobnego mechanizmu działania, stwierdzono związek przyczynowy między dapagliflozyną a polycytemią. Zalecono aktualizację Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz ulotki pacjenta o tę informację. Pomimo tego nowego ryzyka, stosunek korzyści do ryzyka oceniono jako korzystny, pod warunkiem wprowadzenia zmian w dokumentacji. Zalecono także monitorowanie pacjentów pod kątem zaburzeń hematologicznych w trakcie terapii [20]. W Planie Zarządzania Ryzykiem z 2024 roku (RMP) wskazano na potrzebę uwzględnienia w analizie bezpieczeństwa istotnych ryzyk, tj. kwasica ketonowa (także z nietypową manifestacją kliniczną), istotnych ryzyk potencjalnych – w tym ryzyka wystąpienia raka piersi, raka pęcherza oraz prostaty, a także o uzupełnienie informacji o ryzykach zidentyfikowanych u pacjentów z chorobą serca poziomu IV w skali NYHA [21].

7.3 FDA

Na stronie amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) odnaleziono informacje dotyczące produktu leczniczego Xigduo XR, będącego preparatem złożonym zawierającym dapagliflozynę oraz metforminę w postaci o przedłużonym uwalnianiu (XR, ang. *extended release*). Formulacja XR umożliwia stopniowe uwalnianie metforminy i zazwyczaj stosowanie produktu raz na dobę. Należy jednak podkreślić, że preparat Xigduo XR nie jest zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej, gdzie dostępne są wyłącznie produkty zawierające dapagliflozynę i metforminę w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (IR).

W ramach analizy dokumentu stanowiącego charakterystykę produktu leczniczego Xigduo XR [22], wymieniono następujące:

Przeciwwskazania:

- + Ciężkie zaburzenia czynności nerek (eGFR poniżej 30 ml/min/1,73 m²) lub schyłkowa niewydolność nerek.
- + Nadwrażliwość w wywiadzie na dapagliflozynę, chlorowodorek metforminy lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu XIGDUO XR.
- + Kwasica metaboliczna, w tym cukrzycowa kwasica ketonowa.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- + Kwasica mleczanowa:
 - o Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki kwasicy mleczanowej związanej ze stosowaniem metforminy, które prowadziły do zgonu, hipotermii, niedociśnienia oraz opornych na leczenie bradyarytmii. Objawy obejmowały złe samopoczucie, bóle mięśni, zaburzenia oddychania, senność oraz ból brzucha. W badaniach laboratoryjnych stwierdzano zwiększone stężenie mleczanów we krwi, kwasicę metaboliczną z podwyższoną łuką anionową,

- zwiększony stosunek mleczanów do pirogronianów oraz stężenia metforminy w osoczu zwykle $>5 \mu\text{g/ml}$.
- Czynniki ryzyka obejmują zaburzenia czynności nerek, jednoczesne stosowanie niektórych leków, wiek ≥ 65 lat, badania radiologiczne z użyciem kontrastu, zabiegi chirurgiczne i inne procedury, stany niedotlenienia, nadmierne spożycie alkoholu oraz zaburzenia czynności wątroby.
 - W przypadku podejrzenia kwasicy mleczanowej należy przerwać stosowanie produktu XIGDUO XR i wdrożyć ogólne leczenie wspomagające w warunkach szpitalnych. Zaleca się pilne zastosowanie hemodializy.
- + Cukrzycowa kwasica ketonowa u pacjentów z cukrzycą typu 1 i inne postaci kwasicy ketonowej: należy rozważyć monitorowanie stężenia ciał ketonowych u pacjentów z grup ryzyka. W przypadku podejrzenia kwasicy ketonowej należy ocenić stan pacjenta, nawet jeśli stężenie glukozy we krwi nie jest znacznie podwyższone, oraz przerwać stosowanie XIGDUO XR. Monitorować pacjentów do czasu ustąpienia objawów przed wznowieniem leczenia.
 - + Zmniejszenie objętości płynów: przed rozpoczęciem leczenia XIGDUO XR należy ocenić i wyrównać gospodarkę płynową u osób w podeszłym wieku, pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub niskim ciśnieniem skurczowym oraz u pacjentów przyjmujących leki moczopędne. Monitorować objawy podczas terapii.
 - + Zakażenia układu moczowego i odmiedniczkowe zapalenie nerek: monitorować pacjentów pod kątem objawów i w razie potrzeby wdrożyć leczenie.
 - + Hipoglikemia: rozważyć zmniejszenie dawki insuliny lub leków zwiększających wydzielanie insuliny przy jednoczesnym stosowaniu z XIGDUO XR.
 - + Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera): rzadkie, ciężkie i potencjalnie zagrażające życiu zdarzenie obserwowane zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Pacjenci powinni zgłaszać ból, tkliwość, zaczerwienienie lub obrzęk w okolicy narządów płciowych lub krocza, z towarzyszącą gorączką lub złym samopoczuciem. W przypadku podejrzenia konieczne jest natychmiastowe leczenie.
 - + Niedobór witaminy B12: metformina może obniżyć jej stężenie; zaleca się coroczną kontrolę parametrów hematologicznych.
 - + Zakażenia grzybicze narządów płciowych: monitorować i leczyć w razie potrzeby.

Działania niepożądane:

- + Działania niepożądane występujące u $>5\%$ pacjentów leczonych XIGDUO XR: zakażenia grzybicze narządów płciowych u kobiet, zapalenie nosogardła, zakażenia układu moczowego, biegunka oraz ból głowy.
- + Działania niepożądane występujące u $>5\%$ pacjentów leczonych metforminą o przedłużonym uwalnianiu: biegunka oraz nudności/wymioty.

7.4 ChPL Diaflox Combo®

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Diaflox Combo® dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku [23].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowaniaKwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa, bardzo rzadkie, ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występuje najczęściej w ostrym pogorszeniu czynności nerek, chorobach układu krążenia lub chorobach układu oddechowego, lub posocznicy.

W przypadkach nagłego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.

W przypadku odwodnienia (ciężka biegunka lub wymioty, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Diaflix Combo i zalecane jest zwrócenie się do lekarza.

U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne i niesteroidowe leki przeciwzapalne [NLPZ]). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedotlenieniem, jak również jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową.

Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności kwasiczej, bólu brzucha, skurczów mięśni, astenii i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzanych objawów pacjent powinien odstawić produkt leczniczy Diaflix Combo i szukać natychmiastowej pomocy medycznej. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują zmniejszenie wartości pH krwi (<7,35), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu powyżej 5 mmol/l oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogronianów.

Pacjenci ze stwierdzonymi lub podejrzanymi chorobami mitochondrialnymi:

U pacjentów ze stwierdzonymi chorobami mitochondrialnymi, takimi jak zespół encefalopatii mitochondrialnej z kwasicą mleczanową i incydentami podobnymi do udarów (MELAS, ang. *mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes*) oraz cukrzyca z głuchotą dziedziczna w sposób matczyzny (MIDD, ang. *maternal inherited diabetes and deafness*), stosowanie metforminy nie jest zalecane z powodu ryzyka nasilenia kwasicy mleczanowej i powikłań neurologicznych, co może prowadzić do nasilenia choroby. Jeśli u pacjenta po przyjęciu metforminy wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o zespole MELAS lub MIDD, należy natychmiast przerwać leczenie metforminą i przeprowadzić szybką ocenę diagnostyczną.

Czynność nerek

Skuteczność dapagliflozyny w odniesieniu do obniżania stężenia glukozy zależy od czynności nerek, dlatego u pacjentów z GFR <45 ml/min jej skuteczność jest zmniejszona, a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek skuteczność leku jest znikoma.

Metformina jest wydalana przez nerki, a umiarkowane do ciężkich zaburzenia czynności nerek zwiększają ryzyko kwasicy mleczanowej. Czynność nerek powinna być badana przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu. Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z GFR <30 ml/min i należy ją tymczasowo odstawić w razie występowania stanów wpływających na czynność nerek.

U pacjentów w podeszłym wieku pogorszenie czynności nerek występuje często i jest bezobjawowe. Należy zachować szczególną ostrożność w sytuacjach, gdy czynność nerek może ulec zaburzeniu, na przykład podczas rozpoczynania terapii lekami przeciwnadciśnieniowymi lub moczopędnymi lub podczas rozpoczynania leczenia NLPZ.

Stosowanie u pacjentów, u których występuje ryzyko niedoboru płynów i (lub) hipotensji

W związku z jej mechanizmem działania dapagliflozyna zwiększa diurezę, co może skutkować nieznacznym zmniejszeniem ciśnienia tętniczego obserwowanym w badaniach klinicznych. Wyraźniej obserwuje się to u pacjentów z bardzo dużym stężeniem glukozy we krwi.

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których obniżenie ciśnienia tętniczego indukowane dapagliflozyną mogłoby stanowić ryzyko, np. u pacjentów przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe z hipotensją w wywiadzie oraz u pacjentów w podeszłym wieku.

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

Cukrzycowa kwasica ketonowa

U pacjentów leczonych inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2), w tym dapagliflozyną, zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. *diabetic ketoacidosis* - DKA), w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie wiadomo czy zastosowanie większych dawek dapagliflozyny zwiększa ryzyko DKA.

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

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

Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu dużych zabiegów chirurgicznych lub ostrych ciężkich chorób. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych. Lepiej oznaczać stężenie ciał ketonowych we krwi niż w moczu. Leczenie dapagliflozyną można wznowić, gdy stężenie ciał ketonowych będzie prawidłowe, a stan pacjenta ustabilizuje się.

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

Do pacjentów ze zwiększonym ryzykiem DKA zalicza się osoby z małą rezerwą czynnościową komórek beta (np. pacjenci z cukrzycą typu 2 z małym stężeniem peptydu C lub z późno ujawniającą się cukrzycą autoimmunologiczną dorosłych (ang. *latent autoimmune diabetes in adults* - LADA) lub pacjenci z zapaleniem trzustki w wywiadzie), pacjentów ze stanami prowadzącymi do ograniczenia przyjmowania pożywienia lub z ciężkim odwodnieniem, pacjentów, którym zmniejszono dawkę insuliny i pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, zabiegu chirurgicznego lub nadużywania alkoholu. U tych pacjentów należy ostrożnie stosować inhibitory SGLT2.

Nie zaleca się wznowiania leczenia inhibitorami SGLT2 u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła DKA podczas stosowania inhibitora SGLT2, chyba że zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę.

Nie należy stosować produktu leczniczego Diaflix Combo u pacjentów z cukrzycą typu 1, gdyż nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i jego skuteczności u tych pacjentów. W badaniach dotyczących cukrzycy typu 1 DKA zgłaszano z częstością występowania „Często”.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego dapagliflozynę z metforminą do obrotu zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza (znanego także jako zgorzel Fourniera) u pacjentów płci żeńskiej i męskiej przyjmujących inhibitory SGLT2. Jest to rzadkie, ale ciężkie i mogące zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii.

Pacjentom należy zalecić, aby zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpi u nich zespół objawów, takich jak ból, wrażliwość na dotyk, rumień lub obrzęk w okolicy zewnętrznych narządów płciowych lub krocza, z jednoczesną gorączką lub uczuciem rozbicia. Należy pamiętać o tym, że martwicze zapalenie powięzi może być poprzedzone zakażeniem narządów układu moczowo-płciowego lub ropniem krocza. Jeśli podejrzewa się wystąpienie zgorzeli

Fourniera, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Diaflox Combo i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym antybiotykoterapię oraz chirurgiczne opracowanie zmian chorobowych).

Zakażenia układu moczowego

Wydalanie glukozy z moczem może być związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń układu moczowego, dlatego też należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania tego produktu leczniczego w trakcie leczenia odmiedniczkowego zapalenia nerek lub ogólnego zakażenia wywodzącego się z dróg moczowych.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe ryzyko wystąpienia niedoboru płynów i może ono być większe u osób leczonych diuretykami.

U pacjentów w podeszłym wieku jest bardziej prawdopodobne występowanie zaburzeń czynności nerek. U takich osób jest również bardziej prawdopodobne stosowanie leczenia przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi, które mogą powodować zmiany czynności nerek, takimi jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) czy antagoniści receptora typu 1 dla angiotensyny II (ARB). Zalecenia dotyczące czynności nerek są takie same dla pacjentów w podeszłym wieku, jak i dla pozostałych pacjentów.

Niewydolność serca

Doświadczenia z dapagliflozyną u pacjentów z klasy IV według NYHA są ograniczone.

Zwiększony hematokryt

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

Amputacje w obrębie kończyn dolnych

W trwających, długoterminowych badaniach klinicznych innego inhibitora SGLT zaobserwowano zwiększoną częstość amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha). Nie wiadomo, czy jest to „efekt klasy leków”. Podobnie jak w przypadku wszystkich chorych na cukrzycę, ważna jest edukacja pacjentów dotycząca profilaktycznej pielęgnacji stóp.

Badanie moczu

Ze względu na mechanizm działania leku u pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy wynik testu na obecność glukozy w moczu jest dodatni.

Podawanie środków kontrastowych zawierających jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może doprowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastowym, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Diaflox Combo przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie stosować przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić jego podawanie pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna.

Zabieg chirurgiczny

Podawanie produktu leczniczego Diaflox Combo musi być przerwane bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu odżywiania doustnego oraz dopiero po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna.

Zmiana stanu klinicznego pacjentów z uprzednio kontrolowaną cukrzycą typu 2

W związku z tym, że ten produkt leczniczy zawiera metforminę, pacjent z cukrzycą typu 2 uprzednio dobrze kontrolowaną tym lekiem, u którego wystąpią odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych lub kliniczne

oznaki zachorowania (szczególnie choroby o niejasnym charakterze i słabo określonej) powinien zostać niezwłocznie przebadany, czy nie występują u niego oznaki kwasicy ketonowej lub kwasicy mleczanowej. Badanie powinno obejmować pomiary stężeń elektrolitów oraz ciał ketonowych w surowicy, stężenia glukozy we krwi, oraz - jeżeli jest to wskazane - pH krwi, stężeń mleczanu, pirogronianu oraz metforminy. W przypadku wystąpienia którejkolwiek z wymienionych postaci kwasicy należy niezwłocznie zaprzestać leczenia i podjąć inne odpowiednie działania mające na celu korektę stwierdzonych zaburzeń.

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I INNE RODZAJE INTERAKCJI

Jednoczesne podawanie dawek wielokrotnych dapagliflozyny oraz metforminy nie zmienia w sposób znaczący farmakokinetyki zarówno dapagliflozyny jak i metforminy u osób zdrowych.

Nie przeprowadzono żadnych badań interakcji produktu leczniczego Diafrix Combo. Poniższe stwierdzenia odzwierciedlają dostępne informacje dotyczące poszczególnych substancji czynnych produktu leczniczego.

Dapagliflozyna

Interakcje farmakodynamiczne

Leki moczopędne

Ten produkt leczniczy może nasilać działanie moczopędne tiazydów i diuretyków pętlowych i może zwiększać ryzyko odwodnienia i hipotensji.

Insulina i substancje zwiększające wydzielanie insuliny

Insulina i substancje zwiększające jej wydzielanie, takie jak pochodne sulfonilomocznika, powodują hipoglikemię. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania dapagliflozyny z insuliną lub substancjami zwiększającymi wydzielanie insuliny może być konieczne zmniejszenie dawki tych leków, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii.

Interakcje farmakokinetyczne

Metabolizm dapagliflozyny zachodzi głównie poprzez sprzęganie z kwasem glukuronowym z udziałem UDP-glukuronylotransferazy 1A9 (UGT1A9).

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

Wpływ innych produktów leczniczych na dapagliflozynę

Badania interakcji przeprowadzone wśród zdrowych ochotników, z zastosowaniem schematu jednodawkowego wskazują, że farmakokinetyka dapagliflozyny nie ulega zmianie pod wpływem pioglitazonu, sytagliptyny, glimepirydu, woglibozy, hydrochlorotiazidu, bumetanidyny, walsartanu lub symwastatyny.

Po jednoczesnym zastosowaniu dapagliflozyny z ryfampicyną (która jest induktorem wielu transporterów i enzymów metabolizujących leki) obserwowano 22% zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) dapagliflozyny, ale bez klinicznie znaczącego wpływu na wydalanie glukozy z moczem w ciągu 24 godzin. Nie zaleca się zmiany dawkowania. Nie przewiduje się klinicznie istotnego efektu jednoczesnego stosowania dapagliflozyny z innymi induktorami (np. karbamazepiną, fenytoiną czy fenobarbitem).

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

Wpływ dapagliflozyny na inne produkty lecznicze

Badania interakcji przeprowadzone wśród zdrowych ochotników z zastosowaniem głównie schematu jednodawkowego wskazują, że dapagliflozyna nie zmienia farmakokinetyki pioglitazonu, sytagliptyny, glimepirydu, hydrochlorotiazydu, bumetanidu, walsartanu, digoksyny (substrat P-gp) lub warfaryny (S-warfaryna, substrat CYP2C9) ani działania przeciwzakrzepowego warfaryny, mierzonego wartością INR. Jednoczesne zastosowanie dapagliflozyny w dawce pojedynczej 20 mg i symwastatyny (substratu CYP3A4) powodowało 19% zwiększenie AUC symwastatyny i 31% zwiększenie AUC symwastatyny w postaci kwasu. Zwiększenie ekspozycji symwastatyny oraz symwastatyny w postaci kwasu nie jest uważane za klinicznie istotne.

Wpływ na oznaczenie 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)

Monitorowanie kontroli glikemii z wykorzystaniem oznaczenia 1,5-AG nie jest zalecane, ponieważ wyniki oznaczenia 1,5-AG nie są wiarygodne w ocenie kontroli glikemii pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2. Należy stosować alternatywne metody monitorowania kontroli glikemii.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono jedynie wśród dorosłych pacjentów.

Metformina

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Substancje kationowe, które są eliminowane drogą wydzielania kanalikowego w nerkach (np. cymetydyna) mogą wchodzić w interakcje z metforminą poprzez rywalizowanie o wspólne układy transportowe realizujące transport kanalikowy. Badanie przeprowadzone u siedmiorga przeciętnych, zdrowych ochotników wykazało, że cymetydyna, podawana w dawce 400 mg dwa razy na dobę, zwiększała ekspozycję ogólnoustrojową metforminy (AUC) o 50% a Cmax o 81%. Z tego względu w przypadku jednoczesnego stosowania u pacjenta kationowych produktów leczniczych eliminowanych w mechanizmie wydzielania kanalikowego należy rozważyć uważne monitorowanie kontroli glikemii, dostosowanie dawki leku w zakresie zalecanego dawkowania oraz zmiany stosowanego leczenia przeciwcukrzycowego.

Alkohol

Zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby, w związku z obecnością w tym produkcie leczniczym metforminy jako jednej z substancji czynnych. W związku z tym należy unikać spożywania alkoholu oraz produktów leczniczych zawierających alkohol.

Środki kontrastowe zawierające jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może prowadzić do nefropatii pokontrastowej, powodując kumulację metforminy i zwiększeniem ryzyka wystąpienia kwasicy mleczanowej. Stosowanie produktu leczniczego Diaflix Combo musi być przerwane przed badaniem lub podczas badania obrazowego; nie wolno wznowiać jego stosowania przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie, pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna.

Skojarzenia leków wymagające środków ostrożności podczas stosowania

Glikokortykosteroidy (podawane zarówno ogólnie jak i miejscowo), agoniści receptorów beta-2 adrenergicznych oraz leki moczopędne wykazują wewnętrzną aktywność hiperglikemizującą (zwiększają stężenie glukozy we krwi). Pacjent powinien zostać poinformowany o tym, a pomiary stężenia glukozy we krwi powinny być wykonywane u pacjenta częściej, szczególnie na początku leczenia takimi produktami leczniczymi. Jeżeli to konieczne, dawka leku obniżającego glikemię powinna zostać dostosowana w toku terapii innym produktem leczniczym oraz z chwilą zaprzestania jego stosowania.

Pewne produkty lecznicze mogą wywierać niekorzystne działanie na czynność nerek, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy (COX) 2, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, w szczególności pętlowe. W razie rozpoczynania stosowania lub stosowania takich produktów w skojarzeniu z metforminą konieczne jest dokładne monitorowanie czynności nerek.

Insulina oraz leki zwiększające wydzielanie insuliny

Insulina oraz leki zwiększające wydzielanie insuliny, takie jak pochodne sulfonilomocznika, powodują hipoglikemię. Z tego względu podczas stosowania insuliny lub leków zwiększających wydzielanie insuliny z metforminą może być konieczne podawanie ich w zmniejszonych dawkach w celu zredukowania ryzyka hipoglikemii.

WPŁYW NA PŁODNOŚĆ, CIĄŻĘ I LAKTACJĘ

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Diaflic Combo lub dapagliflozyny u kobiet w ciąży. Badania na szczurach z zastosowaniem dapagliflozyny wykazały toksyczny wpływ na rozwijające się nerki w okresie odpowiadającym drugiemu i trzeciemu trymestrowi ciąży u ludzi. Dlatego też, nie należy stosować tego produktu leczniczego w drugim i trzecim trymestrze ciąży. Ograniczone dane ze stosowania metforminy u kobiet w ciąży nie wskazują na zwiększone ryzyko występowania wad wrodzonych. Badania na zwierzętach z zastosowaniem metforminy nie wykazują szkodliwych oddziaływań tego leku na ciążę, rozwój zarodka i płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy.

Gdy pacjentka planuje zajście w ciążę, a także podczas ciąży, zaleca się, aby do leczenia cukrzycy nie stosować tego produktu leczniczego, lecz używać insuliny w celu utrzymania stężenia glukozy we krwi na poziomie maksymalnie zbliżonym do normalnego, aby zredukować ryzyko wad rozwojowych płodu związanych z nieprawidłową glikemią.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ten produkt leczniczy lub dapagliflozyna (oraz (lub) ich metabolity) przenikają do mleka ludzkiego. Dostępne dane z badań farmakodynamicznych i toksykologicznych na zwierzętach wykazały, że dapagliflozyna i jej metabolity przenikają do mleka, jak również, że wywierają one wpływ na karmione potomstwo, co wynika z właściwości farmakologicznych substancji. Metformina przenika w niewielkich ilościach do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodka/dziecka karmionego piersią.

Tego produktu leczniczego nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie badano wpływu tego produktu leczniczego lub dapagliflozyny na płodność u ludzi. U samców i samic szczurów nie wykazano wpływu dapagliflozyny na płodność w przypadku jakiegokolwiek badanej dawki leku. W odniesieniu do metforminy badania u zwierząt nie wykazały jej toksycznego oddziaływania na rozród.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Diaflic Combo nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy ostrzec pacjenta o ryzyku wystąpienia hipoglikemii podczas jednoczesnego stosowania tego produktu leczniczego z innymi lekami zmniejszającymi stężenie glukozy we krwi, o których wiadomo, że powodują hipoglikemię.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Wykazano, że produkt leczniczy Diaflic Combo jest biorównoważny dapagliflozynie podawanej jednocześnie z metforminą. Nie prowadzono żadnych terapeutycznych badań klinicznych z zastosowaniem tabletek powlekanych zawierających dapagliflozynę z metforminą.

Dapagliflozyna plus metformina

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W analizie wyników 5 kontrolowanych placebo badań klinicznych z zastosowaniem dapagliflozyny w leczeniu skojarzonym z metforminą, rezultaty dotyczące bezpieczeństwa były podobne do uzyskanych we wstępnej analizie zbiorczej 13 kontrolowanych placebo badań klinicznych dapagliflozyny (patrz niżej Dapagliflozyna, *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*). Nie stwierdzono żadnych dodatkowych działań niepożądanych w grupie pacjentów przyjmujących dapagliflozynę z metforminą w porównaniu z działaniami zgłaszanymi w odniesieniu do każdej z tych substancji osobno. W analizie zbiorczej dotyczącej osobnego stosowania dapagliflozyny w leczeniu skojarzonym z metforminą 623 pacjentów było leczonych dapagliflozyną 10 mg z metforminą a 523 pacjentów przyjmowało placebo z metforminą.

Dapagliflozyna

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Pierwszą ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji przeprowadzono we wstępnie określonej sumarycznej analizie krótkotrwałych (maksymalnie 24 tygodniowych) badań klinicznych kontrolowanych placebo, z udziałem 2 360 uczestników leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg oraz 2 295 otrzymujących placebo.

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane zostały stwierdzone podczas kontrolowanych placebo badań klinicznych dapagliflozyny stosowanej z metforminą, badań klinicznych dotyczących stosowania samej dapagliflozyny, badań klinicznych dotyczących stosowania samej metforminy oraz podczas stosowania tych leków w praktyce klinicznej po ich wprowadzeniu do obrotu. Żadne z tych działań nie zależało od dawki.

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

Tabela 22. Działania niepożądane w badaniach klinicznych dotyczących stosowania dapagliflozyny oraz metforminy o natychmiastowym uwalnianiu, a także według danych uzyskanych w praktyce klinicznej po ich wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i jelit, powiązane zakażenia narządów płciowych ^{a,b,c} , zakażenia układu moczowego ^{a,b,d}	zakażenia grzybicze ^{**}	-	martwice, zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera) ^{b,k}

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania z SU (pochodną sulfonylomocznika) lub insuliną) ^b	-	niedobór płynów ^{b,e} wzmoczone pragnienie**	cukrzycowa kwasica ketonowa (gdy lek jest stosowany w cukrzycy typu 2) ^{b,k,l}	kwasica mleczanowa niedobór witaminy B12 ^{h,5}
Zaburzenia układu nerwowego	-	zaburzenia smaku [§] zawroty głowy	-	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	objawy żołądkowo-jelitowe ^{i,§}	-	zaparcia** suchość w ustach**	-	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	-	-	-	zaburzenia czynności wątroby [§] zapalenie wątroby [§]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	wysypka ^m	-	-	pokrzywka [§] rumień [§] świąd [§]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	ból pleców*	-	-	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	bolesność lub utrudnienie oddawania moczu (dyzuria) wielomocz ^{*,f}	częste oddawanie moczu w nocy**	-	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	-	-	świąd sromu i pochwy** świąd narządów płciowych**	-	-
Badania diagnostyczne	-	zwiększony hematokryt ^g obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny podczas leczenia początkowego ^b dyslipidemia ^j	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi podczas leczenia początkowego** zwiększenie stężenia mocznika we krwi** zmniejszenie masy ciała**	-	-

^a Tabela przedstawia działania niepożądane stwierdzone na podstawie danych z okresu do 24 tygodni (badań krótkoterminowych) niezależnie od stosowania lub nie stosowania leczenia doraźnego z powodu hiperglikemii, z wyjątkiem działań oznaczonych symbolem [§], w przypadku których działanie niepożądane i częstość jego występowania są oparte na informacjach z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) metforminy dostępnej w Unii Europejskiej.

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

^c Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych obejmują np. wcześniej zdefiniowane określenia: zakażenia grzybicze sromu i pochwy, zakażenia pochwy, zapalenie żołądki prącia, grzybicze zakażenia narządów płciowych, kandydoza sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy, drożdżakowe zapalenie żołądki prącia, kandydoza narządów płciowych, zakażenia narządów płciowych, zakażenia męskich narządów płciowych, zakażenie prącia, zakażenie sromu, bakteryjne zakażenie pochwy, ropień sromu.

^d Infekcja dróg moczowych obejmuje preferowane określenia, wyszczególnione według częstości raportowania: infekcja dróg moczowych, zapalenie pęcherza moczowego, infekcja dróg moczowych Escherichia, zapalenie dróg moczowo-płciowych, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie trójkąta pęcherza, zapalenie cewki moczowej, zapalenie nerek i zapalenie gruczołu krokowego.

^e Niedobór płynów obejmuje np. wcześniej zdefiniowane określenia: odwodnienie, hipowolemia, niedociśnienie tętnicze.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbýt często	Rzadko	Bardzo rzadko
^f Wielomocz obejmuje preferowane określenia: częstomocz, wielomocz, zwiększone wydalenie moczu. ^g Średnie zmiany wartości hematokrytu w stosunku do wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg wynosiły 2,30% vs. -0,33% w grupie placebo. Wartości hematokrytu >55% raportowano u 1,3% pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. 0,4% w grupie kontrolnej. ^h Długoterminowe leczenie metforminą było związane ze zmniejszeniem wchłaniania witaminy B12, które może bardzo rzadko skutkować klinicznie istotnym niedoborem witaminy B12 (np. niedokrwistością megaloblastyczną). ⁱ Objawy żołądkowo-jelitowe takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha oraz utrata łaknienia występują najczęściej podczas rozpoczynania leczenia i ustępują samoistnie w większości przypadków. ^j Średnie zmiany procentowe względem wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. placebo, wynosiły: całkowity cholesterol 2,5% vs. 0,0%; frakcja HDL cholesterolu 6,0% vs. 2,7%; frakcja LDL cholesterolu 2,9% vs. -1,0%; triglicerydy -2,7% vs. -0,7%. ^k Patrz punkt 4.4 w Charakterystyce Produktu Leczniczego Diaflix Combo ^l Zgłaszana w badaniu skutków leczenia w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów z cukrzycą typu 2 (DECLARE). Częstość występowania jest oparta na odsetku rocznym. ^m Działanie niepożądane zostało zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu dapagliflozyny. Wysypka obejmuje następujące zalecane terminy, wymienione w kolejności częstości występowania w badaniach klinicznych: wysypka, wysypka uogólniona, wysypka ze świądem, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamista, wysypka krostkowa, wysypka pęcherzykowa i wysypka rumieniowa. W badaniach klinicznych z aktywnym komparatorem oraz kontrolowanych placebo (dapagliflozyna, n = 5936; cała grupa kontrolna, n = 3403) częstość występowania wysypki była podobna w przypadku dapagliflozyny (1,4%) i wszystkich grup kontrolnych (1,4%). * Zgłaszano u ≥2% pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i ≥1% częściej i co najmniej 3 uczestników więcej niż w grupie placebo. ** Zgłaszano przez badaczy jako możliwie mające związek, prawdopodobnie mające związek lub mające związek z leczeniem u ≥0,2% uczestników oraz u ≥0,1% częściej oraz u o co najmniej 3 uczestników więcej leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg, w porównaniu z placebo.					

OPIS WYBRANYCH DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

Dapagliflozyna z metforminą

Hipoglikemia

W badaniach z zastosowaniem dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą częstość występowania łagodnych epizodów hipoglikemii była podobna w grupie pacjentów leczonych dapagliflozyną 10 mg plus metforminą (6,9%) oraz w grupie przyjmujących placebo plus metforminą (5,5%). Nie zgłaszano występowania ciężkiej hipoglikemii. Podobne obserwacje odnotowano podczas stosowania dapagliflozyny wraz z metforminą u pacjentów, u których poprzednio nie stosowano farmakoterapii.

W badaniach z zastosowaniem dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika, trwających do 24 tygodni, występowanie łagodnej hipoglikemii zgłaszano u 12,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę 10 mg z metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika, a u 3,7% pacjentów, którzy przyjmowali placebo z metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika. Nie zgłaszano występowania ciężkiej hipoglikemii.

Dapagliflozyna

Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i powięzane zakażenia narządów płciowych

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

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

Przypadki stulejki/stulejki nabytej zgłaszano podczas stosowania dapagliflozyny równocześnie z zakażeniami narządów płciowych, a w niektórych przypadkach konieczne było obrzezanie.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia zgorzeli Fourniera u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2, w tym dapagliflozynę.

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

Hipoglikemia

Częstość występowania hipoglikemii zależała od rodzaju terapii podstawowej stosowanej w każdym z badań klinicznych.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dapagliflozyny w leczeniu skojarzonym z metforminą lub w leczeniu skojarzonym z sytagliptyną (z metforminą lub bez niej), częstość występowania lekkiej hipoglikemii była podobna (<5%) pomiędzy grupami leczonych pacjentów, z uwzględnieniem grupy placebo, do 102 tygodni leczenia. We wszystkich badaniach klinicznych ciężka hipoglikemia występowała niezbyt często, a częstość ta była porównywalna w grupach pacjentów leczonych dapagliflozyną lub placebo. Częstość występowania hipoglikemii była większa w badaniach klinicznych, w których dodatkowo podawano pochodne sulfonilomocznika lub insulinę.

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo insulinę przez okres do 104 tygodni, po 24 i 104 tygodniach zdarzenia ciężkiej hipoglikemii obserwowano odpowiednio u 0,5% i 1,0% pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz u 0,5% pacjentów otrzymujących placebo i insulinę. Po 24 i 104 tygodniach częstość występowania lekkiej hipoglikemii wynosiła odpowiednio 40,3% i 53,1% wśród pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz 34,0% i 41,6% wśród pacjentów otrzymujących placebo i insulinę.

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

Niedobór płynów

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań reakcje sugerujące niedobór płynów (w tym zgłoszenia odwodnienia, hipowolemii lub hipotensji) obserwowano u 1,1% osób przyjmujących 10 mg dapagliflozyny oraz u 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie działania niepożądane związane z niedoborem płynów wystąpiły u <0,2% pacjentów, a ich częstość była podobna w obu grupach, tj. przyjmujących dapagliflozynę i przyjmujących placebo.

W badaniu DECLARE liczba pacjentów ze zdarzeniami sugerującymi niedobór płynów była wyważona pomiędzy grupami terapeutycznymi: 213 (2,5%) oraz 207 (2,4%) odpowiednio w grupie otrzymującej dapagliflozynę i w grupie placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane były zgłaszane u 81 (0,9%) i 70 (0,8%) pacjentów odpowiednio z grupy leczonej dapagliflozyną i placebo. Zdarzenia były na ogół wyważone pomiędzy grupami terapeutycznymi w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, stosowanie leków moczopędnych, ciśnienie krwi oraz stosowanie ACE-I/ARB. U pacjentów z wyjściową wartością eGFR <60 ml/min/1,73 m² odnotowano 19 ciężkich zdarzeń niepożądanych sugerujących niedobór płynów w grupie leczonej dapagliflozyną oraz 13 zdarzeń w grupie placebo.

Cukrzycowa kwasica ketonowa

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

Zakażenia układu moczowego

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań zakażenia układu moczowego częściej zgłaszano w przypadku dapagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu z placebo (odpowiednio 4,7% vs. 3,5%). Większość zgłaszanych zakażeń było łagodnych do umiarkowanych, a pacjenci reagowali na pierwszą serię standardowego leczenia i zakażenia układu moczowego rzadko powodowały przerwanie stosowania dapagliflozyny. Zakażenia częściej zgłaszano wśród kobiet, a osoby z zakażeniem układu moczowego w wywiadzie częściej ulegały zakażeniom nawracającym.

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

Wzrost wartości kreatyniny

Działania niepożądane mające związek ze wzrostem kreatyniny były pogrupowane (tj. obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny, niewydolność nerek, wzrost kreatyniny we krwi i obniżone tempo przesączania kłębuszkowego). Ta grupa działań niepożądanych była raportowana odpowiednio u 3,2% i 1,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub niewydolnością nerek o słabym nasileniu (początkowe eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²) ta grupa działań niepożądanych była raportowana odpowiednio u 1,3% i 0,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo. Te działania niepożądane były częstsze u pacjentów z początkowym eGFR $\geq 30 < 60$ ml/min/1,73 m² (18,5% dla dapagliflozyny 10 mg vs. 9,3% dla placebo).

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

W badaniu DECLARE, obejmującym pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m²), eGFR zmniejszał się z czasem w obu grupach terapeutycznych. Po upływie 1 roku średnia wartość eGFR była nieco mniejsza, a po 4 latach średnia wartość eGFR była nieco większa w grupie leczonej dapagliflozyną w porównaniu z grupą placebo.

PRZEDAWKOWANIE

Nie prowadzono badań dotyczących usuwania dapagliflozyny z ustroju za pomocą hemodializy. Najbardziej skuteczną metodą usuwania metforminy i mleczanu z ustroju jest hemodializa.

Dapagliflozyna

Dapagliflozyna nie wywiera toksycznego wpływu po zastosowaniu pojedynczych doustnych dawek do 500 mg (50-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) u zdrowych ochotników. U tych ochotników, przez okres zależny od dawki (co najmniej 5 dni dla dawki wynoszącej 500 mg), w moczu występowała glukoza, ale nie odnotowano przypadków odwodnienia, hipotencji lub zaburzeń równowagi elektrolitowej; nie obserwowano również klinicznie znaczącego wpływu na czas trwania odstępu QTc. Częstość występowania hipoglikemii była podobna, jak w grupie placebo. W badaniach klinicznych, w których stosowano dawki do 100 mg (10-krotność

maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) raz na dobę przez okres 2 tygodni u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2, częstość występowania hipoglikemii była nieznacznie większa niż w grupie placebo i nie zależała od dawki. Odsetki zdarzeń niepożądanych, w tym odwodnienia lub hipotensji, były podobne jak w grupie stosującej placebo. Nie obserwowano również klinicznie znaczących, zależnych od dawki zmian w wynikach badań laboratoryjnych, w tym zmian stężeń elektrolitów i biomarkerów czynności nerek.

W przypadku przedawkowania należy podjąć właściwe leczenie podtrzymujące w zależności od stanu klinicznego pacjenta.

Metformina

Znaczne przedawkowanie lub współistnienie innych zagrożeń lub czynników ryzyka może prowadzić do wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasica mleczanowa jest medycznym stanem zagrożenia i musi być leczona w szpitalu.

7.5 Bazy danych raportowanych działań niepożądanych

W ramach przeszukania bazy EudraVigilance (EMA) [24], obejmującego zgłoszenia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu produktu Xigduo do dnia 26.04.2026 r., zidentyfikowano łącznie 1 923 indywidualne przypadki. Spośród nich 54,7% (n=1 051) dotyczyło mężczyzn, 43,8% (n=842) kobiet, natomiast w 1,6% (n=30) przypadków płeć nie została określona. Największą liczbę zgłoszeń odnotowano w kategoriach: zakażenia i infekcje (n=454), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (n=426) oraz zaburzenia żołądka i jelit (n=423), a następnie w grupach: badania diagnostyczne (n=318) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n=257). Szczegóły dotyczące wszystkich kategorii działań niepożądanych, z podziałem na zdarzenia poważne (ang. *serious*) i niepoważne (ang. *non-serious*), przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Liczba indywidualnych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance dla produktu XIGDUO (do dnia 26.04.2026 r.)

Grupa (wg MedDRA)	Baza EudraVigilance Liczba przypadków [n]	
	Poważne (<i>serious</i>) działania niepożądane	Niepoważne (<i>non-serious</i>) działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	10	4
Zaburzenia serca	49	14
Choroby genetyczne wrodzone, rodzinne	10	5
Zaburzenia ucha i błędnika	6	15
Zaburzenia endokrynologiczne	5	3
Zaburzenia oka	15	13
Zaburzenia żołądka i jelit	130	293
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	116	141
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	25	4
Zaburzenia układu immunologicznego	5	9
Zakażenia i infekcje	230	224
Urazy, zatrucia i powikłania procedur medycznych	95	64
Badania diagnostyczne	142	176
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	341	85
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	37	55
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, w tym torbiele i polipy	28	0
Zaburzenia układu nerwowego	80	99
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0	0
Problemy związane z produktem	4	9

Grupa (wg MedDRA)	Baza EudraVigilance Liczba przypadków [n]	
	Poważne (<i>serious</i>) działania niepożądane	Niepoważne (<i>non-serious</i>) działania niepożądane
Zaburzenia psychiczne	40	31
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	123	122
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	62	145
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	35	16
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	64	118
Uwarunkowania społeczne	5	1
Procedury chirurgiczne i medyczne	22	2
Zaburzenia naczyniowe	38	19

W przypadku bazy VigiAccess [25] (WHO) dane dotyczące profilu bezpieczeństwa uzyskano w formie zagregowanej dla produktu leczniczego Xigduo dla lat 2014-2026. W tym okresie odnotowano 5 130 przypadków działań niepożądanych związanych ze stosowaniem substancji aktywnych. 2 064 przypadków stanowiły zagregowane zgłoszenia z Ameryki Północnej oraz Południowej (40%), 2 091 – przypadki z Europy (n=41%), 861 z Azji (n=17%), 51 – z Afryki (1%) i jedynie 63 przypadki – z Oceanii (1%). Dystrybucja działań niepożądanych w podziale na płeć pacjentów nie wykazała istotnych różnic – dotyczyły one 47% mężczyzn (n=2 409) oraz 48% kobiet (n=2 487). Dla 234 (5%) badanych nie uzyskano danych dotyczących płci. Największy odsetek działań niepożądanych odnotowano w kategoriach: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (13%, n=1220), badania diagnostyczne (12%, n=1 074), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (10%, n=938) zakażenia i infekcje (10%, n=897) oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania (9%, n=883). Szczegóły dotyczące wszystkich kategorii działań niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Zestawienie działań niepożądanych dla preparatu Xigduo w bazie VigiAccess w latach 2014-2026

Grupa (wg MedDRA)	Baza VigiAccess	
	Liczba przypadków [n]	%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	938	10
Badania diagnostyczne	1 074	12
Zakażenia i infekcje	897	10
Zaburzenia układu nerwowego	601	6
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	557	6
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	883	9
Zaburzenia żołądka i jelit	1 220	13
Urazy, zatrucia i powikłania procedur medycznych	685	7
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	443	5
Zaburzenia serca	146	2
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	178	2
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	289	3
Zaburzenia psychiczne	225	2
Zaburzenia naczyniowe	173	2
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	389	4
Zaburzenia oka	112	1
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	78	1
Zaburzenia układu immunologicznego	58	1
Problemy związane z produktem	99	1
Procedury chirurgiczne i medyczne	71	1
Uwarunkowania społeczne	32	0
Zaburzenia ucha i błędnika	54	1

Grupa (wg MedDRA)	Baza VigiAccess	
	Liczba przypadków [n]	%
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	35	0
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	56	1
Zaburzenia endokrynologiczne	18	0
Wrodzone, rodzinne i genetyczne zaburzenia	17	0
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	1	0

W związku z tym, że na terenie Stanów Zjednoczonych nie jest zarejestrowany produkt Xigduo w postaci dostępnej w UE, lecz produkt Xigduo XR zawierający metforminę o przedłużonym uwalnianiu (XR, *extended release*), w bazie FAERS nie odnaleziono danych dla produktu Xigduo. W związku z powyższym przedstawiono dane dotyczące zgłoszeń zdarzeń niepożądanych dla produktu Xigduo XR.

Na podstawie danych FAERS [26] (USA) dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu leku Xigduo XR w latach 2015-2026 zidentyfikowano łącznie 2 154 zgłoszenia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu, w tym 163 zgony. 928 (43,1%) zdarzeń niepożądanych dotyczyło kobiet, 1 061 (49,3%) mężczyzn, a w 165 (7,7%) przypadkach płeć nie została określona. Największą liczbę zgłoszeń odnotowano w kategorii zaburzeń metabolizmu i odżywiania (n=633), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n=597) oraz badań diagnostycznych (n=560). Wysoką liczbę zgłoszeń odnotowano również dla zaburzeń żołądka i jelit (n=411), urazów, zatruc i powikłań procedur medycznych (n=398) oraz zakażeń i infekcji (n=372). W dalszej kolejności zgłaszano zaburzenia układu nerwowego (n=292) oraz zaburzenia nerek i dróg moczowych (n=268). Pozostałe kategorie charakteryzowały się niższą liczbą zgłoszeń, w tym m.in. zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n=179), zaburzenia serca (n=136), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe (n=130) oraz zaburzenia układu oddechowego (n=124).

Tabela 25. Zestawienie zdarzeń niepożądanych dla produktu leczniczego Xigduo XR - baza FAERS 2015-2026

Grupa (wg MedDRA)	Baza FAERS – liczba przypadków			
	Ogółem	USA	Inne kraje	Brak danych
Łączna liczba przypadków	2 154	856	1 296	2
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	633	168	465	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	597	272	324	1
Badania diagnostyczne	560	272	287	1
Zaburzenia żołądka i jelit	411	170	241	-
Urazy, zatrucia i powikłania procedur medycznych	398	170	228	-
Zakażenia i infekcje	372	144	227	1
Zaburzenia układu nerwowego	292	115	177	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	268	98	170	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	179	72	107	-
Zaburzenia serca	136	30	106	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	130	60	70	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	124	44	80	-
Zaburzenia psychiczne	124	55	69	-
Zaburzenia naczyniowe	119	27	92	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	92	28	63	1
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	76	17	59	-
Zaburzenia oka	73	31	42	-
Problemy związane z produktem	73	63	10	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	58	8	50	-
Procedury chirurgiczne i medyczne	45	19	26	-

Grupa (wg MedDRA)	Baza FAERS – liczba przypadków			
	Ogółem	USA	Inne kraje	Brak danych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	40	10	30	-
Zaburzenia układu immunologicznego	38	21	17	-
Uwarunkowania społeczne	27	18	9	-
Zaburzenia ucha i błędnika	20	5	15	-
Wrodzone, rodzinne i genetyczne zaburzenia	18	2	16	-
Zaburzenia endokrynologiczne	12	3	9	-
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	1	1	-	-

Analiza dostępnych danych pochodzących z międzynarodowych baz zgłoszeń spontanicznych działań niepożądanych, tj. EudraVigilance (EMA), VigiAccess (WHO) oraz FAERS (FDA), wskazuje na profil bezpieczeństwa zgodny z charakterystyką substancji czynnych produktu Xigduo (dapagliflozyna + metformina) oraz preparatu generycznego Diafrix Combo. Najczęściej raportowane kategorie zdarzeń obejmowały zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zakażenia i infekcje, badania diagnostyczne oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania. Łącznie dane z analizowanych źródeł są spójne i nie wskazują na nowe, nieoczekiwane sygnały bezpieczeństwa. Profil działań niepożądanych pozostaje zgodny z informacjami zawartymi w ChPL oraz europejskim Planie Zarządzania Ryzykiem (RMP), w którym nie zidentyfikowano odrębnych, unikalnych ryzyk dla preparatu złożonego względem znanych profili bezpieczeństwa dapagliflozyny i metforminy. Należy jednak podkreślić, że dane z baz zgłoszeń spontanicznych mają charakter obserwacyjny i obarczone są ograniczeniami, w tym możliwością niedoszacowania oraz brakiem możliwości jednoznacznego potwierdzenia związku przyczynowego między zastosowaniem leku a zgłoszonym zdarzeniem.

8. Podsumowanie i dyskusja

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej, praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Diaflix Combo® (*dapagliflozyna + metformina*) w leczeniu dorosłych, u których nie osiągnięto wystarczającej kontroli cukrzycy typu 2 po zastosowaniu metforminy oraz w leczeniu dorosłych pacjentów, którzy stosują *dapagliflozynę* i *metforminę* w oddzielnych tabletkach. Zdefiniowana populacja docelowa spełnia kryteria określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (wskazanie rejestracyjne) leku Diaflix Combo, zgodnie z aktualnymi zaleceniami stosowania *dapagliflozyny* w cukrzycy typu 2 w obowiązujących polskich i międzynarodowych wytycznych klinicznych.

W ramach analizy klinicznej wyodrębniono dwie subpopulacje – obecnie objętą oraz nieobjętą refundacją dla wskazań do stosowania *dapagliflozyny* w cukrzycy typu 2.

Populacja obecnie refundowana (populacja obecnie objęta refundacją dla wskazań do stosowania *dapagliflozyny*):

1. Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

2. Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: już leczeni *dapagliflozyną* w skojarzeniu z *metforminą* podawanymi w postaci osobnych tabletek.

Populacja obecnie nierefundowana (rozszerzenie o populację obecnie nieobjętą refundacją dla wskazań do stosowania *dapagliflozyny*):

3. Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu *metforminy* w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, z wyłączeniem pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

4. Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu *metforminy* w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, z przewlekłą chorobą nerek i eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² do <90 ml/min/1,73 m², niezależnie od albuminurii lub białkomocz.

Dla populacji obecnie objętej refundacją przeprowadzono wyszukiwanie systematyczne badań dla dobranych komparatorów, tj. *dapagliflozyny*, *kanagliflozyny* oraz *empagliflozyny*. Dla populacji obecnie nieobjętej refundacją przez *dapagliflozynę* wykorzystano przegląd systematyczny wykonany dla leku Diaflix, zgodnie z dokumentacją opublikowaną na stronie <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2025/1054-materialy-2025/9322-197-2025-zlc> w dokumencie Analiza kliniczna do zlecenia 197/2025 (cukrzyca).

W pierwszej części analizy klinicznej przedstawiono badania potwierdzające biorównoważność preparatu złożonego *dapagliflozyna + metformina* względem *dapagliflozyny* i *metforminy* stosowanej w osobnych tabletkach

Ze względu na wykazaną biorównoważność przyjęto, iż stosowanie Diaflix Combo wiąże się z identyczną skutecznością kliniczną jak w przypadku stosowania dapagliflozyny i metforminy w osobnych tabletkach. W związku z tym do przeglądu włączano również badania w ramach których stosowano terapię w osobnych tabletkach.

Na podstawie wykonanego przeglądu systematycznego dla populacji obecnie objętej refundacją odnaleziono i włączono do analizy klinicznej trzy metaanalizy sieciowe, przedstawiające porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa między flozynami. Nie odnaleziono badań RCT *head-to-head* spełniających kryteria włączenia do analizy.

Na podstawie analizy przeglądu systematycznego przeprowadzonego dla produktu leczniczego Diaflix, do niniejszego opracowania włączono jedno badanie randomizowane, którego wyniki opublikowano w trzech publikacjach: Nauck 2011, Nauck 2014 oraz Del Prato 2015. Z przeglądu systematycznego Diaflix zdecydowano się uwzględnić wyłącznie to badanie, ponieważ jedynie ono obejmowało bezpośrednie porównanie skuteczności dapagliflozyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą względem pochodnych sulfonilomocznika stosowanych w skojarzeniu z metforminą.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono badania oraz dokumenty rejestracyjne świadczące o biorównoważności leku Diaflix Combo względem dapagliflozyny i metforminy stosowanej w odrębnych tabletkach.

[Redacted text block]

Jednocześnie w publikacji de Bruin 2015 wykazano, że preparat złożony dapagliflozyna/metformina zapewnia porównywalną ekspozycję farmakokinetyczną na obie substancje czynne względem jednoczesnego podania dapagliflozyny i metforminy w oddzielnych tabletkach. W związku z tym Diaflix Combo należy traktować jako farmakokinetycznie równoważną formę terapii dapagliflozyną i metforminą, której zastosowanie nie zmienia strategii leczenia, lecz upraszcza dotychczasowy schemat terapeutyczny. Uznano, iż wykazanie biorównoważności odpowiada wykazaniu skuteczności stosowania w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: już leczeni dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą podawanymi w postaci osobnych tabletek.

Dla populacji obecnie objętej refundacją, tj. dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, przedstawiono odnalezione trzy metaanalizy sieciowe porównujące ze sobą flozyny. W zakresie większości ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności, tj. poważnego niepożądanego zdarzenia sercowo-naczyniowego, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, udaru oraz zawału mięśnia sercowego, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy dapagliflozyną a empagliflozyną oraz pomiędzy dapagliflozyną a kanagliflozyną. Wyniki te wskazują na porównywalny wpływ analizowanych inhibitorów SGLT2 na ryzyko wystąpienia wymienionych zdarzeń. W odniesieniu do punktów końcowych dotyczących śmiertelności, wyniki porównań dapagliflozyny z empagliflozyną nie były w pełni spójne z wynikami obserwowanymi dla pozostałych punktów końcowych. Dla zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w dwóch z trzech metaanaliz raportowano istotne statystycznie różnice pomiędzy dapagliflozyną a empagliflozyną, w metaanalizie Li 2022 kierunek efektu został zachowany, lecz wynik nie osiągnął istotności statystycznej. W przypadku zgonu niezależnie od przyczyny, ocenianego jedynie w metaanalizie Duan 2021, również raportowano istotną statystycznie różnicę dla porównania dapagliflozyny z empagliflozyną.

Interpretując te wyniki, należy uwzględnić dotychczasowe oceny AOTMiT dotyczące flozyn stosowanych w cukrzycy typu 2. Przyjęcie założenia o inhibitorach SGLT2 jako lekach o porównywalnej skuteczności klinicznej w obrębie tej samej klasy terapeutycznej przedstawione jest m.in. w ramach analizy weryfikacyjnej Agencji dla produktu Jardiance (empagliflozyna), nr OT.423.0.22.2023, dotyczącej wniosku o objęcie refundacją

empagliflozyny w cukrzycy typu 2. Agencja uznała za zasadne przedstawienie obliczeń własnych kosztów stosowania produktu Forxiga względem produktu Jardiance w postaci zestawienia kosztów, bez uwzględnienia różnic w aspekcie skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa między częsteczkami. Podejście to jest również spójne z omówioną w Załączniku 11.8 metaanalizą sieciową wykonaną przez NICE, gdzie wskazano, że dapagliflozyna, empagliflozyna i kanagliflozyna należą do tej samej klasy leków, charakteryzując się wspólnym mechanizmem działania oraz zbliżonym profilem farmakodynamicznym, co znajduje odzwierciedlenie w podobnych efektach klinicznych.

Na podstawie wyników dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przedstawionych w niniejszej analizie przyjęto, że stosowanie dapagliflozyny i kanagliflozyny nie wiąże się z odmiennym efektem terapeutycznym, co oznacza, iż technologie te są klinicznie równoważne. Analogicznie uznano równoważność kliniczną dapagliflozyny względem empagliflozyny. Przyjęcie takiego założenia uzasadnia fakt, że pomimo wykazania istotnych statystycznie różnic w zakresie punktów końcowych dotyczących śmiertelności, zarówno podejście AOTMIT do przeprowadzania obliczeń własnych (AWA nr OT.423.0.22.2023), jak i wyniki przedstawione w opracowaniu obejmującym metaanalizę NICE, wskazują na zasadność traktowania flozyn jako terapii nieróżniących się istotnie pod względem efektów klinicznych.

Dla populacji obecnie nieobjętej refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny, tj. dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 i HbA1c $\geq 7\%$, stosujących dietę i ćwiczenia fizyczne, którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi:

- + niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, z wyłączeniem pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym,
- + z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, przy wartości eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m², niezależnie od obecności albuminurii lub białkomoczu,

przedstawiono wyniki badania pochodzące z trzech publikacji: głównej Nauck 2011[10] wraz z analizami z przedłużenia badania Nauck 2014 i Del Prato 2015.

Wyniki analizy porównawczej dapagliflozyny i pochodnych sulfonilomocznika dla populacji obecnie nieobjętej refundacją wskazują, że stosowanie schematu DAPA+MET wiązało się z bardziej korzystnym profilem metabolicznym i hemodynamicznym w porównaniu ze schematem SU+MET. W zakresie HbA1c istotną statystycznie większą redukcję w grupie DAPA+MET względem SU+MET odnotowano w 104. tygodniu oraz 208. tygodniu obserwacji, przy czym uzyskane różnice między grupami nie osiągnęły progu istotności klinicznej. W przypadku ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP) wykazano istotną statystycznie wyższą redukcję w grupie DAPA+MET względem SU+MET we wszystkich analizowanych punktach czasowych: w 52. tygodniu, w 104. tygodniu oraz w 208. tygodniu. Różnica między grupami odnotowana w 52. tygodniu odpowiadała wielkości uznawanej za klinicznie istotną. Dla ciśnienia rozkurczowego (DBP) istotną statystycznie wyższą redukcję wykazano w grupie DAPA+MET w 52. tygodniu obserwacji, natomiast dla dłuższych okresów obserwacji brak było dostępnych danych. W odniesieniu do masy ciała, we wszystkich analizowanych punktach czasowych wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść terapii DAPA+MET względem SU+MET. Uzyskane różnice odpowiadały również zmianom istotnym klinicznie.

Występowanie AEs, w tym AEs związanych z leczeniem w badaniu było zbliżone między grupami. Przerwania leczenia z powodu AEs częściej zdarzały się w DAPA+MET niż w SU+MET w całym okresie badania, natomiast SAEs były odsetkowo nieco częstsze w SU+MET niż w DAPA+MET w całym okresie badania. Zgony stwierdzano rzadko i były raportowane częściej w grupie SU+MET na każdym etapie obserwacji w badaniu.

Biorąc pod uwagę powyższe akapity dotyczące zestawienia wyników przedstawionych w analizie klinicznej, stwierdzono, że w populacji obecnie objętej refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny produkt leczniczy Diaflix Combo jest klinicznie równoważny względem przyjętych komparatorów, tj. innych refundowanych flozyn. Natomiast w populacji nieobjętej refundacją dla wskazań do stosowania

dapagliflozyny wykazano istotną statystycznie wyższość wnioskowanego produktu leczniczego względem komparatora, tj. pochodnych sulfonilomocznika stosowanych w skojarzeniu z metforminą.

Jednocześnie w analizie klinicznej przedstawiono wyniki badań oraz dokumenty potwierdzające biorównoważność produktu Diaflic Combo względem dapagliflozyny i metforminy stosowanych jako oddzielne produkty lecznicze. Należy również uwzględnić charakter wnioskowanej technologii medycznej. Z dużym prawdopodobieństwem analizowany produkt będzie stanowił alternatywę dla dotychczas stosowanej terapii dwulekowej obejmującej dapagliflozynę oraz metforminę podawane w osobnych tabletkach, po wcześniejszym potwierdzeniu tolerancji i bezpieczeństwa stosowania obu substancji czynnych. Wprowadzenie refundacji produktu Diaflic Combo ma przede wszystkim na celu zwiększenie wygody oraz komfortu pacjentów poprzez uproszczenie schematu terapeutycznego i możliwość stosowania leczenia w postaci pojedynczej tabletki.

9. Ograniczenia

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

- + Skuteczność kliniczną stosowania Diaflox Combo (dapagliflozyna + metformina) oparto na badaniach efektywności stosowania dapagliflozyny w odrębnej tabletkce. Związane jest to z brakiem odnalezionych badań porównujących terapię jednotabletkową względem obranych komparatorów. Podejście to tłumaczy się wykazaną biorównoważnością Diaflox Combo względem dapagliflozyny i metforminy stosowanej w odrębnych tabletkach.
- + W ramach oceny skuteczności klinicznej dla populacji obecnie objętej refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny w cukrzycy typu 2 nie odnaleziono żadnych badań RCT *head-to-head* porównujących dapagliflozynę do obranych komparatorów w tej populacji. Wnioskowanie o równoważności klinicznej flozyn względem siebie oparto na odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego metaanalizach sieciowych, w ramach których przeprowadzono porównania pośrednie pomiędzy poszczególnymi flozynami z wykorzystaniem wspólnych komparatorów.
- + Odnalezione metaanalizy sieciowe oceniono jako niskiej jakości, należy mieć jednak na uwadze, że uwzględniono wszystkie opublikowane przeglądy systematyczne z metaanalizami spełniające kryteria włączenia do przeglądu.
- + W ramach oceny skuteczności klinicznej dla populacji obecnie nieobjętej refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny w cukrzycy typu 2 włączono jedno badanie (Nauck 2011), pochodzące z analizy Diaflox®. Badanie to jako jedyne spełniało kryteria włączenia do analizy, w ramach którego przeprowadzono porównanie z dobranym w tej populacji komparatorem – pochodnymi sulfynomocznika stosowanymi w skojarzeniu z metforminą. Jednocześnie należy mieć na uwadze, iż charakterystyka włączonej do badania populacji nie odpowiada w pełni zdefiniowanemu w niniejszej analizie subpopulacjom nieobjętym refundacją.
- + W badaniu Nauck 2011 wraz z analizami z przedłużenia badania stwierdza się brak danych o twardych wynikach sercowo-naczyniowych. Analizy w okresach przedłużonych miały charakter eksploracyjny, a dane pochodziły głównie od pacjentów, którzy dobrze tolerowali terapię i ją kontynuowali w ramach badania. Istnieje ryzyko, że uzyskane wyniki — w tym długofalowe różnice w poziomie HbA1c, masie ciała i ciśnieniu — są bardziej optymistyczne niż te, które zaobserwowano by w pełnej, nieselekcjonowanej populacji.

10. Zgodność analiz z wymaganiami Rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań

Element / definicja	Podstawa	Komentarz (rozdział)
Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: + charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; + charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, med. wnioskowaną technologią; + parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; + metodyki badań	§ 4 ust. 1 pkt 3 i 4	2 i 3
Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	§ 4 ust. 1 pkt 5	3.2
Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	§ 4 ust. 3 pkt 1	4, 5 i 6
Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	§ 4 ust. 3 pkt 2	3.1
Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	§ 4 ust. 3 pkt 3	11.1 i 11.2
Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	§ 4 ust. 3 pkt 4	2, 3, 11.6
Charakterystykę każdego z badań pierwotnych włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	§ 4 ust. 3 pkt 5	11.5
Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	§ 4 ust. 3 pkt 5	11.5
Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	§ 4 ust. 3 pkt 5	11.5
Charakterystyki grupy osób badanych	§ 4 ust. 3 pkt 5	11.5
Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	§ 4 ust. 3 pkt 5	11.5
Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	§ 4 ust. 3 pkt 5	11.5
Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	§ 4 ust. 3 pkt 5	11.5
Wskazania źródeł finansowania badania	§ 4 ust. 3 pkt 5	11.5
Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	§ 4 ust. 3 pkt 6	4, 5 i 6
Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. Food and Drug Administration – Amerykańska Agencja med. Żywności i Leków)	§ 4 ust. 3 pkt 7	7
W przypadku gdy nie istnieje technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	§ 4 ust. 4	n.d
Opis problemu zdrowotnego	§ 4 ust. 1 pkt 1	2 w APD
Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	§ 4 ust. 1 pkt 1	2.7 w APD
Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	§ 4 ust. 1 pkt 2	4 w APD

11. Załączniki

11.1 Strategia wyszukiwania badań dla populacji obecnie objętą refundacją w ramach wskazań do stosowania dapagliflozyny

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed) z dnia 20.04.2026

Nr	Kwerenda	Wynik
1	"Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]	198,691
2	diabetes[Title/Abstract]	789,649
3	mellitus[Title/Abstract]	310,743
4	(#2 AND #3) OR #2	789,649
5	"Noninsulin Dependent"[Title/Abstract] OR "Noninsulin-Dependent"[Title/Abstract] OR "Non Insulin Dependent"[Title/Abstract] OR "Non-Insulin Dependent"[Title/Abstract] OR "Non-Insulin-Dependent"[Title/Abstract] OR "insulin independent"[Title/Abstract]	14,278
6	"type 2"[Title/Abstract] OR "type-2"[Title/Abstract] OR "type II"[Title/Abstract] OR "type-II"[Title/Abstract]	420,28
7	#5 OR #6	431,194
8	#4 AND #7	245,011
9	DMT2[Title/Abstract] OR T2DM[Title/Abstract] OR DM2[Title/Abstract] OR DT2[Title/Abstract] OR T2D[Title/Abstract] OR NIDDM[Title/Abstract] OR NID[Title/Abstract]	81,865
10	#1 OR #8 OR #9	296,288
11	dapagliflozin[Supplementary Concept]	2,282
12	dapagliflozin[Title/Abstract]	4,182
13	2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol[Title/Abstract]	2
14	"BMS 512148"[Title/Abstract]	6
15	"BMS-512148"[Title/Abstract]	6
16	"BMS512148"[Title/Abstract]	6
17	#14 OR #15 OR #16	8
18	#11 OR #12 OR #13 OR #17	4,334
19	#10 AND #18	2,501
20	"Canagliflozin"[Mesh]	1,263
21	"Invokana"[Title/Abstract]	49
22	"Canagliflozin, Anhydrous"[Title/Abstract] - Schema: all	0
23	"1-(Glucopyranosyl)-4-methyl-3-(5-(4-fluorophenyl)-2-thienylmethyl)benzene - T777973"[Title/Abstract] - Schema: all	0
24	"Canagliflozin Hemihydrate"[Title/Abstract]	5
25	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	1,292
26	#10 AND #25	935
27	"empagliflozin" [Supplementary Concept]	2,224
28	"1-chloro-4-(glucopyranos-1-yl)-2-(4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)benzyl)benzene"[Title/Abstract] - Schema: all	0
29	"BI 10773"[Title/Abstract]	17
30	"BI-10773"[Title/Abstract]	17
31	"BI10773"[Title/Abstract]	4
32	"Jardiance"[Title/Abstract]	78
33	#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	2,275
34	#10 AND #33	1,371
35	#19 AND (#26 OR #34)	356
36	#19 AND (#26 OR #34), filtr: Adaptive Clinical Trial, Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Controlled Clinical Trial, Meta-	98

	Analysis, Multicenter Study, Network Meta-Analysis, Observational Study, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	
--	---	--

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Embase z dnia 20.04.2026

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

37	(equivalence:ab,ti,kw OR superiority:ab,ti,kw OR 'non inferiority':ab,ti,kw OR noninferiority:ab,ti,kw) AND (study:ab,ti,kw OR studies:ab,ti,kw OR trial*:ab,ti,kw)	104 726
38	(pragmatic:ab,ti,kw AND study:ab,ti,kw OR pragmatic:ab,ti,kw) AND studies:ab,ti,kw	8 662
39	(pragmatic:ab,ti,kw OR practical:ab,ti,kw) AND trial*:ab,ti,kw	48 087
40	(quasiexperimental:ab,ti,kw OR 'quasi experimental':ab,ti,kw) AND (study:ab,ti,kw OR studies:ab,ti,kw OR trial*:ab,ti,kw)	31 284
41	trial:ti,kw	616 194
42	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41	17 129 279
43	'animal'/exp	36 640 293
44	'animal experimentation'/exp	3 432 685
45	'models animal'/exp	2 028 286
46	'animal experiment'/exp	3 432 685
47	'nonhuman'	8 340 273
48	'vertebrate'/exp	35 927 377
49	#43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48	38 683 062
50	'humans'/exp	30 266 925
51	'human experiment'/exp	730 510
52	#50 OR #51	30 270 682
53	#49 NOT #52	8 414 590
54	#42 NOT #53	14 388 785
55	'dapagliflozin'/exp	12 640
56	'dapagliflozin':ab,ti,kw	7 404
57	'2-3-4-ethoxybenzyl-4-chlorophenyl-6-hydroxymethyltetrahydro-2h-pyran-3,4,5-triol':ab,ti,kw	2
58	'bms 512148':ab,ti,kw	19
59	'bms512148':ab,ti,kw	20
60	#55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59	13 056
61	'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp	432 938
62	'diabetes mellitus':ab,ti,kw	458 189
63	'non insulin dependent':ab,ti,kw	13 842
64	'noninsulin dependent':ab,ti,kw	1 906
65	'type 2':ab,ti,kw	452 778
66	'type ii':ab,ti,kw	153 093
67	#63 OR #64 OR #65 OR #66	612 024
68	#62 AND #67	170 006
69	'dmt2':ab,ti,kw	509
70	't2dm':ab,ti,kw	71 945
71	'dm2':ab,ti,kw	6 409
72	'dt2':ab,ti,kw	465
73	'niddm':ab,ti,kw	8 453
74	'nid':ab,ti,kw	876
75	#69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74	88 329
76	#61 OR #68 OR #75	465 228
77	#60 AND #76	7 696
78	#54 AND #77	5 749

79	#54 AND #77 AND [clinical study]/lim AND [embase]/lim	3 196
80	'canagliflozin'/exp	7 663
81	'cana':ab,ti,kw	1 245
82	'invokana':ab,ti,kw	90
83	'1-(glucopyranosyl)-4-methyl-3-(5-(4-fluorophenyl)-2-thienylmethyl)benzene':ab,ti,kw	-
84	#80 OR #81 OR #82 OR #83	8 315
85	'empagliflozin'/exp	13 841
86	'empa':ab,ti,kw	2 389
87	'jardiance':ab,ti,kw	176
88	'1-chloro-4-(glucopyranos-1-yl)-2-(4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)benzyl)benzene':ab,ti,kw	-
89	'bi 10773':ab,ti,kw	89
90	'bi-10773':ab,ti,kw	89
91	'bi10773':ab,ti,kw	10
92	#85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91	14 400
93	#84 OR #92	18 509
94	#79 AND #93	1 318

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library z dnia 20.04.2026

Nr	Kwerenda	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	27733
#2	(diabetes):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	135034
#3	(mellitus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	92270
#4	(#2 AND #3) OR #2	135034
#5	("Noninsulin Dependent" OR "Noninsulin-Dependent" OR "Non Insulin Dependent" OR "Non-Insulin Dependent" OR "Non-Insulin-Dependent" OR "insulin independent"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	24493
#6	("type 2" OR "type-2" OR "type II" OR "type-II"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	69710
#7	#5 OR #6	71814
#8	#4 AND #7	62487
#9	(DMT2 OR T2DM OR DM2 OR DT2 OR T2D OR NIDDM OR NID):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18193
#10	#1 OR #8 OR #9	63759
#11	(dapagliflozin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2756
#12	("2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10
#13	("BMS 512148"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	43
#14	("BMS-512148"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	43
#15	("BMS512148"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#16	#13 OR #14 OR #15	44
#17	#11 OR #12 OR #16	2762
#18	#10 AND #17	1775
#19	MeSH descriptor: [Canagliflozin] explode all trees	409
#20	("Invokana"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21
#21	("Canagliflozin Hemihydrate"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#22	#19 OR #20 OR #21	427
#23	#10 AND #22	352
#24	(empagliflozin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2497
#25	("BI 10773"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	96

#26	("BI-10773"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	96
#27	("BI10773"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#28	("Jardiance"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	178
#29	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	2548
#30	#10 AND #29	1679
#31	#18 AND (#23 OR #30)	149

11.2 Strategia wyszukiwania badań dla populacji obecnie nieobjętej refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny (Diaflix®)

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed) z dnia 09.07.2026

Nr	Kwerenda	Wynik (03.10.25)	Wyniki (09.07.26)
#1	diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms]	193 193	201 316
#2	diabetes[Title/Abstract]	761 445	801 823
#3	mellitus[Title/Abstract]	299 468	315 764
#4	(#2 AND #3) OR #2	761 445	801 823
#5	"Noninsulin Dependent"[Title/Abstract] OR "Noninsulin-Dependent"[Title/Abstract] OR "Non Insulin Dependent"[Title/Abstract] OR "Non-Insulin Dependent"[Title/Abstract] OR "Non-Insulin-Dependent"[Title/Abstract] OR "insulin independent"[Title/Abstract]	14 229	14 304
#6	"type 2"[Title/Abstract] OR "type-2"[Title/Abstract] OR "type II"[Title/Abstract] OR "type-II"[Title/Abstract]	40 524	426 980
#7	#5 OR #6	416 123	437 910
#8	#4 AND #7	234 661	249 552
#9	DMT2[Title/Abstract] OR T2DM[Title/Abstract] OR DM2[Title/Abstract] OR DT2[Title/Abstract] OR T2D[Title/Abstract] OR NIDDM[Title/Abstract] OR NID[Title/Abstract]	76 812	84 134
#10	#1 OR #8 OR #9	285 398	301 103
#11	Cardiovascular Diseases[MeSH Terms]	2 894 687	2 957 126
#12	"Cardiovascular Diseases"[Title/Abstract] OR "Cardiovascular Disease"[Title/Abstract]	277 266	294 229
#13	cardiovascular[Title/Abstract] AND risk[Title/Abstract]	305 964	328 489
#14	#11 OR #12 OR #13	3 074 001	3 152 781
#15	#10 AND #14	7 594	79 805
#16	dapagliflozin[Supplementary Concept]	2 103	2 367
#17	dapagliflozin[Title/Abstract]	3 798	4 375
#18	2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol[Title/Abstract]	2	1
#19	"BMS 512148"[Title/Abstract]	6	6
#20	"BMS-512148"[Title/Abstract]	6	6
#21	"BMS512148"[Title/Abstract]	6	6
#22	#19 OR #20 OR #21	8	8
#23	#16 OR #17 OR #18 OR #22	3 949	4 527
#24	#15 AND #23	893	979
#25	#15 AND #23 Filters: Adaptive Clinical Trial, Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, Multicenter Study, Network Meta-Analysis, Observational Study, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	275	306
#26	#25; from 2025/10/3 - 2026/7/9		30

Rozszerzenie strategii o niewydolność nerek*			
#27	"Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh]		150 854
#28	chronic[Title/Abstract]		1 674 905
#29	kidney[Title/Abstract]		624 514
#30	renal[Title/Abstract]		754 784
#31	disease[Title/Abstract]		4 691 684
#32	#29 OR #30		1 129 109
#33	#32 AND #31 AND #28		142 277
#34	#33 OR #27		234 473
#35	#34 OR #14		3 321 642
#36	#35 AND #10		85 931
#37	#36 AND #23		1 154
#38	#36 AND #23 Filters: Adaptive Clinical Trial, Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, Multicenter Study, Network Meta-Analysis, Observational Study, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Systematic Review		362
#39	#36 AND #23 Filters: Adaptive Clinical Trial, Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, Multicenter Study, Network Meta-Analysis, Observational Study, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Systematic Review from 2025/10/3 - 2026/7/9		37*

*Wyniki aktualizacyjnego przeglądu uwzględniły również subpopulację pacjentów z przewlekłą chorobą nerek; strategia wyszukiwania oraz kwerendy wykorzystane w tym zakresie zostały opracowane w ramach wcześniejszego przeglądu dotyczącego nerek i opisane w AKL Diaflox – Analiza kliniczna do zlecenia 197/2025.

Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie Embase z dnia 09.07.2026

Nr	Kwerenda	Wynik 02.10.2025	Wynik 09.07.2025
#1	control* AND (study:ab,ti,kw OR studies:ab,ti,kw OR trial*:ab,ti,kw OR group*:ab,ti,kw)	11 241 671	12 036 989
#2	randomized AND controlled AND trial:pt	213 971	258 320
#3	controlled AND clinical AND trial:pt	352 727	395 634
#4	pragmatic AND clinical AND trial:pt	3 642	4 262
#5	clinical AND study:pt	-	0
#6	adaptive AND clinical AND trial:pt	5 604	6 555
#7	equivalence AND trial:pt	1 371	1 514
#8	clinical AND trial:pt	533 362	591 286
#9	clinical AND trial AND protocol:pt	-	0
#10	multicenter AND study:pt	-	0
#11	clinical AND studies:kw	50 338	53 530
#12	'clinical trial'/exp	2 607 115	2 790 626
#13	'multicenter study'/exp	515 582	562 145
#14	'randomization'	189 233	205 024
#15	random AND allocation	10 492	11 897
#16	'double-blind method'	1 019	1 038
#17	'double blind procedure'	309 547	334 056
#18	'double-blind studies'	2 771	2 814
#19	'single-blind method'	187	198
#20	'single blind procedure'	82 375	102 363

#21	'single-blind studies'	47	48
#22	'placebos'	5 065	5 250
#23	'placebo'	651 084	678 338
#24	'control groups'	158 220	166 918
#25	'control group'	904 870	954 198
#26	'cross-over studies' OR 'crossover procedure'	105 412	114 228
#27	random*:ab,ti,kw OR sham:ab,ti,kw OR placebo*:ab,ti,kw	2 762 002	2 956 005
#28	(singl*:ab,ti,kw OR doubl*:ab,ti,kw) AND (blind*:ab,ti,kw OR dumm*:ab,ti,kw OR mask*:ab,ti,kw)	433 931	459 474
#29	(tripl*:ab,ti,kw OR trebl:ab,ti,kw) AND (blind*:ab,ti,kw OR dumm*:ab,ti,kw OR mask*:ab,ti,kw)	8 800	9 773
#30	control* AND (study:ab,ti,kw OR studies:ab,ti,kw OR trial*:ab,ti,kw OR group*:ab,ti,kw)	11 241 671	12 036 989
#31	clinical* AND (study:ab,ti,kw OR studies:ab,ti,kw OR trial*:ab,ti,kw OR group*:ab,ti,kw)	11 651 475	12 497 037
#32	(nonrandom*:ab,ti,kw OR non:ab,ti,kw) AND random*:ab,ti,kw OR 'non random*':ab,ti,kw OR 'quasi random*':ab,ti,kw OR quasirandom*:ab,ti,kw	446 800	490 899
#33	(crossover:ab,ti,kw OR 'cross over':ab,ti,kw) AND (study:ab,ti,kw OR studies:ab,ti,kw OR trial*:ab,ti,kw)	136 809	144 167
#34	(multicent*:ab,ti,kw OR 'multi cent*':ab,ti,kw) AND (study:ab,ti,kw OR studies:ab,ti,kw OR trial*:ab,ti,kw)	527 517	589 338
#35	allocated:ab,ti,kw	137 329	148 342
#36	(open:ab,ti,kw AND label:ab,ti,kw OR 'open label':ab,ti,kw) AND (study:ab,ti,kw OR studies:ab,ti,kw OR trial*:ab,ti,kw)	187 919	207 095
#37	(equivalence:ab,ti,kw OR superiority:ab,ti,kw OR 'non inferiority':ab,ti,kw OR noninferiority:ab,ti,kw) AND (study:ab,ti,kw OR studies:ab,ti,kw OR trial*:ab,ti,kw)	104 726	115 764
#38	(pragmatic:ab,ti,kw AND study:ab,ti,kw OR pragmatic:ab,ti,kw) AND studies:ab,ti,kw	8 662	10 016
#39	(pragmatic:ab,ti,kw OR practical:ab,ti,kw) AND trial*:ab,ti,kw	48 087	55 755
#40	(quasiexperimental:ab,ti,kw OR 'quasi experimental':ab,ti,kw) AND (study:ab,ti,kw OR studies:ab,ti,kw OR trial*:ab,ti,kw)	31 284	35 913
#41	trial:ti,kw	616 194	671 519
#42	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41	17 129 279	18 275 859
#43	'animal'/exp	36 640 293	38 334 245
#44	'animal experimentation'/exp	3 432 685	3 591 964
#45	'models animal'/exp	2 028 286	2 147 633
#46	'animal experiment'/exp	3 432 685	3 591 964
#47	'nonhuman'	8 340 273	8 725 236
#48	'vertebrate'/exp	35 927 377	37 598 727
#49	#43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48	38 683 062	40 477 032
#50	'humans'/exp	30 266 925	31 807 305
#51	'human experiment'/exp	730 510	763 517
#52	#50 OR #51	30 270 682	31 811 587
#53	#49 NOT #52	8 414 590	8 667 984
#54	#42 NOT #53	14 388 785	15 397 295
#55	'dapagliflozin'/exp	12 640	14 762
#56	'dapagliflozin':ab,ti,kw	7 404	8 706
#57	'2-3-4-ethoxybenzyl-4-chlorophenyl-6-hydroxymethyltetrahydro-2h-pyran-3,4,5-triol':ab,ti,kw	2	2

#58	'bms 512148':ab,ti,kw	19	19
#59	'bms512148':ab,ti,kw	20	20
#60	#55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59	13 056	15 222
#61	'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp	432 938	470 460
#62	'diabetes mellitus':ab,ti,kw	458 189	488 142
#63	'non insulin dependent':ab,ti,kw	13 842	13 939
#64	'noninsulin dependent':ab,ti,kw	1 906	1 919
#65	'type 2':ab,ti,kw	452 778	488 919
#66	'type ii':ab,ti,kw	153 093	158 918
#67	#63 OR #64 OR #65 OR #66	612 024	653 696
#68	#62 AND #67	170 006	183 980
#69	'dmt2':ab,ti,kw	509	543
#70	't2dm':ab,ti,kw	71 945	81 303
#71	'dm2':ab,ti,kw	6 409	6 890
#72	'dt2':ab,ti,kw	465	501
#73	'niddm':ab,ti,kw	8 453	8 479
#74	'nid':ab,ti,kw	876	923
#75	#69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74	88 329	98 258
#76	#61 OR #68 OR #75	465 228	504 203
#77	'cardiovascular disease'/exp	6 200 719	6 517 355
#78	'cardiovascular disease*':ab,ti,kw	412 942	438 750
#79	'cardiovascular risk':ab,ti,kw	158 012	169 224
#80	'cardiovascular risk'/exp	287 070	300 902
#81	#77 OR #78 OR #79 OR #80	6 309 064	6 631 155
#82	#76 AND #81	191 551	207 931
#83	#60 AND #82	4 377	4 934
#84	#54 AND #83	3 320	3 745
#85	#54 AND #83 AND [clinical study]/lim AND [embase]/lim	1 549	1 851
#86	#54 AND #83 AND [clinical study]/lim AND [embase]/lim AND [02-10-2025]/sd NOT [08-07-2026]/sd		311
Rozszerzenie strategii o niewydolność nerek*			
#87	'chronic kidney failure'/exp		282 832
#88	'chronic':ab,ti,kw		2 528 540
#89	'kidney':ab,ti,kw		938 107
#90	'renal':ab,ti,kw		1 161 389
#91	#89 OR #90		1 696 390
#92	'disease':ab,ti,kw		7 027 023
#93	#88 AND #91 AND #92		249 597
#94	#87 OR #93		372 030
#95	#94 OR #81		6 810 714
#96	#95 AND #67		197 315
#97	#96 AND #60		4 080
#98	#97 AND [clinical study]/lim AND [embase]/lim		1 980
#99	#98 AND AND [02-10-2025]/sd NOT [09-07-2026]/sd		320*

*Wyniki aktualizacyjnego przeglądu uwzględniały również subpopulację pacjentów z przewlekłą chorobą nerek; strategia wyszukiwania oraz kwerendy wykorzystane w tym zakresie zostały opracowane w ramach wcześniejszego przeglądu dotyczącego nerek i opisane w AKL Diaflox – Analiza kliniczna do zlecenia 197/2025.

Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library z dnia 09.07.2026

Nr	Kwerenda	Wynik 02.10.2025	Wynik 07.07.2025
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	27098	28 086
#2	(diabetes):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	130655	138 089
#3	(mellitus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	89306	94 435
#4	(#2 AND #3) OR #2	130655	138 089
#5	("Noninsulin Dependent" OR "Noninsulin-Dependent" OR "Non Insulin Dependent" OR "Non-Insulin Dependent" OR "Non-Insulin-Dependent" OR "insulin independent"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23746	25 282
#6	("type 2" OR "type-2" OR "type II" OR "type-II"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	67220	71 482
#7	#5 OR #6	69276	73 710
#8	#4 AND #7	60430	64 093
#9	(DMT2 OR T2DM OR DM2 OR DT2 OR T2D OR NIDDM OR NID):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17241	19 003
#10	#1 OR #8 OR #9	61679	65 377
#11	MeSH descriptor: [Cardiovascular Diseases] explode all trees	159581	164 425
#12	("Cardiovascular Diseases" OR "Cardiovascular Disease"):ti,ab,kw	41571	43 956
#13	(cardiovascular AND risk):ti,ab,kw	51575	54 365
#14	#11 OR #12 OR #13	199340	207 089
#15	#10 AND #14	13312	13 931
#16	(dapagliflozin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2591	2 887
#17	("2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10	10
#18	("BMS 512148"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	42	43
#19	("BMS-512148"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	42	43
#20	("BMS512148"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2	2
#21	#18 OR #19 OR #20	43	44
#22	#16 OR #17 OR #21	2597	2 893
#23	#15 AND #22	492	522
#24	#15 AND #22 (with Cochrane Library publication date from Oct 2025 to Jul 2026)		33
Rozszerzenie strategii o niewydolność nerek*			
#25	MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] explode all trees		10 479
#26	(chronic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)		217 581
#27	(kidney):ti,ab,kw (Word variations have been searched)		77 696
#28	(renal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)		78 681
#29	(disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)		623 900
#30	#27 OR #28		113 402
#31	#30 AND #29 AND #26		23 191
#32	#31 OR #25		26 194
#33	#32 OR #14		226 284
#34	#33 AND #10		15 237
#35	#34 AND #22		622
#36	#34 AND #22 (with Cochrane Library publication date from Oct 2025 to Jul 2026)		44*

*Wyniki aktualizacyjnego przeglądu uwzględniły również subpopulację pacjentów z przewlekłą chorobą nerek; strategia wyszukiwania oraz kwerendy wykorzystane w tym zakresie zostały opracowane w ramach wcześniejszego przeglądu dotyczącego nerek i opisane w AKL Diaflif – Analiza kliniczna do zlecenia 197/2025.

11.3 Narzędzia oceny wiarygodności badań

11.3.1 Kwestionariusz ROB-2

Tabela 32. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB-2

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

3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była T/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu:		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?		T / PT / PN / N / BI
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić pomiędzy grupami?		T / PT / PN / N / BI
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była N/PN/BI : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była T/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była T/PT/BI : czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymanej interwencji?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu:		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane?		T / PT / PN / N / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z ...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		T / PT / PN / N / BI
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu:		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu:		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Poziomy ryzyko błędu systematycznego		
Niskie ryzyko błędu	Kryteria	
	Ocena się, że badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich domenach w odniesieniu do tego wyniku.	
Pewne zastrzeżenia	Ocena się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku, ale nie wiąże się z wysokim ryzykiem stronniczości w żadnej z domen.	
Wysokie ryzyko błędu	Ocena się, że badanie jest obciążone wysokim ryzykiem błędu w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku. Lub Ocena się, że badanie budzi pewne zastrzeżenia w odniesieniu do wielu domen w sposób, który znacznie obniża zaufanie do wyniku.	
Ocena ryzyka błędu systematycznego: odpowiedzi podkreślone na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów innych pytań, nie stosuje się formatowania. T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.		

11.3.2 Kwestionariusz AMSTAR

Tabela 33. Ocena wiarygodności badań wtórnych (AMSTAR-2)

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

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

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

15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu systematycznego publikacji (ang. publication bias) i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? (If they performed quantitative synthesis, did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small-study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?)		☐ Tak ☐ Nie ☐ Brak MA
„Tak” jeśli: ☐ wynik oceny ryzyka błędu publikacji (ang. publication bias) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu		
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu? (Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?)		☐ Tak ☐ Nie
„Tak” jeśli: ☐ autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub ☐ autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku potencjalnego konfliktu interesów		
Podsumowanie		
Liczba odpowiedzi negatywnych		/ 18
Liczba odpowiedzi negatywnych w domenach kluczowych		/ 9
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego		
Kryteria końcowej oceny jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego		
WYSOKA	Przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań. Brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową	
UMIARKOWANA	Przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań. Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową. Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej.	
NISKA	Przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań. Jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych.	
KRYTYCZNIE NISKA	Nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań. Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie kluczowej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych.	
Szarym tłem oznaczono odpowiedzi dotyczące kluczowych domen oceny oraz oceny końcowej.		

11.4 Ocena jakości badań włączonych do analizy

11.4.1 Ocena jakości badań randomizowanych włączonych do analizy

Tabela 34. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Nauck 2011

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

0.3.2 Komparator	Glipizyd + Metformina	
0.4. Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
0.4.1. Odpowiedź	Zmiana HbA1c od wartości wyjściowej do 52. tygodnia	
0.5. Określ oceniany wynik liczbowy:		
W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 (95%CI: 0,83; 2,77) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
0.5.1. Odpowiedź	MD = 0.00% (95% CI -0.11 do 0.11)	
0.6. Jeśli celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku ...?		
0.6.1. do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia, ang. <i>the 'intention-to-treat' effect, ITT effect</i>)	PRAWDA	
0.6.2. do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem, ang. <i>the 'per-protocol' effect, PP effect</i>)	FAŁSZ	
0.7. Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przynajmniej jedno musi być sprawdzone):		
0.7.1. stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	FAŁSZ	
0.7.2. niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	FAŁSZ	
0.7.3. nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	FAŁSZ	
0.8. Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
0.8.1. Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania	PRAWDA	
0.8.2. Protokół badania	FAŁSZ	
0.8.3. Plan analizy statystycznej (ang. <i>statistical analysis plan, SAP</i>)	FAŁSZ	
0.8.4. Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis ClinicalTrials.gov)	PRAWDA	
0.8.5. Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, ang. <i>GSK Clinical Study Register record</i>)	FAŁSZ	
0.8.6. „Szara literatura” (np. niepublikowane prace)	FAŁSZ	
0.8.7. Abstrakty konferencyjne dot. badania	FAŁSZ	
0.8.8. Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, rakiet zatwierdzenia leku)	FAŁSZ	
0.8.9. Wniosek do komisji etyki badań	FAŁSZ	
0.8.10. Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	FAŁSZ	
0.8.11. Osobista komunikacja z badaczem	FAŁSZ	
0.8.12. Osobista komunikacja ze sponsorem	FAŁSZ	
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Y	

1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Y	
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	N	
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?	ND	
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji		
Efekt przypisania do interwencji (ang. <i>Intention-to-treat</i>)		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej interwencji w trakcie badania?	N	
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	N	
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.2 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Y	
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał zaznaczonego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka Part.1	Niskie	
Ocena ryzyka Part.2	Niskie	
Ocena ryzyka	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?	ND	
Efekt wynikający z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (ang. <i>Per-protocol</i>)		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		
2.2. Czy opiekunowie i osoby przeprowadzające interwencje były świadome interwencji przydzielonych uczestnikom w trakcie badania?		
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy ważne interwencje nieobjęte protokołem były zrównoważone w grupach interwencyjnych?		
2.4. [Jeśli dotyczy:] Czy wystąpiły uchybienia w realizacji interwencji, które mogły mieć wpływ na jej wynik?		

2.5. [Jeśli dotyczy:] Czy doszło do nieprzestrzegania wyznaczonego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki uczestników?		
2.6. Jeśli odpowiedź na 2.3 była N/PN albo odpowiedź na 2.4 lub 2.5 była T/TP/BI: Czy zastosowano odpowiednią analizę w celu oszacowania wpływu stosowania się do interwencji?		
Ocena ryzyka błędu	NA	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek błędu wynikającego z odstępstw od zamierzonych interwencji?		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
3.1. Czy dane do analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	N	Badanie ukończyło 77.9% zrandomizowanych pacjentów.
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1 była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	pN	Brakujące wyniki w 52. tygodniu zostały zastąpione przy użyciu metody LOCF, która jest niezalecana w tego typu postępowaniu.
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2 była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości??	pY	Pacjenci, u których nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia (np. w zakresie kontroli glikemii), byli bardziej skłonni do przerwania leczenia, co mogło prowadzić do błędu systematycznego, zwłaszcza że nie zostało odpowiednio skorygowane za pomocą metod statystycznych innych niż LOCF.
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	pY	Biorąc pod uwagę różnice w odsetku osób, które przerwały badanie w poszczególnych grupach interwencyjnych, jest prawdopodobne, że brak wyników zależał od ich prawdziwych wartości.
Ocena ryzyka błędu	Wysokie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?	Nieprzewidywalny	
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	N	
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić pomiędzy grupami?	N	
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	N	
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była T/PT/BI</u> : czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędu	Niskie	

Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?	N	
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
Pytanie sygnalizujące	Ocena	Komentarz
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	pY	
5.2 Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	pN	
5.3 Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z wielu możliwych analiz danych?	pN	
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?	ND	
Y – tak; PY – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; NI – brak informacji; NA – nie dotyczy.		
Ocena ryzyka błędu systematycznego: odpowiedzi na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, natomiast odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów innych pytań, nie stosuje się formatowania.		

11.4.2 Ocena jakości badań wtórnych włączonych do analizy

Tabela 35. Zestawienie ocen w skali AMSTAR-2 dla przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tytuł przeglądu systematycznego	1	2	3	4	5	6	7	8	9 RCT	9 nie- RCT	10	11 RCT	11 nie- RCT	12	13	14	15	16	Końcowa ocena
Duan 2021 Comparative efficacy of 5 sodium glucose cotransporter 2 inhibitor and 7 glucagon-like peptide 1 receptor agonists interventions on cardiorenal outcomes in type 2 diabetes patients A network meta-analysis based on cardiovascular or renal outcome trials	T	N	N	CT	T	T	N	CT	T	ND	N	T	ND	T	T	N	N	T	Krytycznie niska
	<i>Komentarz:</i> <i>Nie-krytycznie słabe strony:</i> Brak uzasadnienia wyboru wyłącznie randomizowanych badań CVOT, niepełna charakterystyka badań włączonych, brak informacji o finansowaniu poszczególnych badań oraz brak wystarczającego omówienia heterogeniczności.																		
	<i>Komentarz:</i> <i>Krytyczne słabe strony:</i> Brak dostępnego protokołu/rejestracji przeglądu, brak listy konkretnych badań wykluczonych po pełnym tekście z indywidualnymi powodami oraz brak rzeczywistej oceny publication bias/small-study bias mimo wykonania metaanalizy.																		
Li 2022 Comparison the effects of finerenone and SGLT2i on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis	T	T	N	CT	N	T	T	T	T	ND	T	T	ND	N	T	T	N	T	Niska
	<i>Komentarz:</i> <i>Nie-krytycznie słabe strony:</i> Brak uzasadnienia wyboru wyłącznie randomizowanych badań CVOT, wyszukiwanie było tylko częściowo kompleksowe, nie podano jednoznacznie, że selekcję badań prowadzono niezależnie przez dwóch analityków, a wpływu ryzyka błędu na wyniki metaanalizy nie oceniono formalnie.																		
	<i>Komentarz:</i> <i>Krytyczne słabe strony:</i> Nie przedstawiono oceny ryzyka błędu publikacji / small-study bias mimo wykonania metaanalizy. Autorzy opisali metaanalizę sieciową, model random effects, HR z 95% CI, I ² oraz SUCRA, ale nie podali funnel plot, testu Eggera/Begga ani innej formalnej oceny publication bias.																		
Zediker 2025 Relative Efficacy and Safety of Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin, and Sotagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes at Risk of or With Established Cardiovascular Disease: A Network Meta-Analysis	T	N	N	N	N	N	T	N	ND	N	N	T	ND	N	N	T	N	T	Krytycznie niska
	<i>Komentarz:</i> <i>Nie-krytycznie słabe strony:</i> Brak uzasadnienia wyboru badań RCT, nie podano, że selekcję badań i ekstrakcję danych prowadzono niezależnie przez dwóch analityków, nie raportowano źródeł finansowania badań włączonych oraz nie oceniono wpływu ryzyka błędu na wyniki metaanalizy.																		
	<i>Komentarz:</i> <i>Krytyczne słabe strony:</i> Brak protokołu/rejestracji, wyszukiwanie ograniczono do PubMed, nie przedstawiono listy badań wykluczonych, nie wykonano formalnej oceny RoB badań włączonych, nie uwzględniono RoB w interpretacji wyników oraz nie wykonano formalnej oceny publication bias.																		
Pytania*: Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?																			

Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem oraz czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu?

Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?

Czy zastosowano kompleksową strategię wyszukiwania literatury?

Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?

Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?

Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia?

Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?

Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?

Czy przedstawiono informacje na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?

Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników?

Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, to czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub innej syntezy wyników?

Czy wzięto pod uwagę ryzyko błędu dla poszczególnych badań w ramach interpretacji/omówienia wyników przeglądu?

Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i omówiono zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?

Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu systematycznego publikacji (ang. *publication bias*) i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?

Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?

** Pytania pogrubione odnoszą się do siedmiu obszarów uznawanych za „krytyczne” ze względu na ich wpływ na ważność przeglądu.*

Kryteria końcowej oceny jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego

WYSOKA	Przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań. Brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową.
UMIARKOWANA	Przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań. Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową. Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej.
NISKA	Przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań. Jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych.
KRYTYCZNIE NISKA	Nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań. Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie kluczowej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych.

11.5 Charakterystyka badań RCT włączonych do analizy

11.5.1 Nauck 2011

Tabela 36. Charakterystyka badania Nauck 2011 – analiza główna

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

- + stosowanie metforminy w monoterapii lub metformina + 1 inny doustny lek przeciwcukrzycowy (OAD) w dawce do połowy maksymalnej przez co najmniej 8 tygodni przed włączeniem do badania.
- + stężenie glukozy na czczo (FPG) ≤ 15 mmol/l
- + stężenie peptydu C $\geq 0,33$ nmol/l.

Kryteria wyłączenia:

- + cukrzyca typu 1;
- + moczówka prosta;
- + cukrzyca typu 2 wywołana kortykosteroidami;
- + cukrzycowa kwasica ketonowa lub hiperosmolarna śpiączka bez ketozy w wywiadzie;
- + słabo kontrolowana cukrzyca charakteryzująca się wielomoczem/polidypsją z utratą masy ciała $>10\%$;
- + stosowanie insuliny w ciągu 1 roku od włączenia do badania, z wyjątkiem hospitalizacji lub stosowania w cukrzycy ciążyowej.
- + wskaźnik masy ciała (BMI) $>45,0$ kg/m²;
- + obliczony klirens kreatyniny <60 ml/min;
- + stosunek albuminy do kreatyniny w moczu $>203,4$ mg/mmol;
- + aminotransferaza asparaginianowa i/lub aminotransferaza alaninowa i/lub kinaza kreatynowa $\geq 3 \times$ górna granica normy;
- + całkowita bilirubina w surowicy >34 μ mol/l;
- + hemoglobina (Hb) ≤ 11 g/dl u mężczyzn i ≤ 10 g/dl u kobiet;
- + nieprawidłowy poziom hormonu tyreotropowego;
- + skurczowe ciśnienie krwi ≥ 180 mmHg i/lub rozkurczowe ciśnienie krwi ≥ 110 mmHg;
- + zdarzenie sercowo-naczyniowe w ciągu 6 miesięcy od włączenia do badania;
- + zastoinowa niewydolność serca;
- + wrodzona glikozuria nerkowa;
- + znaczące zaburzenia czynności nerek, wątroby, układu oddechowego, hematologiczne, onkologiczne, endokrynologiczne, immunologiczne (w tym nadwrażliwość na badane leki) oraz zaburzenia związane z nadużywaniem alkoholu i/lub substancji psychoaktywnych;
- + ciąża i/lub karmienie piersią;
- + stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych w dawce >10 mg prednizolonu doustnego w ciągu 30 dni od włączenia do badania;
- + historia operacji bariatrycznej;
- + stosowanie leków odchudzających w ciągu 30 dni od włączenia do badania.

Charakterystyka populacji:

Parametr	DAPA + MET (n=400)	SU+ MET (n=401)
Wiek, średnia (SD) [lata]	58 $\pm$ 9	59 $\pm$ 10
Płeć, n (%)		
Mężczyźni	221 (55,3)	220 (54,9)
Kobiety	179 (44,8)	181 (45,1)
Rasa, n (%)		
Kaukaska	327 (81,8)	323 (80,5)
Czarna	26 (6,5)	24 (6,0)
Azjatycka	27 (6,8)	34 (8,5)
Inna	20 (5,0)	20 (5,0)
BMI		
Kg/m ² , średnia $\pm$ SD	31,7 $\pm$ 5,1	31,2 $\pm$ 5,1
>25 kg/m ² , n (%)	380 (95,0)	364 (90,8)
>30 kg/m ² , n (%)	228 (57,0)	222 (55,4)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia $\pm$ SD [lata]	6 $\pm$ 5	7 $\pm$ 6
Poziom HbA1c, średnia $\pm$ SD [%]	7,7 $\pm$ 0,9	7,7 $\pm$ 0,9
FPG, średnia $\pm$ SD [mmol/L]	9,0 $\pm$ 2,1	9,1 $\pm$ 2,3
Fasting c-peptide średnia $\pm$ SD [%]	1,00 $\pm$ 0,43	0,95 $\pm$ 0,44
Stosowanie OAD w momencie rekrutacji do badania*, n (%)		

Metformina monoterapia <1500 mg/dzień	34 (8,4)	37 (9,1)
Metformina monoterapia ≥1500 mg/dzień	231 (56,9)	238 (58,3)
OAD + metformina <1500 mg/dzień	19 (4,7)	28 (6,9)
OAD + metformina ≥1500 mg/dzień	122 (30,0)	104 (25,5)
Brak OAD	0	1 (0,2)
Dawka metforminy, mediana [mg]		
W momencie włączenia do badania	1700	1700
W momencie randomizacji	2000	2000
Choroby związane z cukrzycą, n (%)		
Neuropatia	23 (5,8)	23 (5,7)
Retinopatia	22 (5,5)	24 (6,0)
Nefropatia	15 (3,8)	10 (2,5)
Mikroalbuminuria	42 (10,5)	39 (9,7)
Wcześniejsza historia CVD†, n (%)	72 (18,0)	78 (19,5)
Nadciśnienie, n (%)	282 (70,5)	282 (70,3)
Dyslipidemia, n (%)	245 (61,3)	239 (59,6)
Estymowany GFR‡, n (%)		
<30 mL/min/1,73m ²	1 (0,3)	1 (0,2)
≥40 i <60 mL/min/1,73m ²	18 (4,5)	23 (5,7)
≥60 i <90 mL/min/1,73m ²	198 (49,5)	181 (45,1)
≥90 mL/min/1,73m ²	183 (45,8)	196 (48,9)
*Liczba pacjentów na podstawie zestawu analizy bezpieczeństwa. †Nie obejmuje pacjentów z historią chorób sercowo-naczyniowych obejmującą wyłącznie nadciśnienie tętnicze. ‡Obliczenie GFR na podstawie wzoru Modification of Diet in Renal Disease; eGFR (mL/min/1,73 m²) = 186 × (stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dL])^{-1,154} × (wiek)^{-0,203} × (0,742 w przypadku kobiet) × (1,21 w przypadku osób rasy czarnej). Wykaz skrótów: BMI – wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>); CVD – choroba sercowo-naczyniowa; GFR – współczynnik filtracji kłębuszkowej kłębuszkowego (ang. <i>Glomerular Filtration Rate</i>); FPG – stężenie glukozy w osoczu na czczo (ang. <i>fasting plasma glucose</i>); HbA1c – hemoglobina glikowana; OAD – doustny lek przeciwcukrzycowy (ang. <i>Oral Antidiabetic Drug</i>); SD – odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i>).		
INTERWENCJA		
Interwencja: dapagliflozyna 2,5 → 5 → 10 mg/dzień + metformina. Komparator: pochodne sulfonilomocznika (glipizyd) 5 → 10 → 20 mg/dzień + metformina. Schemat leczenia: + Stabilizacja metforminy – 8 tygodni, dawka 1500–2500 mg/dzień. + Randomizacja – przydział do dapagliflozyny (2,5 mg) lub glipizydu (5 mg). + Dostosowywanie dawki (18 tygodni) – zwiększanie co 21 dni do maksymalnej tolerowanej dawki (dapagliflozyna: 10 mg, glipizyd: 20 mg). + Okres utrzymania (34 tygodnie) – stała dawka, możliwość redukcji w przypadku hipoglikemii.		
PUNKTY KOŃCOWE		
Pierwszorzędowy: + Zmiana poziomu HbA1c (%) od wartości wyjściowej do 52. tygodnia. Drugorzędowe: + Zmiana całkowitej masy ciała (Total Body Weight) od wartości wyjściowej do 52. tygodnia. + Odsetek pacjentów zgłaszający min. 1 epizod hipoglikemii (definiowany jako „mniejszy”, „większy” lub „inny”)* w trakcie 52 tygodni leczenia. + Odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie całkowitej masy ciała (TBW) o ≥5% w 52. tygodniu leczenia. Eksploacyjne: + Zmiana masy ciała od wartości wyjściowej do 52. tygodnia: u pacjentów z BMI ≥30 kg/m², u pacjentów z BMI ≥27 kg/m². + Zmiana obwodu talii. + Zmiana stężenia HbA1c u pacjentów z HbA1c ≥7% na początku badania. + Zmiana glikemii na czczo (FPG – ang. <i>fasting plasma glucose</i>). + Odsetek pacjentów z osiągniętym celem glikemicznym po 52 tygodniach: HbA1c <7%, HbA1c ≤6,5%.		

- + Zmiana wartości ciśnienia tętniczego (skurczowego i rozkurczowego) między początkiem a 52. tygodniem.
- + Zmiany w parametrach lipidowych (procentowa zmiana od wartości wyjściowej do 52. tygodnia): cholesterol całkowity, LDL, HDL, triglicerydy, wolne kwasy tłuszczowe.

Bezpieczeństwo:

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

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

Tabela 37. Charakterystyka badania Nauck 2011 – analiza 2-letniego przedłużenia badania na podstawie Nauck 2014

Nauck 2014 [11]	
Durability of glycaemic efficacy over 2 years with dapagliflozin versus glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin	
METODYKA	
Długoterminowa eksploracyjna analiza wyników z 2-letniego okresu przedłużenia randomizowanego, podwójnie zaślepionego, aktywnie kontrolowanego badania klinicznego Nauck 2011.	
Nr identyfikacyjny: NCT00660907.	
Cel badania: Ocena długoterminowej trwałości kontroli glikemii, bezpieczeństwa i tolerancji dapagliflozyny w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika (glipizydem) jako terapią uzupełniającą u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii przy stosowaniu metforminy.	
Opis metody randomizacji: Jak w analizie głównej (opis powyżej).	
Zaślepienie: Jak w analizie głównej (opis powyżej).	
Opis metody zaślepienia: Jak w analizie głównej (opis powyżej).	
Opis utraty chorych z badania: Jak w analizie głównej (opis powyżej). Dodatkowo do 104 tygodnia obserwacji 43,8% pacjentów z grupy dapagliflozyny i 50% pacjentów z grupy glipizydu przerwało udział w badaniu. Najczęstszym powodem przerwania udziału w badaniu w obu grupach był brak kontroli glikemii: dapagliflozyna: 55 pacjentów (13,5%), glipizyd: 74 pacjentów (18,1%).	
Jakość badania: Jak w analizie głównej (opis powyżej).	
Wyniki dla populacji: Full Analysis Set (FAS) obejmowała wszystkich pacjentów, którzy: zostali zrandomizowani, otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, mieli dane wyjściowe oraz ≥ 1 pomiar skuteczności po rozpoczęciu leczenia. Do analizy bezpieczeństwa wykorzystano zestaw Safety Analysis Set – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku. Dodatkowo do analizy trwałości efektów leczenia wykorzystano Completers Analysis Set – pacjenci z FAS, którzy ukończyli pełne 104 tygodnie leczenia.	
Klasyfikacja AOTMiT: Jak w analizie głównej (opis powyżej).	
Źródło finansowania: Jak w analizie głównej (opis powyżej).	
Liczba ośrodków: Jak w analizie głównej (opis powyżej).	
Okres obserwacji: 104 tygodnie.	
Analiza statystyczna: Dla zmiennych ciągłych (HbA1c, FPG, masa ciała, ciśnienie) analizowano za pomocą modelu mieszanego z powtarzanymi pomiarami (MMRM), a zmienne kategoryczne metodą Zhanga z korektą o wartości wyjściowe. Trwałość efektu glikemicznego (Coefficient of Failure) oceniano na podstawie nachylenia regresji zmian HbA1c/FPG między 18. a 104. tygodniem, z testem t-Studenta i korektą Cochran–Cox. Dane dot. bezpieczeństwa analizowano opisowo.	
Podejście do testowania hipotezy: Brak formalnych testów porównawczych między grupami.	
POPULACJA	
Kryteria włączenia: Jak w analizie głównej (opis powyżej).	
Kryteria wyłączenia: Jak w analizie głównej (opis powyżej).	
Charakterystyka populacji: Jak w analizie głównej (opis powyżej).	
INTERWENCJA	
Interwencja: Jak w analizie głównej (opis powyżej).	

Komparator: Jak w analizie głównej (opis powyżej). Schemat leczenia: + Stabilizacja metforminy – 8 tygodni, dawka 1500–2500 mg/dzień. + Randomizacja – przydział do dapagliflozyny (2,5 mg) lub glipizydu (5 mg). + Dostosowywanie dawki (18 tygodni) – zwiększanie co 21 dni do maksymalnej tolerowanej dawki (dapagliflozyna: 10 mg, glipizyd: 20 mg). + Okres utrzymania (34 tygodnie) – stała dawka, możliwość redukcji w przypadku hipoglikemii. + Okres przedłużenia badania (52 tygodnie) – możliwe jednorazowe dostosowanie dawki w razie hipoglikemii.
PUNKTY KOŃCOWE
Pierwszorzędowy: + Zmiana stężenia HbA_{1c} (w stosunku do wartości wyjściowej po 52 tygodniach leczenia). Drugorzędowe: + Zmiana masy ciała (w stosunku do wartości wyjściowej po 52 tygodniach leczenia). + Odsetek pacjentów osiągających ≥5% redukcji wagi (po 52 tygodniach leczenia). + Odsetek pacjentów z hipoglikemią (po 52 tygodniach leczenia). Eksplozacyjne: + Zmiana HbA_{1c} i glikemii na czczo (FPG) (w stosunku do wartości wyjściowej po 104 tygodniach leczenia). + Coefficient of Failure (CoF) dla HbA_{1c} i FPG (nachylenie regresji od 18 do 104 tygodnia). + Odsetek pacjentów wycofanych z badania z powodu braku kontroli glikemii. + Zmiana masy ciała i odsetek pacjentów z redukcją ≥5% (po 104 tygodniach leczenia). + Zmiana ciśnienia skurczowego (SBP) (po 104 tygodniach leczenia). + Wydalanie glukozy z moczem (dla dapagliflozyny). Bezpieczeństwo: + Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) i poważnych zdarzeń niepożądanych (SAEs). + Częstość występowania hipoglikemii. + Częstość występowania zdarzeń sugerujących infekcje dróg moczowych i narządów genitalnych.

Tabela 38. Charakterystyka badania Nauck 2011 – analiza 4-letniego przedłużenia badania na podstawie DelPrato 2015

Del Prato 2015 [12] Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data
METODYKA
Długoterminowa eksploracyjna analiza wyników z 4-letniego okresu przedłużenia badania randomizowanego, podwójnie zaślepionego, aktywnie kontrolowanego badania klinicznego Nauck 2011. Nr identyfikacyjny: NCT00660907. Cel badania: Ocena długoterminowej skuteczności i tolerancji dapagliflozyny w porównaniu z glipizydem jako leczenia uzupełniającego do metforminy u pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2. Opis metody randomizacji: Jak w analizie głównej (opis powyżej). Zaślepienie: Jak w analizie głównej (opis powyżej). Opis metody zaślepienia: Jak w analizie głównej (opis powyżej). Opis utraty chorych z badania: Jak w analizie głównej (opis powyżej). Dodatkowo do 208 tygodnia obserwacji 60,3% pacjentów z grupy dapagliflozyny i 65,4% pacjentów z grupy glipizydu przerwało udział w badaniu. Najczęstszym powodem przerwania udziału w badaniu w obu grupach było wystąpienie zdarzeń niepożądanych (zmniejszenie klirensu kreatyniny, niewydolność nerek). Jakość badania: Jak w analizie głównej (opis powyżej). Wyniki dla populacji: Full Analysis Set (FAS) obejmowała wszystkich pacjentów, którzy: zostali zrandomizowani, otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, mieli dane wyjściowe oraz ≥1 pomiar skuteczności po rozpoczęciu leczenia. Do analizy bezpieczeństwa wykorzystano zestaw Safety Analysis Set – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥1 dawkę leku. Dodatkowo do analizy trwałości efektów leczenia wykorzystano Completers Analysis Set – pacjenci z FAS, którzy ukończyli pełne 208 tygodnie leczenia. Klasyfikacja AOTMiT: Jak w analizie głównej (opis powyżej). Źródło finansowania: Jak w analizie głównej (opis powyżej). Liczba ośrodków: Jak w analizie głównej (opis powyżej). Okres obserwacji: 208 tygodni. Analiza statystyczna: Dla zmiennych ciągłych (HbA_{1c}, FPG, masa ciała, ciśnienie) analizowano za pomocą modelu mieszanego z powtarzanymi pomiarami (MMRM), a zmienne kategoryczne metodą Zhanga z korektą o wartości wyjściowe. Trwałość efektu

glikemicznego (Coefficient of Failure) oceniano na podstawie nachylenia regresji zmian HbA_{1c}/FPG między 18. a 208. tygodniem, z testem t-Studenta i korektą Cochran–Cox. Dane dot. bezpieczeństwa analizowano opisowo.

Podejście do testowania hipotezy: Brak formalnych testów porównawczych między grupami.

POPULACJA

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

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

Charakterystyka populacji:

Charakterystyka populacji została przedstawiona zarówno dla pełnej grupy analitycznej (Full Analysis Set), jak i dla pacjentów, którzy weszli do drugiego okresu przedłużenia badania (tygodnie 156–208).

Parametr	Pełny zestaw analityczny		Pacjenci przystępujący do drugiego przedłużenia badania (tygodnie 156–208)	
	DAPA + MET (n=400)	SU+ MET (n=401)	DAPA + MET (n=204)	SU+ MET (n=188)
Wiek, średnia (SD) [lata]	58,1 (9,4)	58,6 (9,8)	57,4 (8,9)	59,0 (8,2)
Mężczyźni, n (%)	221 (55,3)	220 (54,9)	116 (56,9)	122 (64,9)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia (SD) [lata]	6,1 (4,6)	6,6 (5,9)	5,4 (4,3)	6,8 (5,7)
HbA _{1c} , średnia (SD) [%]	7,69 (0,86)	7,74 (0,89)	7,48 (0,70)	7,51 (0,78)
<8,0%, n (%)	262 (65,6)	246 (61,3)	154 (75,5)	136 (72,3)
≥8,0% i <9,0%, n (%)	103 (25,8)	104 (25,9)	44 (21,6)	40 (21,3)
≥9,0%, n (%)	35 (8,8)	51 (12,7)	6 (2,9)	12 (6,4)
FPG, średnia (SD) [mg/dL]	162,2 (37,8)	163,9 (41,6)	156,0 (34,7)	156,2 (35,7)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	88,4 (16,3)	87,6 (17,0)	90,0 (16,1)	89,4 (17,9)
BMI, średnia (SD)	31,7 (5,1)	31,2 (5,1)	32,1 (4,9)	31,4 (5,3)
SBP, średnia (SD) [mmHg]	132,8 (14,9)	133,8 (14,7)	132,7 (14,1)	133,0 (13,9)
DBP, średnia (SD) [mmHg]	80,6 (8,4)	80,6 (8,4)	81,1 (8,4)	79,9 (8,7)
eGFR [ml/min/1,73m ²], średnia (SD)	89,5 (21,4)	90,4 (22,7)	92,6 (21,6)	88,8 (19,7)
<30, n (%)	1 (0,3)	1 (0,2)	0	0
≥30 i <60, n (%)	18 (4,5)	23 (5,7)	5 (2,5)	11 (5,9)
≥60 i <90	198 (49,5)	181 (45,1)	93 (45,6)	91 (48,4)
≥90	183 (45,8)	196 (48,9)	106 (52,0)	86 (45,7)

Wykaz skrótów: BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); DBP – rozkurczowe ciśnienie krwi; HbA_{1c} – hemoglobina glikowana; SBP – skurczowe ciśnienie krwi; SD – odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*)

INTERWENCJA

Interwencja: Jak w analizie głównej (opis powyżej).

Komparator: Jak w analizie głównej (opis powyżej).

Schemat leczenia:

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

PUNKTY KOŃCOWE

Pierwszorzędowe:

- + Zmiana stężenia HbA_{1c} (w stosunku do wartości wyjściowej do tygodni 52, 104 i 208).
- + Skuteczność glikemiczna – zmiana stężenia HbA_{1c} <7,0%.
- + Coefficient of Failure (CoF) dla HbA_{1c} (nachylenie regresji od 18 do 208 tygodnia).

Drugorzędowe:

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

Eksploracyjne:

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

Bezpieczeństwo:

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

11.6 Charakterystyka badań RCT oceniających DAPA, EMPA i KANA włączonych do badań wtórnych

11.6.1 Wiviott 2019

Tabela 39. Charakterystyka badania DECLARE-TIMI 58 [Wiviott 2019]

DECLARE-TIMI 58 – na podstawie publikacji Wiviott 2019 [27] Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes
METODYKA
Randomizowane, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie kliniczne kontrolowane placebo (faza 3). Nr identyfikacyjny: NCT01730534. Cel badania: Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego dapagliflozyny w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 zarówno z ustaloną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (ASCVD), jak i z wieloma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Opis metody randomizacji: Zastosowano randomizację w stosunku 1:1 do grupy dapagliflozyny 10 mg lub placebo, z użyciem centralnego, komputerowo generowanego systemu przydziału. Zaślepienie: Tak. Opis metody zaślepienia: Podwójne zaślepienie, które było utrzymane przez cały okres obserwacji. Opis utraty chorych z badania: Z 17 160 początkowo zrandomizowanych uczestników ostatecznie włączonych do analizy, 3 962 pacjentów przedwcześnie zakończyło udział w badaniu. Odsetek przerwania stosowania badanego leku (dapagliflozyny lub placebo) był zbliżony w obu grupach (21,1% w grupie z dapagliflozyną, 25,1% w grupie placebo). Wyniki dla populacji: ITT. Klasyfikacja AOTMiT: IIA. Źródło finansowania: AstraZeneca. Liczba ośrodków: 882 (33 kraje, w tym w Polsce). Okres obserwacji: mediana czasu obserwacji: 4,2 roku, zakres obserwacji: od 3,9 do 4,4 roku (rozstęp międzykwartyłowy), łączna liczba lat obserwacji: 69 547 pacjentolat. Analiza statystyczna: W badaniu zastosowano analizę przeżycia metodą Kaplana-Meiera oraz. Do oceny różnic między grupami użyto modelu regresji Coxa oraz testów non-inferiority i superiority z 95% przedziałami ufności. Podejście do testowania hipotezy: Hierarchiczne testowanie hipotez, w pierwszej kolejności non-inferiority dla MACE (H1), następnie superiority dla MACE i HHF lub zgonu z powodu CV (H2) i pozostałych drugorzędowych punktów końcowych (H3).
POPULACJA
Kryteria włączenia: + Cukrzyca typu 2. + Wiek ≥ 40 lat. + Poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c) co najmniej 6,5%, ale poniżej 12,0%. + Klirens kreatyniny wynoszący ≥ 60 ml/min. + Występowanie czynników ryzyka ASCVD (wiek ≥ 55 u mężczyzn lub ≥ 60 u kobiet oraz występowanie ≥ 1 czynnika ryzyka w tym: nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia lub palenie tytoniu) lub stwierdzona ASCVD (zdefiniowana jako klinicznie widoczna choroba niedokrwienne serca, niedokrwienne choroby naczyń mózgowych lub choroba tętnic obwodowych). Kryteria wyłączenia: + Stosowanie leków, tj. pioglitazon, rosiglitazon, SGLT-2 lub długotrwałe stosowanie doustnych sterydów. + Ostre zdarzenie sercowo-naczyniowe (np. ostry zespół wieńcowy (ACS), przemijający napad niedokrwienności (TIA), udar mózgu, dowolna rewaskularyzacja, niewyrównana niewydolność serca, przetrwała częstoskurcz komorowy < 8 tygodni przed randomizacją). + Skurczowe ciśnienie krwi > 180 lub rozkurczowe ciśnienie krwi > 100 mmHg w momencie randomizacji. + Historia raka pęcherza moczowego lub historia radioterapii dolnej części brzucha lub miednicy. + Historia innych nowotworów złośliwych w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem skutecznie wyleczonych nowotworów skóry innych niż czerniak). + Przewlekłe zapalenie pęcherza moczowego i/lub nawracające infekcje dróg moczowych (3 lub więcej w ciągu ostatniego roku). + Cukrzyca typu 1 lub historia kwasicy ketonowej. + Poziom HbA1c $\geq 12\%$ lub HbA1c $< 6,5\%$. + Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR) < 60 ml/min/1,73 m². + Ciężkie choroby wątroby. + Przeszczep narządu. + Cięża lub karmienie piersią.

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

Charakterystyka populacji:

Parametr	DAPA (+SoC) (n=8582)	PLC (+SoC) (n=8578)
Wiek	63,9±6,8	64,0±6,8
Płeć: kobiety, n (%)	3171 (36,9)	3251 (37,9)
Rasa†		
Kaukaska	6843 (79,7)	6810 (79,4)
Czarna	295 (3,4)	308 (3,6)
Azjatycka	1148 (13,4)	1155 (13,5)
Inna	296 (3,4)	305 (3,6)
Region, n. (%)		
Ameryka Północna	2737 (31,9)	2731 (31,8)
Europa	3806 (44,3)	3823 (44,6)
Ameryka Łacińska	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 m²]	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 przeciwkrwotoczne	5245 (61,1)	5242 (61,1)
ACE lub ARB	6977 (81,3)	6973 (81,3)
Beta-blokery	4498 (52,4)	4532 (52,8)
Statyny lub ezetymib	6432 (74,9)	6436 (75,0)
Diuretyki	3488 (40,6)	3479 (40,6)

Wartości typu „plus-minus” to średnie $\pm$ odchylenie standardowe (SD). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w cechach wyjściowych. Procenty mogą nie sumować się do 100 z powodu zaokrągleń. †Rasa została zgłoszona przez pacjenta. ‡Wskaźnik masy ciała (BMI) to masa ciała w kilogramach podzielona przez kwadrat wzrostu w metrach. Wykaz skrótów: ACE – enzym konwertujący angiotensynę (ang. <i>Angiotensin-Converting Enzyme</i>); ARB – antagonistę receptora angiotensyny II (ang. <i>Angiotensin Receptor Blocker</i>), BMI – wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>); DPP-4 – dipeptydylopeptydazę 4; GLP-1 – glukagonopodobny peptyd 1; IQR – rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>Interquartile Range</i>).
INTERWENCJA
Interwencja: Dapagliflozyna 10 mg + standardowa terapia przeciwcukrzycowa. Komparator: Placebo + standardowa terapia przeciwcukrzycowa. W ramach standardowej terapii przeciwcukrzycowej pacjenci w obu grupach mogli otrzymywać inne leki przeciwcukrzycowe zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego, z wyjątkiem: Wykluczone leki: + otwarte stosowanie innych inhibitorów SGLT-2, + pioglitazon, + rosiglitazon. Dozwolone leki: + Metformina: 81,8% w grupie dapagliflozyny i 82,2% w grupie placebo. + Pochodne sulfonilomocznika: 42,1% w grupie dapagliflozyny i 43,2% w grupie placebo. + Insulina: 41,6% w grupie dapagliflozyny i 40,2% w grupie placebo. + Inhibitory DPP-4: 16,5% w grupie dapagliflozyny i 17,1% w grupie placebo. + Agoniści receptora GLP-1: 4,6% w grupie dapagliflozyny i 4,1% w grupie placebo.
PUNKTY KOŃCOWE
Pierwszorzędowe: + MACE (zgon sercowo-naczyniowy, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny). + Złożony punkt końcowy: zgon sercowo-naczyniowy (CV) lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF). Drugorzędowe: + Złożony nerkowy punkt końcowy ($\geq 40\%$ spadek eGFR do <60 mL/min/1,73 m², ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych). + Zgon z jakiegokolwiek przyczyny. Bezpieczeństwo: + Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AEs), w tym poważnych zdarzeń niepożądanych (SAEs).

11.6.2 Zinman 2015

Tabela 40. Charakterystyka badania EMPA-REG OUTCOME [Zinman 2015]

EMPA-REG OUTCOME – na podstawie publikacji Zinman 2015 [28] Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes
METODYKA
Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie kliniczne. Nr identyfikacyjny: NCT01131676. Cel badania: 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. Opis metody randomizacji: Pacjentów po 2-tygodniowym okresie wstępnym z placebo losowo przydzielano w stosunku 1:1:1 do empagliflozyny 10 mg, empagliflozyny 25 mg lub placebo. Randomizacja była komputerowa, realizowana przez system IVRS/IWRS. Zaślepienie: Podwójne – pacjenci, badacze i personel badania byli zaślepieni. Opis metody zaślepienia: 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. Opis utraty chorych z badania: Zrandomizowano 7028 pacjentów, 7020 otrzymało co najmniej jedną dawkę badanego leku i zostali włączeni do analizy głównej (populacja ITT). Ogółem 97,0% pacjentów ukończyło badanie, przy czym 25,4% pacjentów przedwcześnie przerwało przyjmowanie leku badanego. Ostateczny status życiowy był dostępny dla 99,2% pacjentów. Wyniki dla populacji: ITT

Klasyfikacja AOTMiT: IIA.**Źródło finansowania:** Boehringer Ingelheim; Eli Lilly**Liczba ośrodków:** 590 ośrodków w 42 krajach.**Okres badania:** Rekrutacja od września 2010 r. do kwietnia 2013 r.**Czas obserwacji:** Mediana czasu leczenia 2,6 roku, a całkowitej obserwacji 3,1 roku**Analiza statystyczna:**

- + Model: 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.
- + Moc statystyczna: Badanie zostało zaprojektowane z mocą statystyczną 90% do wykazania nie gorszej skuteczności (non-inferiority) empagliflozyny wobec placebo w zakresie 3-punktowego MACE (zgon sercowo-naczyniowy, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, niezakończony zgonem udar mózgu). Margines nie gorszej skuteczności (non-inferiority margin) wynosił 1,3 dla górnego limitu 95% CI. Po osiągnięciu kryterium non-inferiority analizowano superiority (przewagę) w hierarchicznej analizie punktów końcowych.
- + Oprogramowanie: SAS 9.2
- + Dodatkowe analizy:
- + Przeprowadzono analizy w podgrupach (m.in. według wieku, płci, wyjściowego eGFR, BMI, ciśnienia tętniczego, HbA1c).
- + Dodatkowo wykonano analizy wrażliwości (sensitivity analyses) w celu potwierdzenia stabilności wyników.
- + Analizy przeprowadzono w populacji intention-to-treat (ITT), uwzględniając wszystkie losowo przydzielone osoby.
- + Przeprowadzono również analizę hierarchiczną drugorzędowych punktów końcowych (4-punktowy MACE, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, śmiertelność całkowita).

Podejście do testowania hipotezy: Non-inferiority i superiority.**POPULACJA****Kryteria włączenia:**

- + 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 $\geq$ 18 lat.
- + Wskaźnik masy ciała (BMI) $\leq$ 45 kg/m² w momencie wizyty 1.
- + Podpisana i datowana świadoma zgoda na udział w badaniu.
- + Wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe.

Kryteria wyłączenia:

- + 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.
- + Dyscrasja krwi lub inne zaburzenia powodujące hemolizę lub niestabilność erytrocytów (np. malaria, babeszjoza, niedokrwistość hemolityczna).
- + Wywiad choroby nowotworowej (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry) i/lub leczenie przeciwnowotworowe w ciągu ostatnich 5 lat.
- + Przeciwwskazania do terapii podstawowej zgodnie z lokalną charakterystyką produktu leczniczego.
- + Stosowanie leków przeciw otyłości (np. sibutramina, orlistat) w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu lub jakiegokolwiek inne leczenie (np. zabieg chirurgiczny, intensywna dieta itp.) prowadzące do niestabilnej masy ciała w momencie kwalifikacji.
- + 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.
- + Kobiety przed menopauzą (ostatnia miesiączka < 1 rok przed wyrażeniem zgody), które:

- + karmią piersią lub są w ciąży, lub
- + są w wieku rozrodczym i nie stosują akceptowalnej metody antykoncepcji, albo nie planują jej kontynuować przez cały okres trwania badania, oraz nie wyrażają zgody na okresowe testy ciążowe w trakcie udziału w badaniu.
- + Do akceptowalnych metod antykoncepcji zalicza się: podwiązanie jajowodów, plastry transdermalne, wkładki lub systemy wewnątrzmaciczne, doustne, implantowane lub iniecyjne środki antykoncepcyjne, abstynencję seksualną, metodę podwójnej bariery (np. prezerwatywa + środek plemnikobójczy) oraz współżycie z partnerem po wazektomii.
- + Nadużywanie alkoholu lub substancji psychoaktywnych w ciągu 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody, które mogłyby zakłócić udział w badaniu, lub jakiegokolwiek trwający stan prowadzący do obniżonej zgodności z procedurami badania lub przyjmowaniem leku.
- + Udział w innym badaniu klinicznym z zastosowaniem leku eksperymentalnego w ciągu 30 dni przed wyrażeniem zgody.
- + Jakiegokolwiek inny stan kliniczny, który mógłby zagrozić bezpieczeństwu pacjenta podczas udziału w badaniu.
- + Ostry zespół wieńcowy, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny (TIA) w ciągu 2 miesięcy przed wyrażeniem zgody.

Charakterystyka populacji:

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
INTERWENCJA		
Interwencja: Empagliflozyna w dawce 10 mg/dobę lub empagliflozyna 25 mg/dobę + standardowa terapia przeciwcukrzycowa. Komparator: Placebo + standardowa terapia przeciwcukrzycowa. W ramach standardowej terapii przeciwcukrzycowej pacjenci w obu grupach mogli otrzymywać inne leki przeciwcukrzycowe zgodnie z lokalnymi wytycznymi i praktyką kliniczną. Dozwolone leki: + Metformina: 74,3% w grupie placebo, 73,7% w grupie empagliflozyny 10 mg i 73,9% w grupie empagliflozyny 25 mg. + Insulina: odpowiednio 48,6%, 48,3% i 47,8%. + Pochodne sulfonilomocznika: odpowiednio 42,5%, 42,0% i 43,9%. + Inhibitory DPP-4: odpowiednio 11,4%, 12,0% i 10,5%. + Tiazolidynodiony: odpowiednio 4,3%, 4,1% i 4,4%. + Agoniści receptora GLP-1: odpowiednio 3,0%, 2,9% i 2,5%.		
PUNKTY KOŃCOWE		
Pierwszorzędowy: + Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawału mięśnia sercowego lub niezakończony zgonem udaru mózgu. Drugorzędowe: + Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawału mięśnia sercowego, niezakończony zgonem udaru 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 zawału mięśnia sercowego (z wyłączeniem „niemych” zawałów mięśnia sercowego). + Niezakończony zgonem zawału 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 udaru mózgu. + Niezakończony zgonem udaru 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).		

11.6.3 Neal 2017

Tabela 41. Charakterystyka badania CANVAS Program [Neal 2017]

CANVAS Program – na podstawie publikacji Neal 2017 [29] Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes
METODYKA
Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie kliniczne; zintegrowana analiza dwóch badań: CANVAS i CANVAS-R. Nr identyfikacyjny: NCT01032629 (CANVAS), NCT01989754 (CANVAS-R). Cel badania: Ocena wpływu canagliflozyny w porównaniu z placebo na zdarzenia sercowo-naczyniowe, nerkowe oraz bezpieczeństwo u pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Opis metody randomizacji: Wszyscy potencjalni uczestnicy przechodzili 2-tygodniowy, pojedynczo zaślepiony okres wstępny z placebo. Randomizację przeprowadzano centralnie z użyciem interaktywnego systemu internetowego oraz komputerowo

wygenerowanego schematu randomizacji z losowo permutowanymi blokami. W badaniu CANVAS pacjentów randomizowano w stosunku 1:1:1 do kanagliflozyny 300 mg, kanagliflozyny 100 mg lub placebo. W badaniu CANVAS-R pacjentów randomizowano w stosunku 1:1 do kanagliflozyny w dawce początkowej 100 mg/dobę, z możliwością zwiększenia dawki do 300 mg od 13. tygodnia, lub do placebo.

Zaślepienie: Podwójne.

Opis metody zaślepienia: Pacjenci oraz cały personel badania pozostawali nieświadomi przydziału do leczenia do czasu zakończenia badania. W grupie kontrolnej stosowano placebo dopasowane do kanagliflozyny. Najważniejsze zdarzenia sercowo-naczyniowe, zdarzenia nerkowe, zgony oraz wybrane zdarzenia dotyczące bezpieczeństwa były oceniane przez komitety orzecznicze.

Opis utraty chorych z badania: Łącznie zrandomizowano 10 142 pacjentów, w tym 4 330 w badaniu CANVAS oraz 5 812 w badaniu CANVAS-R. Badanie ukończyło 9 734 pacjentów, tj. 96,0% populacji. Status życiowy potwierdzono u 10 100 z 10 142 pacjentów, tj. u 99,6% uczestników. Przedwcześnie przerwało stosowanie przydzielonego leczenia 29,2% pacjentów w grupie kanagliflozyny oraz 29,9% pacjentów w grupie placebo.

Wyniki dla populacji: ITT.

Klasyfikacja AOTMiT: IIA.

Źródło finansowania: Janssen Research and Development.

Liczba ośrodków: 667 ośrodków w 30 krajach.

Okres badania: CANVAS rozpoczęło w grudniu 2009 r., natomiast CANVAS-R rozpoczęło w 2014 r.; wspólne zamknięcie i analiza badań nastąpiły po uzyskaniu wymaganej liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych, w lutym 2017 r.

Czas obserwacji: Średni czas obserwacji wynosił 188,2 tygodnia, a mediana 126,1 tygodnia. Czas obserwacji był dłuższy w CANVAS niż w CANVAS-R, odpowiednio 295,9 tygodnia vs 108,0 tygodni.

Analiza statystyczna: Główną analizę przeprowadzono w populacji ITT. Dla punktów końcowych typu czas-do-zdarzenia zastosowano modele regresji Coxa, ze stratyfikacją według badania oraz wywiadu choroby sercowo-naczyniowej. Wyniki przedstawiano jako HR z 95% CI, a częstość zdarzeń raportowano na 1000 pacjentolat obserwacji. Pierwszorzędowa hipoteza dotyczyła non-inferiority kanagliflozyny względem placebo dla 3-punktowego MACE, z marginesem 1,3 dla HR. Po spełnieniu kryterium non-inferiority testowano superiority.

Podejście do testowania hipotezy: Non-inferiority i superiority.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- + rozpoznanie cukrzycy typu 2;
- + HbA1c w zakresie $\geq 7,0\%$ do $\leq 10,5\%$ w badaniu przesiewowym;
- + brak aktualnego leczenia przeciwcukrzycowego lub stosowanie monoterapii albo terapii skojarzonej dowolną zatwierdzoną klasą leków przeciwcukrzycowych, w tym m.in. pochodną sulfonilomocznika, metforminą, agonistą PPAR γ , inhibitorem alfa-glukozydazy, analogiem GLP-1, inhibitorem DPP-4 lub insuliną;
- + wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe, definiowane jako:
 - wiek ≥ 30 lat oraz udokumentowana objawowa miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa, obejmująca m.in. udar, zawał mięśnia sercowego, hospitalizację z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, CABG, PCI, rewaskularyzację obwodową, istotną hemodynamicznie chorobę tętnic szyjnych lub obwodowych albo amputację wtórną do choroby naczyniowej; lub
 - wiek ≥ 50 lat oraz co najmniej dwa czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego: czas trwania cukrzycy typu 2 ≥ 10 lat, SBP > 140 mm Hg podczas stosowania co najmniej jednego leku hipotensyjnego, aktualne palenie tytoniu, mikro- lub makroalbuminuria albo HDL < 1 mmol/l (< 39 mg/dl);
- + u kobiet: stan pomenopauzalny, sterylizacja chirurgiczna, brak możliwości zajścia w ciążę, stosowanie skutecznej antykoncepcji lub brak aktywności heteroseksualnej;
- + u kobiet w wieku rozrodczym: ujemny test ciążowy β -hCG w moczu podczas screeningu i na początku badania;
- + gotowość i zdolność do przestrzegania zakazów oraz ograniczeń określonych w protokole;
- + podpisanie świadomej zgody na udział w badaniu.

Kryteria wyłączenia:

- + cukrzycowa kwasica ketonowa w wywiadzie, cukrzyca typu 1, przeszczep trzustki lub komórek beta albo cukrzyca wtórna do zapalenia trzustki lub pankreatektomii;
- + w badaniu CANVAS: brak stabilnego schematu leczenia przeciwcukrzycowego przez co najmniej 8 tygodni przed badaniem przesiewowym i w okresie screening/run-in u pacjentów otrzymujących leki przeciwcukrzycowe;
- + w badaniu CANVAS: stężenie glukozy na czczo w pomiarze z palca > 270 mg/dl (> 15 mmol/l) w dniu 1./baseline; u pacjentów leczonych pochodną sulfonilomocznika lub insuliną także glukoza na czczo < 110 mg/dl (< 6 mmol/l);
- + co najmniej jeden epizod ciężkiej hipoglikemii w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym, definiowany jako epizod wymagający pomocy innej osoby;
- + dziedziczne zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy lub pierwotna glukozuria nerkowa;
- + trwające, niewystarczająco kontrolowane zaburzenia czynności tarczycy;
- + pacjenci stosujący leczenie substytucyjne hormonami tarczycy musieli przyjmować stabilną dawkę przez co najmniej 6 tygodni przed dniem 1.;
- + choroba nerek wymagająca leczenia immunosupresyjnego albo wywiad dializoterapii lub przeszczepienia nerki;

- + zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, zabieg rewaskularyzacyjny lub incydent naczyniowo-mózgowy w ciągu 3 miesięcy przed screeniowaniem, planowana rewaskularyzacja albo niewydolność serca klasy IV według NYHA;
- + nieprawidłowości w 12-odprowadzeniowym EKG wymagające pilnej diagnostyki lub interwencji, np. nowa istotna klinicznie arytmia lub zaburzenie przewodzenia;
- + dodatni wywiad w kierunku antygenu HBs lub przeciwciał anti-HCV, z wyjątkiem przypadków z udokumentowanymi stabilnymi/prawidłowymi wartościami AST i ALT, albo inna klinicznie aktywna choroba wątroby;
- + jakiegokolwiek przebiegu lub planowanego zabiegu bariatrycznego;
- + eGFR <30 ml/min/1,73 m² w badaniu przesiewowym; w CANVAS u pacjentów stosujących metforminę dodatkowo określono ograniczenia dotyczące stężenia kreatyniny oraz przeciwwskazań do metforminy zgodnie z lokalną charakterystyką produktu;
- + aktywność ALT >2 × górna granica normy lub bilirubina całkowita >1,5 × górna granica normy w badaniu przesiewowym, chyba że uznano je za zgodne z chorobą Gilberta;
- + nowotwór złośliwy w ciągu 5 lat przed screeniowaniem, z wyjątkiem raka kolczystokomórkowego lub podstawniokomórkowego skóry, raka szyjki macicy in situ albo nowotworu uznanego za wyleczony z minimalnym ryzykiem nawrotu;
- + dodatni wywiad w kierunku HIV;
- + aktualne istotne klinicznie zaburzenie hematologiczne, np. objawowa niedokrwistość, choroba proliferacyjna szpiku kostnego lub małopłytkowość;
- + przewidywana długość życia <1 roku lub inny stan, który według badacza mógłby sprawić, że udział w badaniu nie byłby w najlepszym interesie pacjenta albo mógłby ograniczyć, uniemożliwić lub zaburzyć ocenę bezpieczeństwa lub skuteczności;
- + duży zabieg chirurgiczny wymagający znieczulenia ogólnego w ciągu 3 miesięcy przed screeniowaniem albo planowany zabieg chirurgiczny w okresie udziału w badaniu, z wyjątkiem drobnych zabiegów ambulatoryjnych w znieczuleniu miejscowym;
- + jakiegokolwiek stanu, który według badacza mógłby narazić dobrostan pacjenta lub uniemożliwić spełnienie wymagań badania;
- + w CANVAS-R: wcześniejszy lub aktualny udział w innym badaniu z kanagliflozyną;
- + aktualne stosowanie innego inhibitora SGLT2; w CANVAS-R: aktualne lub wcześniejsze stosowanie inhibitora SGLT2;
- + znana alergia, nadwrażliwość lub nietolerancja kanagliflozyny lub jej substancji pomocniczych;
- + aktualne stosowanie kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych albo prawdopodobna konieczność leczenia kortykosteroidami przez ponad 2 tygodnie lub lekami immunosupresyjnymi; dopuszczano stosowanie kortykosteroidów wziewnych, donosowych, dostawowych, miejscowych lub w dawkach substytucyjnych;
- + przyjęcie aktywnego leku badanego, w tym szczepionki, lub użycie eksperymentalnego wyrobu medycznego w ciągu 3 miesięcy przed dniem 1./baseline albo otrzymanie co najmniej jednej dawki kanagliflozyny w poprzednim badaniu;
- + nadużywanie alkoholu lub substancji psychoaktywnych w ciągu 3 lat przed screeniowaniem;
- + ciąża, karmienie piersią albo planowanie ciąży lub karmienia piersią w trakcie badania;
- + pracownicy badacza lub ośrodka badawczego bezpośrednio zaangażowani w badanie albo członkowie ich rodzin.

Charakterystyka populacji:

Charakterystyka	Kanagliflozyna (N = 5 795)	Placebo (N = 4 347)	łącznie (N = 10 142)
Wiek, lata, średnia ± SD	63,2 ± 8,3	63,4 ± 8,2	63,3 ± 8,3
Kobiety, n (%)	2 036 (35,1)	1 597 (36,7)	3 633 (35,8)
Rasa, n (%)			
Biała	4 508 (77,8)	3 436 (79,0)	7 944 (78,3)
Azjatycka	777 (13,4)	507 (11,7)	1 284 (12,7)
Czarna	176 (3,0)	160 (3,7)	336 (3,3)
Inna	334 (5,8)	244 (5,6)	578 (5,7)
Aktualne palenie tytoniu, n (%)	1 020 (17,6)	786 (18,1)	1 806 (17,8)
Nadciśnienie tętnicze w wywiadzie, n (%)	5 188 (89,5)	3 937 (90,6)	9 125 (90,0)
Niewydolność serca w wywiadzie, n (%)	803 (13,9)	658 (15,1)	1 461 (14,4)
Czas trwania cukrzycy, lata, średnia ± SD	13,5 ± 7,7	13,7 ± 7,8	13,5 ± 7,8
Choroba mikroangiopatyczna w wywiadzie, n (%)			
Retinopatia	1 203 (20,8)	926 (21,3)	2 129 (21,0)
Nefropatia	994 (17,2)	780 (17,9)	1 774 (17,5)
Neuropatia	1 787 (30,8)	1 323 (30,4)	3 110 (30,7)
Miażdżycowa choroba naczyniowa w wywiadzie, n (%)			
Choroba wieńcowa	3 234 (55,8)	2 487 (57,2)	5 721 (56,4)
Choroba naczyń mózgowych	1 113 (19,2)	845 (19,4)	1 958 (19,3)
Choroba tętnic obwodowych	1 176 (20,3)	937 (21,6)	2 113 (20,8)
Jakiegokolwiek miażdżycowa choroba naczyniowa	4 127 (71,2)	3 197 (73,5)	7 324 (72,2)
Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie, n (%)	3 756 (64,8)	2 900 (66,7)	6 656 (65,6)
Amputacja w wywiadzie, n (%)	136 (2,3)	102 (2,3)	238 (2,3)

BMI, kg/m ² , średnia ± SD	31,9 ± 5,9	32,0 ± 6,0	32,0 ± 5,9
Skurczowe ciśnienie tętnicze, mm Hg, średnia ± SD	136,4 ± 15,8	136,9 ± 15,8	136,6 ± 15,8
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze, mm Hg, średnia ± SD	77,6 ± 9,6	77,8 ± 9,7	77,7 ± 9,7
HbA1c, %, średnia ± SD	8,2 ± 0,9	8,2 ± 0,9	8,2 ± 0,9
Cholesterol, mmol/l, średnia ± SD			
Całkowity	4,4 ± 1,1	4,4 ± 1,2	4,4 ± 1,2
HDL	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,3
LDL	2,3 ± 0,9	2,3 ± 0,9	2,3 ± 0,9
Stosunek LDL/HDL	2,0 ± 0,9	2,0 ± 0,9	2,0 ± 0,9
Triglicerydy, mmol/l, średnia ± SD	2,0 ± 1,3	2,0 ± 1,5	2,0 ± 1,4
eGFR, ml/min/1,73 m ² , średnia ± SD	76,7 ± 20,3	76,2 ± 20,8	76,5 ± 20,5
Mediana UACR, mg/g, mediana (IQR)	12,4 (6,71–40,9)	12,1 (6,57–43,9)	12,3 (6,65–42,1)
Normoalbuminuria, n/N (%)	4 012/5 740 (69,9)	2 995/4 293 (69,8)	7 007/10 033 (69,8)
Mikroalbuminuria, n/N (%)	1 322/5 740 (23,0)	944/4 293 (22,0)	2 266/10 033 (22,6)
Makroalbuminuria, n/N (%)	406/5 740 (7,1)	354/4 293 (8,2)	760/10 033 (7,6)
INTERWENCJA			
Interwencja: W badaniu CANVAS stosowano kanagliflozynę w dawce 100 mg lub 300 mg raz na dobę. W badaniu CANVAS-R stosowano kanagliflozynę w dawce początkowej 100 mg raz na dobę, z możliwością zwiększenia dawki do 300 mg od 13. tygodnia. Komparator: Placebo. W ramach standardowej terapii przeciwcukrzycowej pacjenci w obu grupach mogli otrzymywać inne leki przeciwcukrzycowe. Dozwolone leki: + Metformina: 76,7% w grupie kanagliflozyny i 77,7% w grupie placebo. + Insulina: 49,9% w grupie kanagliflozyny i 50,7% w grupie placebo. + Pochodne sulfonilomocznika: 43,6% w grupie kanagliflozyny i 42,2% w grupie placebo. + Inhibitory DPP-4: 12,0% w grupie kanagliflozyny i 13,0% w grupie placebo. + Agoniści receptora GLP-1: 3,8% w grupie kanagliflozyny i 4,3% w grupie placebo.			
PUNKTY KOŃCOWE			
Pierwszorzędowy: + Złożony punkt końcowy obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawału mięśnia sercowego lub niezakończony zgonem udaru mózgu, tj. 3-punktowy MACE. Drugorzędowe: + Zgon z dowolnej przyczyny. + Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. + Progresja albuminurii. + Złożony punkt końcowy obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizację z powodu niewydolności serca. Eksploacyjne: + Niezakończony zgonem zawału mięśnia sercowego, niezakończony zgonem udaru mózgu, hospitalizacja z powodu niewydolności serca oraz hospitalizacja z dowolnej przyczyny. + Regresja albuminurii oraz złożony punkt nerkowy obejmujący utrwalone zmniejszenie eGFR o 40%, konieczność leczenia nerkozastępczego lub zgon z przyczyn nerkowych. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa: + Zdarzenia niepożądane. + Ciężkie zdarzenia niepożądane. + Zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia. + Zdarzenia szczególnego zainteresowania, w tym amputacje, złamania, zakażenia układu moczowo-płciowego, hipoglikemia, hiperkaliemia, ostre uszkodzenie nerek, zapalenie trzustki, nowotwory, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa i cukrzycowa kwasica ketonowa.			

11.6.4 Perkovic 2019

Tabela 42. Charakterystyka badania CREDENCE [Perkovic 2019]

CREDENCE – na podstawie publikacji Perkovic 2019 [30]
Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy
METODYKA
Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wielośrodkowe badanie kliniczne fazy III.
HTA FORMEDIS Sp. z o.o.

Nr identyfikacyjny: NCT02065791.

Cel badania: Ocena wpływu kanagliflozyny w dawce 100 mg raz na dobę w porównaniu z placebo, stosowanych jako leczenie dodane do standardowej terapii, na ryzyko wystąpienia zdarzeń nerkowych i sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 i albuminuryczną przewlekłą chorobą nerek.

Opis metody randomizacji: Po 2-tygodniowym, pojedynczo zaślepionym okresie wstępnym z placebo pacjentów randomizowano w stosunku 1:1 do kanagliflozyny 100 mg raz na dobę lub dopasowanego placebo. Randomizacja była prowadzona metodą losowo permutowanych bloków, ze stratyfikacją według kategorii eGFR podczas screeningu: 30–<45, 45–<60 oraz 60–<90 ml/min/1,73 m². Do randomizacji kwalifikowano pacjentów, którzy przyjęli ≥80% kapsułek placebo w okresie run-in.

Zaślepienie: Podwójne.

Opis metody zaślepienia: Pacjenci byli przydzielani w sposób podwójnie zaślepiony do kanagliflozyny lub dopasowanego placebo. Niezależne komitety orzecnicze, których członkowie nie znali przydziału do grup leczenia, oceniały zdarzenia nerkowe, sercowo-naczyniowe oraz wybrane zdarzenia dotyczące bezpieczeństwa, w tym złamania, zapalenie trzustki, kwasicę ketonową i raka nerki.

Opis utraty chorych z badania: Łącznie zrandomizowano 4 401 pacjentów. Badanie zakończono przedwcześnie po zaplanowanej analizie okresowej, na podstawie rekomendacji niezależnego komitetu monitorującego dane i bezpieczeństwo. W momencie zakończenia badania mediana obserwacji wynosiła 2,62 roku. Terapię przerwało przedwcześnie 1 201 pacjentów, tj. 27,3% całej populacji. W grupie kanagliflozyny leczenie przerwało 543/2 200 pacjentów (24,7%), a w grupie placebo 658/2 197 pacjentów (29,9%). Łącznie 4 361 pacjentów (99,1%) żyło i miało dostępne dane z obserwacji końcowej albo zmarło przed wizytą końcową. Status życiowy ustalono u 4 395 pacjentów (99,9%).

Wyniki dla populacji: ITT.

Klasyfikacja AOTMiT: IIA.

Źródło finansowania: Janssen Research and Development.

Liczba ośrodków: 690 ośrodków w 34 krajach.

Okres badania: Rekrutację prowadzono od marca 2014 r. do maja 2017 r. Liczba zdarzeń wymagana do analizy okresowej została osiągnięta w lipcu 2018 r.; badanie zakończono przedwcześnie po rekomendacji komitetu monitorującego dane.

Czas obserwacji: Mediana czasu obserwacji wyniosła 2,62 roku; zakres: 0,02–4,53 roku.

Analiza statystyczna: Badanie miało charakter zdarzeniowy. Zaplanowano włączenie co najmniej 4 200 pacjentów i uzyskanie 844 zdarzeń, co miało zapewnić 90% mocy statystycznej do wykazania 20% redukcji ryzyka pierwszorzędnego punktu końcowego w grupie kanagliflozyny względem placebo, przy poziomie alfa 0,045 po korekcie na jedną analizę okresową. Pierwszorzędowy i drugorzędowe punkty końcowe analizowano w populacji ITT z zastosowaniem stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa, ze stratyfikacją według kategorii eGFR podczas screeningu. Wyniki przedstawiano jako HR z 95% CI. Drugorzędowe punkty końcowe testowano sekwencyjnie, w hierarchicznie określonej kolejności. Analizy zmian parametrów pośrednich w czasie wykonywano z użyciem modeli mieszanych dla powtarzanych pomiarów.

Podejście do testowania hipotezy: Superiority, z hierarchicznym testowaniem drugorzędowych punktów końcowych.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- + Mężczyźni lub kobiety w wieku ≥30 lat z rozpoznaniem cukrzycy typu 2;
- + HbA1c ≥6,5% do ≤12,0% (w Niemczech ≥6,5% do ≤10,5%);
- + eGFR ≥30 do <90 ml/min/1,73 m² według CKD-EPI;
- + UACR >300 do ≤5 000 mg/g;
- + stabilna, maksymalna tolerowana dawka inhibitora ACE lub ARB przez co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją;
- + spełnienie wymogów dotyczących antykoncepcji u kobiet;
- + podpisanie świadomej zgody;
- + ≥80% zgodność z przyjmowaniem placebo w okresie run-in.

Kryteria wyłączenia:

- + Cukrzyca typu 1 lub cukrzycowa kwasica ketonowa w wywiadzie;
- + dziedziczne zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy lub pierwotna glukozuria nerkowa;
- + podejrzenie lub kliniczne cechy nieneuropatycznej choroby nerek;
- + choroba nerek wymagająca leczenia immunosupresyjnego, dializoterapia przewlekła lub przeszczep nerki w wywiadzie;
- + niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (SBP ≥180 mm Hg i/lub DBP ≥100 mm Hg);
- + potas >5,5 mmol/l podczas screeningu;
- + zawał serca, niestabilna dławica piersiowa, rewaskularyzacja lub udar w ciągu 12 tygodni przed randomizacją albo planowana rewaskularyzacja;
- + niewydolność serca klasy IV wg NYHA;
- + nieprawidłowości EKG wymagające pilnej diagnostyki lub interwencji;
- + istotna choroba wątroby;
- + ALT >2 × ULN lub bilirubina całkowita >1,5 × ULN, z wyjątkiem choroby Gilberta;
- + nowotwór złośliwy w ciągu 5 lat przed screeningu z określonymi wyjątkami;
- + dodatni wywiad HIV;

- + duży zabieg chirurgiczny w ciągu 12 tygodni przed randomizacją lub brak pełnej rekonwalescencji po zabiegu;
- + stan mogący zaburzać udział w badaniu lub ocenę wyników;
- + amputacja atraumatyczna w ciągu 12 miesięcy przed screeniowaniem albo aktywne owrzodzenie skóry, zapalenie kości i szpiku, zgorzel lub krytyczne niedokrwienie kończyny dolnej w ciągu 6 miesięcy przed screeniowaniem;
- + jednoczesne stosowanie ACEi i ARB;
- + stosowanie antagonisty receptora mineralokortykoidowego lub bezpośredniego inhibitora reniny;
- + stosowanie inhibitora SGLT2 w ciągu 12 tygodni przed randomizacją;
- + wcześniejszy lub aktualny udział w badaniu z kanagliflozyną;
- + nadwrażliwość na kanagliflozynę;
- + stosowanie aktywnego leku badanego lub wyrobu medycznego w ciągu 12 tygodni przed baseline;
- + ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży/karmienia;
- + pracownicy ośrodka lub badacza bezpośrednio zaangażowani w badanie oraz członkowie ich rodzin.

Charakterystyka populacji:

Charakterystyka	Kanagliflozyna (N = 2 202)	Placebo (N = 2 199)	Łącznie (N = 4 401)
Wiek, lata, średnia $\pm$ SD	62,9 $\pm$ 9,2	63,2 $\pm$ 9,2	63,0 $\pm$ 9,2
Kobiety, n (%)	762 (34,6)	732 (33,3)	1 494 (33,9)
Rasa biała, n (%)	1 487 (67,5)	1 444 (65,7)	2 931 (66,6)
Rasa czarna / Afroamerykanie, n (%)	112 (5,1)	112 (5,1)	224 (5,1)
Rasa azjatycka, n (%)	425 (19,3)	452 (20,6)	877 (19,9)
Inna rasa, n (%)	178 (8,1)	191 (8,7)	369 (8,4)
Aktualne palenie tytoniu, n (%)	341 (15,5)	298 (13,6)	639 (14,5)
Nadciśnienie tętnicze w wywiadzie, n (%)	2 131 (96,8)	2 129 (96,8)	4 260 (96,8)
Niewydolność serca w wywiadzie, n (%)	329 (14,9)	323 (14,7)	652 (14,8)
Czas trwania cukrzycy, lata, średnia $\pm$ SD	15,5 $\pm$ 8,7	16,0 $\pm$ 8,6	15,8 $\pm$ 8,6
Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie, n (%)	1 113 (50,5)	1 107 (50,3)	2 220 (50,4)
Amputacja w wywiadzie, n (%)	119 (5,4)	115 (5,2)	234 (5,3)
BMI, kg/m ² , średnia $\pm$ SD	31,4 $\pm$ 6,2	31,3 $\pm$ 6,2	31,3 $\pm$ 6,2
Skurczowe ciśnienie tętnicze, mm Hg, średnia $\pm$ SD	139,8 $\pm$ 15,6	140,2 $\pm$ 15,6	140,0 $\pm$ 15,6
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze, mm Hg, średnia $\pm$ SD	78,2 $\pm$ 9,4	78,4 $\pm$ 9,4	78,3 $\pm$ 9,4
HbA1c, %, średnia $\pm$ SD	8,3 $\pm$ 1,3	8,3 $\pm$ 1,3	8,3 $\pm$ 1,3
eGFR, ml/min/1,73 m ² , średnia $\pm$ SD	56,3 $\pm$ 18,2	56,0 $\pm$ 18,3	56,2 $\pm$ 18,2
UACR, mg/g, mediana (IQR)	923 (459–1 794)	931 (473–1 868)	927 (463–1 833)
Retinopatia, n (%)	935 (42,5)	947 (43,1)	1 882 (42,8)
Nefropatia, n (%)	2 202 (100)	2 199 (100)	4 401 (100)
Neuropatia, n (%)	1 077 (48,9)	1 070 (48,7)	2 147 (48,8)
Choroba wieńcowa, n (%)	653 (29,7)	660 (30,0)	1 313 (29,8)
Choroba naczyń mózgowych, n (%)	342 (15,5)	358 (16,3)	700 (15,9)
Choroba tętnic obwodowych, n (%)	531 (24,1)	515 (23,4)	1 046 (23,8)
eGFR $\geq$ 60 do <90 ml/min/1,73 m ² , n (%)	788 (35,8)	770 (35,0)	1 558 (35,4)
eGFR $\geq$ 45 do <60 ml/min/1,73 m ² , n (%)	630 (28,6)	636 (28,9)	1 266 (28,8)
eGFR $\geq$ 30 do <45 ml/min/1,73 m ² , n (%)	594 (27,0)	597 (27,1)	1 191 (27,1)
Makroalbuminuria nienercycowa, n (%)	1 702 (77,3)	1 669 (75,9)	3 371 (76,6)
Makroalbuminuria w zakresie nercycowym, n (%)	233 (10,6)	270 (12,3)	503 (11,4)

INTERWENCJA

Interwencja: Kanagliflozyna 100 mg doustnie raz na dobę, stosowana jako leczenie dodane do standardowej terapii.

Komparator: Placebo + standardowa terapia przeciwcukrzycowa.

W ramach standardowej terapii przeciwcukrzycowej pacjenci w obu grupach mogli otrzymywać inne leki przeciwcukrzycowe zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego.

Dozwolone leki:

- + Insulina: 66,0% w grupie kanagliflozyny i 65,1% w grupie placebo.
- + Biguanidy, głównie metformina: 58,0% w grupie kanagliflozyny i 57,7% w grupie placebo.
- + Pochodne sulfonilomocznika: 27,8% w grupie kanagliflozyny i 29,9% w grupie placebo.
- + Inhibitory DPP-4: 17,2% w grupie kanagliflozyny i 17,0% w grupie placebo.
- + Agoniści receptora GLP-1: 4,0% w grupie kanagliflozyny i 4,3% w grupie placebo.
- + Inhibitory alfa-glukozydazy: 3,0% w grupie kanagliflozyny i 3,3% w grupie placebo.
- + Tiazolidynodiony: 3,2% w grupie kanagliflozyny i 3,0% w grupie placebo.

PUNKTY KOŃCOWE

Pierwszorzędowy:

- + Złożony punkt końcowy obejmujący schyłkową niewydolność nerek, podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy albo zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych. Schyłkową niewydolność nerek definiowano jako dializoterapię przez co najmniej 30 dni, przeszczep nerki lub utrwalone eGFR <15 ml/min/1,73 m² przez co najmniej 30 dni.

Drugorzędowe:

- + Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca.
- + Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar.
- + Hospitalizacja z powodu niewydolności serca.
- + Schyłkowa niewydolność nerek, podwojenie stężenia kreatyniny lub zgon z przyczyn nerkowych.
- + Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.
- + Zgon z dowolnej przyczyny.
- + Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar albo hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub niestabilnej dławicy piersiowej.

Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:

- + Zdarzenia niepożądane.
- + Ciężkie zdarzenia niepożądane.
- + Zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia.
- + Zdarzenia szczególnego zainteresowania, w tym amputacje, złamania, cukrzycowa kwasica ketonowa, ostre uszkodzenie nerek/nefrotoksyczność, żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje nadwrażliwości, hepatotoksyczność, nowotwory, rak nerki i ciąża.

11.7 Powody odrzucenia publikacji na etapie analizy pełnych tekstów

11.7.1 Przegląd w populacji obecnie objętej refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny – data 20.04.2026r.

Tabela 43. Publikacje wyłączone z opisu na podstawie analizy pełnych tekstów z przeglądu w populacji obecnie objętej refundacją przez dapagliflozynę (data: 20.04.2026 r.)

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
1.	Avgerinos I. Comparative effects of medications for type 2 diabetes on blood pressure: A systematic review and network metaanalysis of 192 trials Diabetologia 2020 63 S402-S403	abstrakt konferencyjny
2.	Bilal A. Effects of newer antidiabetic agents on cardiovascular outcomes in older adults: systematic review and meta-analysis Postgrad. Med. 2023 135 7-8	abstrakt konferencyjny
3.	C.X. Li. Safety of sodium-glucose transporter 2 (SGLT-2) inhibitors in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of cohort studies Front. Pharmacol. 2023 14	brak porównania dapa vs inne flozyny
4.	Chen JY. Impact of SGLT2 inhibitors on patient outcomes: a network meta-analysis. Cardiovascular diabetology 2023.1 22 290	do metaanalizy włączano również badania, w ramach których włączano pacjentów bez postawionej diagnozy cukrzycy typu 2 (DAPA-HF, EMPEROR-reduced/preserved, DELIVER)
5.	Chen L. Comparative safety of different recommended doses of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. Frontiers in endocrinology 2023 14 1256548	do metaanalizy włączano również badania, w ramach których stosowano dapagliflozynę w monoterapii - interwencja nieodpowiadająca wnioskowanej
6.	Chen MB. Effect of sodium-dependent glucose transporter inhibitors on glycated hemoglobin A1c after 24 weeks in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Medicine 2021.1 100 e24101	brak porównania dapa vs inne flozyny
7.	CX Li. Comparative safety of different sodium-glucose transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Frontiers in endocrinology 2023 14 1238399	do metaanalizy włączano również badania, w ramach których stosowano dapagliflozynę w monoterapii - interwencja nieodpowiadająca wnioskowanej
8.	Davies G.M. Systematic Literature Review and Network Meta-analysis (NMA) of SGLT2i as Monotherapy for Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Diabetes 2018 67	abstrakt konferencyjny
9.	Ghosal S. Exploring the comparative cardiovascular death benefits of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a frequentist and Bayesian network meta-analysis-based scoring. Frontiers in endocrinology 2023 14 1168755	do metaanalizy włączano również badania, w ramach których włączano pacjentów bez postawionej diagnozy cukrzycy typu 2 (DAPA-HF, EMPEROR-reduced/preserved, DELIVER)
10.	Guo M. SGLT2 Inhibitors and Stroke Risk in Patients with Type 2 Diabetes-A Systematic Review and Meta-analysis Diabetes 2018 67	brak porównania dapa vs inne flozyny
11.	Helu N.K. A Comparison of Efficacy among Syrian diabetic patients treated with Empagliflozin versus Dapagliflozin, a Randomized, Triple-blind, Two-period crossover study Res. J. Pharm. Technol. 2023 16 4642-4648	populacja pacjentów pochodząca z Bliskiego Wschodu
12.	Hussain M. Comparison Of Efficacy And Safety Profile Of Empagliflozin Versus Dapagliflozin As Add On Therapy In Type 2 Diabetic Patients. Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC 2021.1 33 593-597	populacja pacjentów pochodząca z Pakistanu
13.	J.H.Y. Wu. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis Lancet Diabetes Endocrinol. 2016 4 411-419	do metaanalizy włączano również badania, w ramach których stosowano dapagliflozynę w monoterapii - interwencja nieodpowiadająca wnioskowanej

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
14.	Johnston R. Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. Health technology assessment (Winchester, England) 2017.1 21 1-218	pacjenci z przeciwwskazaniami do met, poddani monoterapii SGLT2
15.	Kanters S. Comparative efficacy of once-weekly semaglutide versus SGLT-2 inhibitors in patients inadequately controlled with one to two oral antidiabetic drugs: a systematic literature review and network meta-analysis. BMJ open 2019.7 9 e023458	do metaanalizy włączano również badania, w ramach których nie stosowano dapagliflozyny dodanej do metforminy (Strojek 2011)
16.	Kongmalai T. Comparative cardiovascular benefits of individual SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes and heart failure: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Frontiers in endocrinology 2023 14 1216160	do metaanalizy włączano również badania, w ramach których włączano pacjentów bez postawionej diagnozy cukrzycy typu 2 (DAPA-HF, EMPEROR-reduced/preserved, DELIVER)
17.	Li D. Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes, obesity & metabolism 2017.3 19 348-355	do metaanalizy włączano również badania, w ramach których stosowano dapagliflozynę w monoterapii - interwencja nieodpowiadająca wnioskowanej
18.	Lorenzi M. Liraglutide Versus SGLT-2 Inhibitors in People with Type 2 Diabetes: A Network Meta-Analysis Diabetes Ther. 2017 8 85-99	do metaanalizy włączano badania, w ramach których kanagliflozynę oraz empagliflozynę stosowano w skojarzeniu z nierefundowaną terapią - pioglitazonem
19.	Mahesh Babu C. Head to head comparison of efficacy between dapagliflozin and canagliflozin in long standing type 2 diabetes Diabetologia 2018 61 S313	abstrakt konferencyjny
20.	Martínez-Vizcaíno V. Safety and efficacy of sglt2 inhibitors: A multiple-treatment meta-analysis of clinical decision indicators J. Clin. Med. 2021 10	do metaanalizy włączano również badania, w ramach których stosowano dapagliflozynę w monoterapii - interwencja nieodpowiadająca wnioskowanej
21.	McNeill A.M. SGLT2i Dual Therapy with Metformin (Met) for Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM)-Systematic Literature Review and Network Meta-analysis (NMA) Diabetes 2018 67	abstrakt konferencyjny
22.	McNeill A.M. Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Patients with Inadequate A1C Control on Metformin (MET) + DPP-4i-A Network Meta-analysis (NMA) of the Efficacy and Safety of SGLT2i, GLP-1 Analogs, and Insulin Diabetes 2018 67	abstrakt konferencyjny
23.	Monami M. Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. Acta diabetologica 2017.1 54 19-36	do metaanalizy włączano również badania, w ramach których stosowano dapagliflozynę w monoterapii - interwencja nieodpowiadająca wnioskowanej
24.	Odutayo A. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, All-Cause Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Adults with Type 2 Diabetes: A Bayesian Meta-Analysis and Meta-Regression. Journal of the American Heart Association 2021.9 10 e019918	do metaanalizy włączano również badania, w ramach których włączano pacjentów bez postawionej diagnozy cukrzycy typu 2 (DAPA-HF, EMPEROR-reduced/preserved, DELIVER)
25.	P.-C. Tsai. Neutral effects of SGLT2 inhibitors in acute coronary syndromes, peripheral arterial occlusive disease, or ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials Cardiovasc. Diabetol. 2023 22	brak porównania dapa vs inne flozyny
26.	Patoulas D. Risk of death with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors across the hallmark cardiovascular and renal outcome trials: An updated meta-analysis Eur. Heart J. 2021 42 2951	abstrakt konferencyjny
27.	Pinto L.C. Efficacy of SGLT2 inhibitors in glycemic control, weight loss and blood pressure reduction: A systematic review and meta-Analysis Diabetol. Metab. Syndr. 2015 7 28	abstrakt konferencyjny
28.	Qiu M. Comparative Efficacy of Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonists and Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular	do metaanalizy włączano również badania, w ramach których stosowano dapagliflozynę w monoterapii - interwencja nieodpowiadająca wnioskowanej

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
	Events in Type 2 Diabetes: A Network Meta-analysis J. Cardiovasc. Pharmacol. 2021 77 34-37	
29.	Samad M.A. Comparative cardiovascular efficacy of empagliflozin and dapagliflozin in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis Circulation 2024 150	abstrakt konferencyjny
30.	Sharma V.S. Effect of Finerenone versus SGLT2 inhibitors on Cardiovascular and Renal Outcomes in T2DM and CKD: A Systematic Review and Network Meta-analysis Int. J. Diabetes Dev. Countries 2025 45 S101	abstrakt konferencyjny
31.	Shyangdan DS. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. BMJ open 2016.2 6 e009417	do metaanalizy włączano również badania, w ramach których stosowano dapagliflozynę w monoterapii - interwencja nieodpowiadająca wnioskowanej
32.	Storgaard H. Benefits and Harms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. PloS one 2016 11 e0166125	brak porównania dapa vs inne flozyny
33.	Täger T. Comparative efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) for cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials Heart Fail. Rev. 2021 26 1421-1435	do metaanalizy włączano również badania, w ramach których stosowano dapagliflozynę w monoterapii - interwencja nieodpowiadająca wnioskowanej
34.	Taieb V. A network meta-analysis (NMA) to assess the longer-term relative efficacy of canagliflozin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin Value Health 2015 18 A598	abstrakt konferencyjny
35.	Taieb V. Network meta-analysis (NMA) to assess relative efficacy measured as percentage of patients treated to HbA1c target with canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) inadequately controlled on metformin and sulphonylurea (MET+SU) Value Health 2015 18 A598	abstrakt konferencyjny
36.	Taieb V. Network meta-analysis (NMA) to assess relative efficacy measured as percentage of patients treated to HbA1c target with canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) inadequately controlled on metformin and sulphonylurea (MET+SU) 2015 18 A598	abstrakt konferencyjny
37.	Ul Abideen Asad Z. The Efficacy of Sodium Glucose Co-transporter 2 Inhibitors in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials Circulation 2020 142	abstrakt konferencyjny
38.	Wang LG. A network meta-analysis for efficacy and safety of seven regimens in the treatment of type II diabetes. Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie 2017.8 92 707-719	do metaanalizy włączano badania, w ramach których stosowano dapagliflozynę lub metforminę w ramach pierwszej linii leczenia (Henry 2012)
39.	Willis M. Conducting and interpreting results of network meta-analyses in type 2 diabetes mellitus: A review of network meta-analyses that include sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. Diabetes research and clinical practice 2019.2 148 222-233	przegląd i ocena odnalezionych meta-analiz dla terapii stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 - brak wykonanej syntezy ilościowej
40.	Zaccardi F. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. Diabetes, obesity & metabolism 2016.8 18 783-94	do metaanalizy włączano również badania, w ramach których stosowano dapagliflozynę w monoterapii - interwencja nieodpowiadająca wnioskowanej

11.7.2 Przegląd w populacji obecnie nieobjętej refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny – data 03.10.2025 r.

Tabela 44. Publikacje wyłączone z opisu na podstawie analizy pełnych tekstów z przeglądu w populacji obecnie nieobjętej refundacją przez dapagliflozynę (data: 03.10.2025 r.)

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

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
	58 Study. <i>Diabetes Care</i> . 2020;43(2):468-475. doi:10.2337/dc19-1476	
13.	Huang CY, Lee JK. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and major adverse limb events: A trial-level meta-analysis including 51 713 individuals. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2020;22(12):2348-2355. doi:10.1111/dom.14159	Efekt klasy SGLT2i, brak osobnych wyników dla substancji leczniczej dapagliflozyna
14.	Furtado RHM, Raz I, Goodrich EL, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Type 2 Diabetes According to Baseline Blood Pressure: Observations From DECLARE-TIMI 58 Trial. <i>Circulation</i> . 2022;145(21):1581-1591. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058103	Zbadanie skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w zależności od wyjściowego ciśnienia skurczowego krwi (SBP).
15.	Pollack R, Raz I, Wiviott SD, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin by Baseline Insulin Regimen and Dose: Post Hoc Analyses From DECLARE-TIMI 58. <i>Diabetes Care</i> . 2023;46(1):156-164. doi:10.2337/dc22-1318	Korzyści sercowo-nerkowe wynikające z dodania inhibitora SGLT2 u pacjentów leczonych insuliną
16.	Cahn A, Raz I, Leiter LA, et al. Cardiovascular, Renal, and Metabolic Outcomes of Dapagliflozin Versus Placebo in a Primary Cardiovascular Prevention Cohort: Analyses From DECLARE-TIMI 58. <i>Diabetes Care</i> . 2021;44(5):1159-1167. doi:10.2337/dc20-2492	Celem badania było porównanie wyników u pacjentów z MR i ASCVD
17.	Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Circulation</i> . 2019;139(22):2528-2536. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130	Wpływ wyjściowej frakcji wyrzutowej lewej komory (EF) na korzyści kliniczne ze stosowania inhibitorów SGLT2 pozostaje nieznany.
18.	Mosenzon O, Raz I, Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and Prevention of Kidney Disease Among Patients With Type 2 Diabetes: Post Hoc Analyses From the DECLARE-TIMI 58 Trial. <i>Diabetes Care</i> . 2022;45(10):2350-2359. doi:10.2337/dc22-0382	Analiza post hoc oceniająca wpływ dapagliflozyny na pogorszenie funkcji nerek koncentrując się na populacjach o niskim ryzyku nerkowym
19.	Castellana M, Procino F, Sardone R, Trimboli P, Giannelli G. Generalizability of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors cardiovascular outcome trials to the type 2 diabetes population: a systematic review and meta-analysis. <i>Cardiovasc Diabetol</i> . 2020;19(1):87. Published 2020 Jun 13. doi:10.1186/s12933-020-01067-8	Ocena i porównanie częstości kwalifikacji do badań CVOT
20.	Bonaca MP, Wiviott SD, Zelniker TA, et al. Dapagliflozin and Cardiac, Kidney, and Limb Outcomes in Patients With and Without Peripheral Artery Disease in DECLARE-TIMI 58. <i>Circulation</i> . 2020;142(8):734-747. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044775	Ocena skuteczności dapagliflozyny u pacjentów z PAD i bez PAD
21.	Zelniker TA, Morrow DA, Mosenzon O, et al. Relationship between baseline cardiac biomarkers and cardiovascular death or hospitalization for heart failure with and without sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy in DECLARE-TIMI 58. <i>Eur J Heart Fail</i> . 2021;23(6):1026-1036. doi:10.1002/ehf.2073	Analiza biomarkerów (NT-proBNP i hsTnT)
22.	Oyama K, Raz I, Cahn A, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Background Use of Cardiovascular Medications in Patients With Type 2 Diabetes: A Prespecified Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Cardiol</i> . 2022;7(9):914-923. doi:10.1001/jamacardio.2022.2006	Zależność między skutecznością i bezpieczeństwem dapagliflozyny a równoczesnym stosowaniem leków kardiologicznych
23.	Bajaj HS, Raz I, Mosenzon O, et al. Cardiovascular and renal benefits of dapagliflozin in patients with short and long-standing type 2 diabetes: Analysis from the DECLARE-TIMI 58 trial. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2020;22(7):1122-1131. doi:10.1111/dom.1401	Celem badania była ocena skuteczności dapagliflozyny w zależności od trwania cukrzycy
24.	Reifsnider OS, Kansal AR, Gandhi PK, et al. Cost-effectiveness of empagliflozin versus canagliflozin, dapagliflozin, or	Analiza ekonomiczna

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
	standard of care in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. <i>BMJ Open Diabetes Res Care</i> . 2021;9(1):e001313. doi:10.1136/bmjdr-2020-001313	
25.	Saad M, Mahmoud AN, Elgendy IV, et al. Cardiovascular outcomes with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type II diabetes mellitus: A meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. <i>Int J Cardiol</i> . 2017;228:352-358. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.181	Ocena różnych dawek dapagliflozyny
26.	Zhai M, Du X, Liu C, Xu H. The Effects of Dapagliflozin in Patients With Heart Failure Complicated With Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Randomized Trials. <i>Front Clin Diabetes Healthc</i> . 2021;2:703937. Published 2021 Jun 30. doi:10.3389/fcdhc.2021.703937	Heterogeniczna populacja - z i bez cukrzycy
27.	Zou CY, Liu XK, Sang YQ, Wang B, Liang J. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes: A meta-analysis. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2019;98(49):e18245. doi:10.1097/MD.00000000000018245	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLT2
28.	Wang F, Li C, Cui L, Gu S, Zhao J, Wang H. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and cerebrovascular diseases: a meta-analysis of controlled clinical trials. <i>Front Endocrinol (Lausanne)</i> . 2024;15:1436217. Published 2024 Aug 23. doi:10.3389/fendo.2024.1436217	Heterogeniczna populacja - z i bez cukrzycy
29.	Usman MS, Siddiqi TJ, Memon MM, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. <i>Eur J Prev Cardiol</i> . 2018;25(5):495-502. doi:10.1177/2047487318755531	Ocena różnych dawek dapagliflozyny
30.	Chen C, Peng H, Li M, Lu X, Huang M, Zeng Y, Dong G. Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure Benefit More From Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Front Endocrinol (Lausanne)</i> . 2021;12:664533. doi:10.3389/fendo.2021.664533.	Brak wyszczególnionych wyników dla dapa - oceniano efekt klasy SGLT2
31.	Tang H, Fang Z, Wang T, Cui W, Zhai S, Song Y. Meta-Analysis of Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes and All-Cause Mortality Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Am J Cardiol</i> . 2016;118(11):1774-1780. doi:10.1016/j.amjcard.2016.08.061	Ocena różnych dawek dapagliflozyny
32.	Martínez-Vizcaíno V, Díez-Fernández A, Álvarez-Bueno C, Martínez-Alfonso J, Cavero-Redondo I. Safety and Efficacy of SGLT2 Inhibitors: A Multiple-Treatment Meta-Analysis of Clinical Decision Indicators. <i>J Clin Med</i> . 2021;10(12):2713. doi:10.3390/jcm10122713	Włączono jedno badanie dostarczające wyników dla dapagliflozyny
33.	Su AY, Csere MM, Shan R, Pasupuleti V, Valenzuela GV, Hernandez AV. Comparative efficacy and safety of SGLT2 inhibitor class members in patients with heart failure and type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Diabetes Res Clin Pract</i> . 2025;224:112219. doi:10.1016/j.diabres.2025.112219	Heterogeniczna populacja - z i bez cukrzycy
34.	Odutayo A, da Costa BR, Pereira TV, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, All-Cause Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Adults with Type 2 Diabetes: A Bayesian Meta-Analysis and Meta-Regression. <i>J Am Heart Assoc</i> . 2021;10(18):e019918. doi:10.1161/JAHA.120.019918	Heterogeniczna populacja - z i bez cukrzycy
35.	Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled	Ocena różnych dawek dapagliflozyny

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
	trials. <i>Acta Diabetol.</i> 2017;54(1):19-36. doi:10.1007/s00592-016-0892-7	
36.	Asad ZUA, Jafry A, Akhtar K, Wang A, Khan MS, Khan SU, et al. The Efficacy of Sodium Glucose Co-transporter 2 Inhibitors in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Circulation.</i> 2020;142(Suppl 3):14106. DOI:10.1161/circ.142.suppl_3.14106.	Abstrakt konferencyjny
37.	Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2019;7(11):845-854. doi:10.1016/S2213-8587(19)30256-6	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLTi2
38.	Li CX, Liu TT, Zhang Q, Xie Q, Geng XH, Man CX, Li JY, Mao XY, Qiao Y, Liu H. Safety of sodium-glucose transporter 2 (SGLT-2) inhibitors in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of cohort studies. <i>Front Pharmacol.</i> 2023;14:1275060. doi:10.3389/fphar.2023.1275060.	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLTi2
39.	Qiu M, Ding LL, Zhang M, Zhou HR. Safety of four SGLT2 inhibitors in three chronic diseases: A meta-analysis of large randomized trials of SGLT2 inhibitors. <i>Diab Vasc Dis Res.</i> 2021;18(2):14791641211011016. doi:10.1177/14791641211011016	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLTi2
40.	Zhang HD, Ding L, Mi LJ, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the prevention of atrial fibrillation: a systemic review and meta-analysis. <i>Eur J Prev Cardiol.</i> 2024;31(7):770-779. doi:10.1093/eurjpc/zwad356	Populacja mieszana, brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny
41.	Usman, M.S Effect of SGLT2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes Across Various Patient Populations. <i>J. Am. Coll. Cardiol.</i> 2023; 81 (25)	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLTi2
42.	Gao H, Wei Q, Zou A, et al. Evaluation of three mechanisms of action (SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and sulfonyleureas) in treating type 2 diabetes with heart failure: a systematic review and network meta-analysis of RCTs. <i>Front Endocrinol (Lausanne).</i> 2025;16:1562815.. doi:10.3389/fendo.2025.1562815	Brak twardych punktów końcowych dotyczących korzyści sercowo-naczyniowych i nerkowych
43.	Elhadi, A., Dapagliflozin effectiveness on type 2 DM and complication with CAD: A Systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes Res. Clin. Pract.</i> 2024; 209 (0)	Abstrakt konferencyjny
44.	Ma W, Wang K, Sun L, Su F. Efficacy of Dapagliflozin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus Complicated by Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis. <i>Br J Hosp Med (Lond).</i> 2025;86(2):1-15. doi:10.12968/hmed.2024.0336	Brak twardych punktów końcowych dotyczących korzyści sercowo-naczyniowych i nerkowych
45.	Kosiborod M, Gause-Nilsson I, Xu J, Sonesson C, Johnsson E. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and concomitant heart failure. <i>J Diabetes Complications.</i> 2017;31(7):1215-1221. doi:10.1016/j.jdiacomp.2017.02.001	Brak pełnego tekstu
46.	Leiter LA, Cefalu WT, de Bruin TW, Gause-Nilsson I, Sugg J, Parikh SJ. Dapagliflozin added to usual care in individuals with type 2 diabetes mellitus and preexisting cardiovascular disease: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension. <i>J Am Geriatr Soc.</i> 2014;62(7):1252-1262.	Brak pełnego tekstu
47.	Weber MA, Mansfield TA, Alessi F, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A. Effects of dapagliflozin on blood pressure in hypertensive diabetic patients on renin-angiotensin system blockade. <i>Blood Press.</i> 2016;25(2):93-103. doi:10.3109/08037051.2015.1116258	Brak twardych punktów końcowych dotyczących korzyści sercowo-naczyniowych i nerkowych

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

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
	blind randomized clinical trial. <i>Nephrology dialysis transplantation</i> . 2020; 35 (0)	
62.	Doan, L. SGLT2i - A POTENTIAL ANTIHYPERTENSIVE AGENT IN HYPERTENSION PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS. <i>J. Hypertens</i> 2022; 40 (0)	Abstrakt konferencyjny
63.	Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. <i>Ann Intern Med</i> . 2013;159(4):262-274. doi:10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007	Ocena różnych dawek dapagliflozyny
64.	Panda SS, Mohanty N, Sahu L, et al. Evaluation of cardiovascular and renal outcomes of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus with chronic kidney disease. <i>J Cardiovasc Dis Res</i> . 2023;14(12):3454. doi:10.48047/jcdr./3454	Zbyt mała populacja (n=60)
65.	Zhou L, Geng X, Hu Q, Gu J, Chen Y. Effects of dapagliflozin on cardiac function and short-term prognosis of patients with both acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus. <i>Minerva Cardiol Angiol</i> . 2024;72(3):292-298. doi:10.23736/S2724-5683.23.06478-5.	Cukrzyca typu 2 nie stanowiła kryterium włączenia
66.	Niu, J, Clinical effect of using a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in type 2 diabetes mellitus. <i>Int. J. Clin. Exp. Med</i> . 2020; 13 (12)	Komparator niezgodny z przyjętym w PICOS (insulina)
67.	Yu, P.-L., Dapagliflozin in heart failure and type 2 diabetes: Efficacy, cardiac and renal effects, safety. <i>World J. Diabetes</i> 2024; 15 (17)	Badanie ma charakter pre-post, czyli porównuje parametry kliniczne przed i po leczeniu dapagliflozyną, dodatkowo w grupie k.ontrolnej znaczna część pacjentów przyjmowała substancję czynną niebędącą komparatorem (akarboza)
68.	Zelniker TA, Raz I, Mosenzon O, et al. Effect of Dapagliflozin on Cardiovascular Outcomes According to Baseline Kidney Function and Albuminuria Status in Patients With Type 2 Diabetes: A Prespecified Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Cardiol</i> . 2021;6(7):801-810. doi:10.1001/jamacardio.2021.0660	Ocena dapagliflozyny w zależności od wyjściowej funkcji nerek (eGFR) i poziomu albuminurii (UACR)
69.	Marilly E, et al. SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials balancing their risks and benefits. <i>Diabetologia</i> . 2022;65(12):2000-2010.	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLT2
70.	Kalluri SR, Bhutta TH, Hannood H, et al. Do SGLT2 Inhibitors Improve Cardio-Renal Outcomes in Patients With Type II Diabetes Mellitus: A Systematic Review. <i>Cureus</i> . 2021;13(9):e17668. Published 2021 Sep 2. doi:10.7759/cureus.17668	Niekompletne raportowanie punktów końcowych
71.	Waseem R, Moaaz Bin Sultan SM, Hussain MS, Shah HH, Haque MA. Cardiovascular outcomes and safety assessment of SGLT2i on heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. <i>Ann Med Surg (Lond)</i> . 2025;87(3):1561-1568. Published 2025 Jan 21. doi:10.1097/MS9.0000000000002903	Nieodpowiedni komparator - inne SGLT2
72.	Rozado J, García Iglesias D, Soroa M, Junco-Vicente A, Barja N, Adebá A, Vigil-Escalera M, Álvarez R, Torres Saura F, Capín E, et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors at Discharge from Cardiology Hospitalization Department: Decoding a New Clinical Scenario. <i>J Clin Med</i> . 2020;9(8):2600. doi:10.3390/jcm9082600.	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLT2
73.	Bhattarai M, Salih M, Regmi M, et al. Association of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors with cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and other risk factors for cardiovascular disease: a	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLT2

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
	meta-analysis. <i>JAMA Netw Open</i> . 2022;5(1):e2142078. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.4207	
74.	Ebrahimi P, Soleimani H, Mahalleh M, et al. Cardiovascular outcomes of SGLT-2 inhibitors' subtypes in type 2 diabetes; an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>J Diabetes Metab Disord</i> . 2025;24(1):47. Published 2025 Jan 13. doi:10.1007/s40200-024-01545-w	Populacja o wysokiej heterogeniczności (z i bez cukrzycy)
75.	Charalampidis, K., Meta-analysis of SGLT inhibitors on cardiovascular death or heart failure hospitalisation based on presence of type 2 diabetes, heart failure, or chronic kidney disease. <i>Diabetologia</i> 2021; 64 (0)	Brak pełnego tekstu
76.	Wu JHY, Foote C, Blomster J, Toyama T, Perkovic V, Sundström J, Neal B. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> . 2016;4(5):411-419. doi:10.1016/S2213-8587(16)00052-8.	Ocena różnych dawek dapagliflozyny
77.	Giugliano D, Longo M, Caruso P, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: An updated meta-analysis. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2021;23(7):1672-1676. doi:10.1111/dom.14374	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLT2
78.	Barkas, F., Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Protection Against stroke in Patients with type 2 Diabetes and Impaired Renal Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>J. Stroke Cerebrovasc. Dis</i> 2021; 30 (25)	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLT2
79.	Täger T, Atar D, Agewall S, Katus H A, Grundtvig M, Cleland J G F, Clark A L, Fröhlich H, Frankenstein L. Comparative efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) for cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. <i>Heart Fail Rev</i> . 2021;26(6):1421-1435. doi:10.1007/s10741-020-09954-8	Ocena różnych dawek dapagliflozyny
80.	Dutta D, Nagendra L, Kamrul-Hasan A, Mahajan K. Efficacy and Safety of Early Initiation of Sodium-Glucose Co-transporter-2 Inhibitors Following Acute Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>touchREV Endocrinol</i> . 2025;21(1):14-23. doi:10.17925/EE.2025.21.1.1	Cukrzyca typu 2 nie była kryterium włączenia
81.	Shin H, Schneeweiss S, Glynn RJ, Paterno E. Cardiovascular Outcomes in Patients Initiating First-Line Treatment of Type 2 Diabetes With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Metformin: A Cohort Study. <i>Ann Intern Med</i> . 2022;175(7):927-937. doi:10.7326/M21-4012.	Nieodpowiedni komparator
82.	Nasr, Z. Impact of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. <i>Euro. J. Hosp. Pharm</i> 2016; 23 (0)	Brak pełnego tekstu
83.	Guo M, Ding J, Li J, et al. SGLT2 inhibitors and risk of stroke in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2018;20(8):1977-1982. doi:10.1111/dom.13295	Ocena różnych dawek dapagliflozyny
84.	Tornyos D, Meuer M, Lukács R, et al. Cardiovascular outcomes in patients treated with sodium-glucose transport protein 2 inhibitors, a network meta-analysis of randomized trials. <i>Front Cardiovasc Med</i> . 2022;9:1041200. Published 2022 Dec 5. doi:10.3389/fcvm.2022.1041200	Heterogeniczna populacja - z i bez cukrzycy

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
85.	Kongmalai T, Hadnorntun P, Leelahavarong P, et al. Comparative cardiovascular benefits of individual SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes and heart failure: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Front Endocrinol (Lausanne)</i> . 2023;14:1216160. Published 2023 Dec 20. doi:10.3389/fendo.2023.1216160	Heterogeniczna populacja - z i bez cukrzycy
86.	Li X, Wu H, Peng H, Jiang H. Comparison the effects of finerenone and SGLT2i on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis. <i>Front Endocrinol (Lausanne)</i> . 2022;13:1078686. Published 2022 Dec 15. doi:10.3389/fendo.2022.1078686	Włączono jedno badanie dostarczające wyników dla dapagliflozyny
87.	Chen J, Chang J, Shi Q, Li X, Wang L, Zhao H. Cardiovascular protective effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on patients with acute coronary syndrome and type 2 diabetes mellitus: a retrospective study. <i>BMC Cardiovasc Disord</i> . 2023;23:495. doi:10.1186/s12872-023-03542-y.	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLT2
88.	Abdelhady HA, Oumar Abakar A, Gangavarapu RR, et al. Impact of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Heart Failure in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. <i>Cureus</i> . 2024;16(9):e68560. Published 2024 Sep 3. doi:10.7759/cureus.68560	Niekompletne raportowanie punktów końcowych
89.	Chang T-Y, Lu C-T, Huang H-L, Chou R-H, Chang C-C, Liu C-T, et al. Association of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor use with cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and stabilized acute myocardial infarction: a propensity score-matching study. <i>Front Cardiovasc Med</i> . 2022;9:882181. doi:10.3389/fcvm.2022.882181	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLT2
90.	Al-Tarawneh LM, Al-Adwan AJ, Al-Shaikhly FA, Almomani MM, Oduibat RT. Dapagliflozin in Heart Failure and Acute Myocardial Infarction: A Systematic Review of the Association in Diabetic Patients. <i>Cureus</i> . 2024;16(8):e65914. Published 2024 Aug 1. doi:10.7759/cureus.65914	Niekompletne raportowanie punktów końcowych
91.	Lee H-F, Chan Y-H, Hsu T-J, Chuang C, Li P R, Yeh Y-H, Su H C, Hsiao F C, See L C. Clinical outcomes in type 2 diabetes patients after acute myocardial infarction: a comparison of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors vs non-users. <i>Clin Pharmacol Ther</i> . 2024;116(2):426-434. doi:10.1002/cpt.3304	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLT2
92.	Jang J, Jang S-W, Ihm S-H, et al. Clinical outcomes with the use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with atrial fibrillation and type 2 diabetes mellitus: a multi-centre, real-world cohort study. <i>Eur J Prev Cardiol</i> . 2024;31(3):320-329. doi:10.1093/eurjpc/zwad322	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLT2
93.	Jeon JY, Ha KH, Kim DJ. Cardiovascular Safety of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors as Add-on to Metformin Monotherapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Diabetes Metab J</i> . 2020;45(4):505-514. doi:10.4093/dmj.2020.005	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLT2
94.	Real J, Vlachos B, Ortega E, et al. Cardiovascular and mortality benefits of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: CVD-Real Catalonia. <i>Cardiovasc Diabetol</i> . 2021;20(1):139. Published 2021 Jul 9. doi:10.1186/s12933-021-01323-5	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLT2
95.	Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, et al. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. <i>J Am Coll</i>	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLT2

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
	<i>Cardiol.</i> 2018;71(23):2628-2639. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.009	
96.	Kosiborod M, Birkeland KI, Cavender MA, et al. Rates of myocardial infarction and stroke in patients initiating treatment with SGLT2-inhibitors versus other glucose-lowering agents in real-world clinical practice: Results from the CVD-REAL study. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2018;20(8):1983-1987. doi:10.1111/dom.13299	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLT2
97.	Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). <i>Circulation.</i> 2017;136(3):249-259. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLT2
98.	Lam, C.S.P., INITIATION OF SODIUM GLUCOSE COTRANSPORTER-2 INHIBITORS VERSUS OTHER GLUCOSE LOWERING DRUGS AND RISK OF HOSPITALIZATION FOR HEART FAILURE AND DEATH IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES WITH REDUCED AND PRESERVED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION. <i>J. Am. Coll. Cardiol.</i> 2019; 73 (9)	Abstrakt konferencyjny
99.	Birkeland, K.I., SGLT2i is associated with lower risk of mortality and heart failure compared with other glucose-lowering drugs: A three-country analysis. <i>Diabetes</i> 2017; 16 (0)	Brak pełnego tekstu
100.	Cavender, M.A., SGLT-2 Inhibitors and Cardiovascular Risk: An Analysis of CVD-REAL. <i>J. Am. Coll. Cardiol.</i> 2018; 71 (22)	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLT2
101.	Mao L, Cai D, Chi B, et al. Dapagliflozin reduces risk of heart-failure rehospitalization in diabetic acute myocardial-infarction patients: a propensity score-matched analysis. <i>Eur J Clin Pharmacol.</i> 2023;79:915-926. doi:10.1007/s00228-023-03495-3	Populacja azjatycka, brak populacji kaukaskiej
102.	Toulis, K.A., Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and death from any cause in a real world setting. <i>Diabet. Med.</i> 2017;34 (0)	Brak pełnego tekstu
103.	Toulis KA, Willis BH, Marshall T, Kumarendran B, Gokhale K, Ghosh S, Thomas GN, Cheng KK. All-Cause Mortality in Patients With Diabetes Under Treatment With Dapagliflozin: A Population-Based, Open-Cohort Study in The Health Improvement Network Database. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2017;102(5):1719-1725. doi:10.1210/jc.2016-3446.	Populacja mieszana, w większości z niskim ryzykiem sercowo naczyniowym,
104.	Fernandes GC, Fernandes A, Cardoso R, et al. Association of SGLT2 inhibitors with arrhythmias and sudden cardiac death in patients with type 2 diabetes or heart failure: A meta-analysis of 34 randomized controlled trials. <i>Heart Rhythm.</i> 2021;18(7):1098-1105. doi:10.1016/j.hrthm.2021.03.028	Brak wyszczególnionych wyników dla dapagliflozyny - oceniano efekt klasy SGLT2
105.	Yankah RK, Anku EK, Eligar V. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Cardiovascular Protection Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. <i>J Diabetes Res.</i> 2024 May 11;2024:9985836. doi: 10.1155/2024/9985836. PMID: 38766320; PMCID: PMC11102109.	Niekompletne raportowanie punktów końcowych
106.	Sinha T, Gul U, Babar NN, Israr F, Butt AA, Chaudhari SS, Maqbool H, Amin A. The Comparison of the Effectiveness of Dapagliflozin and Empagliflozin in the Prevention of Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Network Meta-Analysis. <i>Cureus.</i> 2024 Sep	Ocena różnych dawek dapagliflozyny

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
	19;16(9):e69711. doi: 10.7759/cureus.69711. PMID: 39429324; PMCID: PMC11490073.	

11.7.3 Przegląd w populacji obecnie nieobjętej refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny – data 09.07.2026 r.

Tabela 45. Publikacje wyłączone z opisu na podstawie analizy pełnych tekstów z aktualizacji przeglądu w populacji obecnie nieobjętej refundacją przez dapagliflozynę (data: 09.07.2026 r.)

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
1.	Al Lawati S. Renoprotective effects of dapagliflozin in diabetic patients with chronic kidney disease: A retrospective observational study. British journal of clinical pharmacology 2026.6 92 1902-1910	W grupie kontrolnej pochodne sulfynomocznika stosowało jedynie 23% pacjentów
2.	Chen XR. Evaluation of the therapeutic effect of new hypoglycemic drugs on patients with heart failure with reduced ejection fraction and type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. Frontiers in cardiovascular medicine 2026 13 1799254	Brak porównania z dobranym komparatorem - pochodne sulfynomocznika
3.	Joher I. Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors and Risk of Heart Failure Hospitalization in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Cureus 2025.11 17 e96456	Brak porównania z dobranym komparatorem - pochodne sulfynomocznika
4.	Lin R. 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, obesity & metabolism 2026.1 28 518-528	Brak porównania z dobranym komparatorem - pochodne sulfynomocznika
5.	Pallarés-Carratalá V. Improvement of Cardiometabolic Control with Dapagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes in Primary Care: The AGORA-AP Study Medicina 2025 61	Brak informacji o składzie SoC
6.	Su Y. The impact of SGLT2 inhibitors on renal outcomes in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. Frontiers in endocrinology 2026 17 1785822	Brak porównania z dobranym komparatorem - pochodne sulfynomocznika
7.	Zhu X. Efficacy and safety of novel antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a network meta-analysis. Frontiers in endocrinology 2026 17 1750615	Brak porównania z dobranym komparatorem - pochodne sulfynomocznika

11.8 Wyniki metaanalizy sieciowej NICE – porównanie inhibitorów SGLT-2

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

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

Na potrzeby aktualizacji wytycznych dotyczących leczenia cukrzycy typu 2 u dorosłych, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) przeprowadził metaanalizę sieciową (NMA, ang. *Network Meta-Analysis*) obejmującą randomizowane badania kliniczne dotyczące leczenia farmakologicznego cukrzycy typu 2. Metaanaliza ta stanowiła podstawę do parametryzacji modelu ekonomicznego (dane wejściowe do modelowania ryzyka powikłań i progresji choroby) i została przeprowadzona w ramach *Evidence Review Question 1.2 (RQ 1.2): Subsequent pharmacological therapy for the management of type 2 diabetes*, opracowanej przez *Technology Support Unit (TSU), University of Bristol* [31].

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

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

Poniżej w tabeli przedstawiono skrótową charakterystykę metaanalizy sieciowej NICE.

Tabela 46. Charakterystyka badania Downing 2024 – metaanaliza sieciowa NICE

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

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

WYNIKI METAANALIZY SIECIOWEJ (NMA) – PORÓWNIANIA MIĘDZY TERAPIAMI AKTYWNYMI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Subpopulacja: cukrzyca typu 2 i niewydolność serca (HF)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PODSUMOWANIE WYNIKÓW NMA W KONTEKŚCIE KLASY SGLT-2

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

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

12. Spis tabel

Tabela 1. Protokół raportu oceny technologii medycznej Diaflix Combo® (<i>dapagliflozyna + metformina</i>) w leczeniu dorosłych, u których nie osiągnięto wystarczającej kontroli cukrzycy typu 2 po zastosowaniu metforminy	13
Tabela 2. Kryteria włączenia i wyłączenia badań pierwotnych i wtórnych dla substancji czynnej <i>dapagliflozyna</i> do analizy w ramach wykonanego przeglądu systematycznego	16
Tabela 3. Charakterystyka metaanaliz włączonych do analizy	23
Tabela 4. Dane farmakokinetyczne oraz porównanie biorównoważności <i>dapagliflozyny</i> i <i>metforminy</i>	29
Tabela 5. Porównanie wpływu <i>dapagliflozyny</i> względem <i>empagliflozyny</i> i <i>kanagliflozyny</i> na ryzyko MACE [Duan 2021, Li 2022]	32
Tabela 6. Porównanie wpływu <i>dapagliflozyny</i> względem <i>empagliflozyny</i> i <i>kanagliflozyny</i> na ryzyko HHF [Duan 2021, Li 2022, Zediker 2025]	32
Tabela 7. Porównanie wpływu <i>dapagliflozyny</i> względem <i>empagliflozyny</i> i <i>kanagliflozyny</i> na ryzyko udaru [Duan 2021, Li 2022, Zediker 2025]	33
Tabela 8. Porównanie wpływu <i>dapagliflozyny</i> względem <i>empagliflozyny</i> i <i>kanagliflozyny</i> na ryzyko zawału mięśnia sercowego [Duan 2021, Li 2022, Zediker 2025]	33
Tabela 9. Porównanie wpływu <i>dapagliflozyny</i> względem <i>empagliflozyny</i> i <i>kanagliflozyny</i> na ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [Duan 2021, Li 2022, Zediker 2025]	34
Tabela 10. Porównanie wpływu <i>dapagliflozyny</i> względem <i>empagliflozyny</i> i <i>kanagliflozyny</i> na zgon niezależnie od przyczyny [Duan 2021, Li 2022, Zediker 2025]	35
Tabela 11. Porównanie wpływu <i>dapagliflozyny</i> względem <i>empagliflozyny</i> i <i>kanagliflozyny</i> na parametry związane z bezpieczeństwem [Zediker 2025]	35
Tabela 12. Zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej HbA1c [%] [Nauck 2011, Nauck 2014, Del Prato 2015]	39
Tabela 13. Zmiana poziomu ciśnienia skurczowego (SBP) [mmHg] [Nauck 2011, Nauck 2014, Del Prato 2015]	39
Tabela 14. Zmiana poziomu ciśnienia rozkurczowego (DBP) [mmHg] [Nauck 2011]	40
Tabela 15. Zmiana masy ciała [kg] [Nauck 2011, Nauck 2014, Del Prato 2015]	40
Tabela 16. Ocena bezpieczeństwa [Nauck 2011, Nauck 2014, Del Prato 2015]	41
Tabela 17. Wykaz zdarzeń niepożądanych występujących u ≥3% pacjentów [Nauck 2011, Nauck 2014] oraz ≥4% pacjentów [Del Prato 2015]	42
Tabela 18. Zdarzenia niepożądane będące przedmiotem zainteresowania na podstawie analizy długoterminowej po 208. tyg. [Del Prato 2015]	44
Tabela 19. Wyniki analizy porównawczej DAPA+MET vs SU+MET dla punktów końcowych dot. skuteczności	45
Tabela 20. Istotne zidentyfikowane ryzyka, istotne potencjalne ryzyka oraz brakujące informacje dla preparatu RASKAL (Diaflix Combo) na podstawie planu zarządzania ryzykiem	47
Tabela 21. Podsumowanie zagadnień bezpieczeństwa	48
Tabela 22. Działania niepożądane w badaniach klinicznych dotyczących stosowania <i>dapagliflozyny</i> oraz <i>metforminy</i> o natychmiastowym uwalnianiu, a także według danych uzyskanych w praktyce klinicznej po ich wprowadzeniu do obrotu	57
Tabela 23. Liczba indywidualnych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance dla produktu XIGDUO (do dnia 26.04.2026 r.)	62
Tabela 24. Zestawienie działań niepożądanych dla preparatu Xigduo w bazie VigiAccess w latach 2014-2026	63
Tabela 25. Zestawienie zdarzeń niepożądanych dla produktu leczniczego Xigduo XR - baza FAERS 2015-2026	64
Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed) z dnia 20.04.2026	72
Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Embase z dnia 20.04.2026	73
Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library z dnia 20.04.2026	75
Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed) z dnia 09.07.2026	76
Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie Embase z dnia 09.07.2026	77
Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library z dnia 09.07.2026	80
Tabela 32. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB-2	81
Tabela 33. Ocena wiarygodności badań wtórnych (AMSTAR-2)	83
Tabela 34. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: Nauck 2011	87
Tabela 35. Zestawienie ocen w skali AMSTAR-2 dla przeglądów systematycznych włączonych do analizy	92
Tabela 36. Charakterystyka badania Nauck 2011 – analiza główna	94
Tabela 37. Charakterystyka badania Nauck 2011 – analiza 2-letniego przedłużenia badania na podstawie Nauck 2014	97
Tabela 38. Charakterystyka badania Nauck 2011 – analiza 4-letniego przedłużenia badania na podstawie DelPrato 2015	98
Tabela 39. Charakterystyka badania DECLARE-TIMI 58 [Wiviott 2019]	101
Tabela 40. Charakterystyka badania EMPA-REG OUTCOME [Zinman 2015]	103
Tabela 41. Charakterystyka badania CANVAS Program [Neal 2017]	106
Tabela 42. Charakterystyka badania CREDENCE [Perkovic 2019]	109
Tabela 43. Publikacje wyłączone z opisu na podstawie analizy pełnych tekstów z przeglądu w populacji obecnie objętej refundacją przez <i>dapagliflozynę</i> (data: 20.04.2026 r.)	113

Tabela 44. Publikacje wyłączone z opisu na podstawie analizy pełnych tekstów z przeglądu w populacji obecnie nieobjętej refundacją przez dapagliflozynę (data: 03.10.2025 r.)..... 116

Tabela 45. Publikacje wyłączone z opisu na podstawie analizy pełnych tekstów z aktualizacji przeglądu w populacji obecnie nieobjętej refundacją przez dapagliflozynę (data: 09.07.2026 r.) 125

Tabela 46. Charakterystyka badania Downing 2024 – metaanaliza sieciowa NICE 126

13. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA dla przeglądu systematycznego dla Diaflix Combo® (dapagliflozyna+metformina) w populacji obecnie objętej refundacją przez dapagliflozynę	19
Rysunek 2. Diagram PRISMA dla przeglądu systematycznego pochodzącego z dokumentacji Diaflix® (dapagliflozyna stosowana w cukrzycy typu 2) w populacji obecnie nieobjętej refundacją przez dapagliflozynę	20
Rysunek 3. Diagram PRISMA dla aktualizacji przeglądu systematycznego w populacji obecnie nieobjętej refundacją przez dapagliflozynę.....	21
Rysunek 4. Średnie arytmetyczne stężenia dapagliflozyny w osoczu w czasie. (A) Preparat złożony (FDC) dapagliflozyna/metformina 2,5/850 mg w porównaniu z jednoczesnym podaniem dapagliflozyny 2,5 mg i metforminy IR 850 mg. (B) Preparat złożony (FDC) dapagliflozyna/metformina 5/1000 mg w porównaniu z jednoczesnym podaniem dapagliflozyny 5 mg i metforminy IR 1000 mg. FDC – preparat złożony o ustalonej dawce (fixed-dose combination).	28
Rysunek 5. Średnie arytmetyczne stężenia metforminy w osoczu w czasie. (A) Preparat złożony (FDC) dapagliflozyna/metformina 2,5/850 mg w porównaniu z jednoczesnym podaniem dapagliflozyny 2,5 mg i metforminy IR 850 mg. (B) Preparat złożony (FDC) dapagliflozyna/metformina 5/1000 mg w porównaniu z jednoczesnym podaniem dapagliflozyny 5 mg i metforminy IR 1000 mg. FDC – preparat złożony o ustalonej dawce (fixed-dose combination).	28

14. Bibliografia

1. MZ., Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345).
2. AOTMiT, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Wersja 3.0. 2016.
3. Higgins JPT, T.J., Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024)*. Cochrane, 2024.
4. Ouzzani, M., et al., *Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews*. Syst Rev, 2016. **5**(1): p. 210.
5. de Bruin, T.W., et al., *Bioequivalence of fixed-dose combinations of dapagliflozin and metformin with single-component tablets in healthy subjects and the effect of food on bioavailability*. Clin Pharmacol Drug Dev, 2016. **5**(2): p. 118-30.
7. Duan, X.Y., S.Y. Liu, and D.G. Yin, *Comparative efficacy of 5 sodium glucose cotransporter 2 inhibitor and 7 glucagon-like peptide 1 receptor agonists interventions on cardiorenal outcomes in type 2 diabetes patients: A network meta-analysis based on cardiovascular or renal outcome trials*. Medicine (Baltimore), 2021. **100**(30): p. e26431.
8. Li, X., et al., *Comparison the effects of finerenone and SGLT2i on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis*. Front Endocrinol (Lausanne), 2022. **13**: p. 1078686.
9. Madeline Zediker, J.F., Katelyn Davis, Ismaeel Yunusa, *Relative Efficacy and Safety of Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin, and Sotagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes at Risk of or With Established Cardiovascular Disease: A Network Meta-Analysis*. International Journal of Clinical Practice, 2026.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Chang, M., et al., *Bioequivalence, Food Effect, and Steady-State Assessment of Dapagliflozin/Metformin Extended-release Fixed-dose Combination Tablets Relative to Single-component Dapagliflozin and Metformin Extended-release Tablets in Healthy Subjects*. Clin Ther, 2015. **37**(7): p. 1517-28.
14. Boulton, D.W., et al., *Fed and Fasted Single-dose Assessment of Bioequivalence of Dapagliflozin and Metformin Extended-release Fixed-dose Combination Tablets Relative to Single-component Dapagliflozin and Metformin Extended-release Tablets in Healthy Subjects*. Clin Ther, 2016. **38**(1): p. 99-109.

15. Khomitskaya, Y., et al., *Bioequivalence of Dapagliflozin/Metformin Extended-release Fixed-combination Drug Product and Single-component Dapagliflozin and Metformin Extended-release Tablets in Healthy Russian Subjects*. Clin Ther, 2018. **40**(4): p. 550-561 e3.
16. URPLWMiPB, *Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego RASKAL*.
17. AstraZeneca, *European union risk management plan (EU RMP) for XIGDUO and EBYMECT (dapagliflozin/metformin fixed dose combination)*. 2024.
18. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), *EMA/465597/2017-Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s)*. 2017: European Medicines Agency,.
19. *Forxiga (dapagliflozin) 5mg should no longer be used for the treatment of Type 1 Diabetes Mellitus (DPHC)*. 2021: European Medicines Agency.
20. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), *EMA/505062/2024 - Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s)*. 2024: European Medicines Agency,.
21. *EUROPEAN UNION RISK MANAGEMENT PLAN (EU RMP) for FORXIGA™, EDISTRIDE™ (dapagliflozin)*. 2024, European Medicines Agency.
22. FDA, *XIGDUO® XR (dapagliflozin and metformin hydrochloride extended-release)*. 2024.
23. *Charakterystyka produktu leczniczego Diaflox Combo, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 02.09.2025 r.*
24. EMA. <https://www.adrreports.eu>. 28.04.2026].
25. World Health Organization, *VigiAccess™: Global Database of Individual Case Safety Reports (ICSRs)*. Uppsala Monitoring Centre. 2025.
26. Food and Drug Administration, *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard*. 2025.
27. Wiviott, S.D., et al., *Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2019. **380**(4): p. 347-357.
28. Zinman, B., et al., *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2015. **373**(22): p. 2117-28.
29. Neal B, P.V., Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR, CANVAS Program Collaborative Group. *Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med. 2017 Aug 17;377(7):644-657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28605608.
30. Perkovic V, J.M., Neal B, Bompont S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW, *CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy*. N Engl J Med. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744. Epub 2019 Apr 14. PMID: 30990260.
31. Downing, B.C., *Subsequent pharmacological therapy for the management of type 2 diabetes*. Technical Support Unit, University of Bristol, <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources>, 2024.