



Wniosek o objęcie refundacją leku
Diaflix Combo (dapagliflozyna + metformina)
we wskazaniu

cukrzyca typu 2 u osób dorosłych jako leczenie
uzupełniające do diety i wysiłku fizycznego:

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

Analiza weryfikacyjna

OTAP.4130.10.2026

Data ukończenia: 5 sierpnia 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AstraZeneca AB, Boehringer Ingelheim International GmbH, Janssen-Cilag International N.V.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AstraZeneca AB, Boehringer Ingelheim International GmbH, Janssen-Cilag International N.V. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB, Boehringer Ingelheim International GmbH, Janssen-Cilag International N.V.

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)²⁾.

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

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

¹⁾ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)

²⁾ podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.).

Wykaz wybranych skrótów

ADA	American Diabetes Association
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu zdrowotnego
ASCVD	miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego (ang. <i>atherosclerotic cardiovascular disease</i>)
AUC	pole pod krzywą stężenia leku w osoczu (ang. <i>area under plasma concentration</i>);
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
b.d.	brak danych
BIA	analiza wpływu na budżet
BMI	indeks masy ciała (ang. <i>bodymass index</i>)
CANA	kanagliflozyna
CD	cena detaliczna
CFB	zmiana od poziomu wyjściowego (ang. <i>change from baseline</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChSN	choroby sercowo-naczyniowe
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i>)
Cmax	maksymalne stężenie leku w osoczu (ang. <i>maximum plasma drug concentration</i>)
CrCl	klirens kreatyniny
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility analysis</i>)
CV	sercowo-naczyniowy (ang. <i>cardiovascular</i>)
CZN	cena zbytu netto
DAPA	dapagliflozyna
DM1/2	cukrzyca (łac. <i>diabetes mellitus</i>) typu 1/2
DPP-4i	Inhibitory dipeptydylopeptydazy-4 (ang. <i>dipeptidyl peptidase-4 inhibitors</i>);
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. <i>European Free Trade Association</i>)
eGFR	szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMPA	empagliflozyna
FDC	lek złożony o stałych dawkach substancji czynnych (ang. <i>fixed-dose combination</i>)
GFR	wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>glomerular filtration rate</i>)
GIP/GLP-1	podwójny agonista receptorów glukozozależnego peptydu insulinotropowego oraz peptydu glukagonopodobnego typu 1 (ang. <i>gastric inhibitory peptide/ glucagon-like peptide 1 receptor agonist</i>)
GLP-1 RA	agonista peptydu glukagonopodobnego 1 (ang. <i>glucagon-like peptide 1 receptor agonist</i>)
HbA1C	hemoglobina glikowana
HF	niewydolność serca (ang. <i>heart failure</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i>)
IDF	International Diabetes Federation
insulina NPH	insulina ludzka o pośrednim (średnio długim) czasie działania (izofanowa)
IR	natychmiastowe uwalnianie (ang. <i>immediate release</i>)
KLR	Kolegium Lekarzy Rodzinnych
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
MACE	poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. <i>major adverse cardiac events</i>)
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)

MET	metformina
MR	przedłużone uwalnianie (ang. <i>modified release</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NASH	niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (ang. <i>non-alcoholic steatohepatitis</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Centre of Health Excellence
PChN	przewlekła choroba nerek
PO	poziom odpłatności
PPAR γ	receptor aktywowany przez proliferatory peroksisomów gamma (ang. <i>peroxisome proliferator-activated receptor gamma</i>)
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SAE	poważne zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
SGLT2i	inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (ang. <i>sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors</i>)
SU	pochodne sulfonilomocznika
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TMR	Towarzystwo Medycyny Rodzinnej
TZD	tiazolidynodiony
UACR	wskaźnik stosunku albuminy do kreatyniny w moczu (ang. <i>urine albumin-to-creatinine ratio</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji (UoR)	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2025 poz. 1461, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	9
3. Problem decyzyjny	14
3.1. Technologia wnioskowana	14
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	24
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.1.2. Ocena badań	28
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	29
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	29
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	31
5. Ocena analizy ekonomicznej	33
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	33
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	33
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	33
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	34
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	34
5.2.2. Wyniki analizy progowej	35
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	35
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	36
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	37
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	37
6. Ocena analizy wpływu na budżet	38
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	38
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	38
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	38
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	40
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	40
6.2.1.1. Wariant podstawowy przyjęty przez analityków Agencji	40
6.2.1.2. Wariant podstawowy wnioskodawcy	41
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	42

6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	43
6.3.1.	Ocena analizy wpływu na budżet	44
6.3.2.	Obliczenia własne Agencji	44
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	46
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	47
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	49
10.	Źródła	50

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 28.05.2026 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.786.2026.5.EBI
PLR.4500.787.2026.5.EBI

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Diaflix Combo (dapagliflozyna + metformina), tabl. powł., 5 mg + 850 mg, 56 szt., GTIN 05909991560911
 - Diaflix Combo (dapagliflozyna + metformina), tabl. powł., 5 mg + 1000 mg, 56 szt., GTIN 05909991560980
- Wnioskowane wskazanie:
cukrzyca typu 2 u osób dorosłych jako leczenie uzupełniające do diety i wysiłku fizycznego:
 - u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii,
 - w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi w leczeniu cukrzycy, u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania metforminy w skojarzeniu z tymi produktami leczniczymi,
 - u pacjentów już leczonych dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą podawanymi w postaci osobnych tabletek.

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

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

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%

Grupa limitowa:

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

Proponowana cena zbytu netto:

- Diaflix Combo (dapagliflozyna + metformina), tabl. powł., 5 mg + 850 mg, 56 szt., GTIN: 05909991560911:
[redacted]
- Diaflix Combo (dapagliflozyna + metformina), tabl. powł., 5 mg + 1000 mg, 56 szt., GTIN: 05909991560980:
[redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK X NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

ul. Pelplińska 19

83-200 Starogard Gdański

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

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Diaflif Combo (dapagliflozyna + metformina) we wskazaniu cukrzyca typu 2 u osób dorosłych jako leczenie uzupełniające do diety i wysiłku fizycznego:

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

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Diaflif Combo (dapagliflozyna + metformina) jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

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

Wnioskodawca zaproponował włączenie leku Diaflif Combo (dapagliflozyna + metformina) do istniejącej grupy limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny”, w ramach której aktualnie refundowane są: dapagliflozyna (w dawce 10 mg; leki: Daforbis, Dapazyna, Diaflif, Forxiga), empagliflozyna (lek Jardiance) oraz kanagliflozyna (lek Invokana).

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Diaflif Combo (dapagliflozyna + metformina)

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDS [PLN]
Bez RSS	5 mg + 850 mg					30%	
	5 mg + 1 000 mg						

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

Wnioskowany produkt leczniczy Diaflif Combo jest produktem generycznym dla produktu leczniczego Xigduo (dapagliflozyna + metformina) – lek ten nie jest refundowany w Polsce (stan na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA).

Aktualnie na terytorium Unii Europejskiej do obrotu dopuszczone są leki: Xigduo oraz Ebymet, zawierające dapagliflozynę 5 mg w skojarzeniu z chlorowodorkiem metforminy w dawce 850 mg lub 1 000 mg.

Wnioskowane wskazanie

Wnioskodawca populację określił następująco:

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

Komentarz analityków Agencji: należy zwrócić uwagę, iż w treści ChPL Diaflix Combo nie wskazano minimalnego HbA1c, od którego można stosować oceniany lek. Zdaniem analityków Agencji nie jest zasadne dodatkowe wyodrębnienie subpopulacji z przewlekłą chorobą nerek (subpopulacja 4). Pacjenci ci mogą stosować Diaflix Combo w ramach zarejestrowanych wskazań. Również w pozostałych wyodrębnionych przez wnioskodawcę subpopulacjach mogą zawierać się pacjenci z przewlekłą chorobą nerek. Ponadto pacjenci zdefiniowani przez wnioskodawcę jako pacjenci, którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym lub pacjenci niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, z wyłączeniem pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – mogą aktualnie stosować dapagliflozynę w skojarzeniu z metforminą podawane w postaci osobnych tabletek. W związku z powyższym istnieje możliwość, że jeden pacjent może jednocześnie należeć do kilku wyodrębnionych przez wnioskodawcę subpopulacji. Warto również podkreślić, że w ramach oszacowań populacji docelowej przedstawionych w analizie wpływu na budżet, wnioskodawca nie wyodrębniła ww. subpopulacji. Natomiast w analizie ekonomicznej subpopulacje uwzględnione przez wnioskodawcę to: populacja pacjentów, u których nie osiągnięto pożądanego efektu klinicznego po stosowaniu metforminy, populacja pacjentów z przewlekłą chorobą nerek oraz populacja pacjentów, u których aktualnie refundowana jest dapagliflozyna stosowana z metforminą lub z metforminą i innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.

Warto także zwrócić uwagę, iż według ChPL Diaflix Combo „przed rozważeniem włączenia metforminy u pacjentów z $GFR < 60$ ml/min należy sprawdzić, czy u pacjenta nie występują czynniki mogące zwiększać ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej”. Dodatkowo dawkowanie metforminy powinno być modyfikowane w zależności od poziomu GFR. Przy GFR w zakresie 45-59 ml/min „maksymalna dawka dobową wynosi 2 000 mg. Dawka początkowa wynosi co najwyżej połowę dawki maksymalnej. Jeśli nie jest dostępna odpowiednia moc produktu leczniczego Diaflix Combo, należy zastosować jego poszczególne składniki osobno zamiast produktu złożonego o ustalonej dawce”. Ponadto przy GFR w przedziale 30-44 ChPL zaznacza, że „skuteczność obniżania stężenia glukozy [przez dapagliflozynę] jest zmniejszona”. Zapisy te poddają w wątpliwość zasadność wydzielenia subpopulacji 4 przez wnioskodawcę. ChPL podaje wartości GFR, wnioskodawca odnosi się do eGFR, jednak wartości te mogą się pokrywać co może powodować, że u znacznej części pacjentów (wg wskazanego dla subpopulacji 4 poziomu eGFR >30 i <90) stosowanie leku złożonego zawierającego metforminę może być przeciwwskazane. Assessment report (EPAR) dla produktu referencyjnego Xigduo wprost określa, iż „preparatu FDC zawierającego dapagliflozynę i metforminę nie należy stosować u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek ($CrCl < 60$ ml/min lub $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m²). Ponadto metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek ze względu na zwiększone ryzyko kwasicy mleczanowej”³.

Problem zdrowotny

Zgodnie z aktualną definicją WHO cukrzyca to grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. Cukrzyca typu 2 (cukrzyca insulinoniezależna) stanowi najczęściej występującą postać choroby, odpowiadającą za około 90% przypadków. Jej etiologia związana jest z insulinopornością tkanek obwodowych oraz względnym niedoborem insuliny. Ma charakter przewlekły i postępujący. Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (IDF) oszacowała, że w 2024 r. w Polsce żyło 3,10 mln dorosłych (20–79 lat) z cukrzycą, co odpowiada ok. 8,1% populacji dorosłych. Liczbę zgonów związanych z cukrzycą oszacowano na 20,3 tys., co stanowi ok. 9% zgonów w tej grupie wiekowej⁴.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca komparatory dla wnioskowanej technologii wskazał w podziale dla zdefiniowanych przez siebie subpopulacji:

- pacjenci, u których nie osiągnięto pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym: dapagliflozyna, empagliflozyna i kanagliflozyna, stosowane w skojarzeniu z metforminą;
- pacjenci, u których nie osiągnięto pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, niezależnie od ryzyka sercowo-naczyniowego (bez bardzo wysokiego ryzyka): pochodne sulfonilomocznika, stosowane w skojarzeniu z metforminą;

³ EPAR Xigduo, str. 79

⁴ <https://diabetesatlas.org/data-by-location/country/poland/> (dostęp: 15.07.2026 r.)

- pacjenci aktualnie stosujący dapagliflozynę i metforminę w osobnych tabletkach: dapagliflozyna, stosowana w skojarzeniu z metforminą;
- pacjenci z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek: pochodne sulfonilomocznika, stosowane w skojarzeniu z metforminą.

Dodatkowo, wnioskodawca wskazał nierefundowany w Polsce lek Xigduo (dapagliflozyna + chlorowodorek metforminy) jako komparator dodatkowy.

Zdaniem analityków Agencji wybór komparatorów dokonany przez Wnioskodawcę jest zasadny, ale niepełny (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.3. w niniejszej AWA).

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię: dr n. med. Wojciecha Matuszewskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie diabetologii. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Zgodnie z opinią dr Wojciecha Matuszewskiego ograniczeniem aktualnie dostępnych opcji leczenia cukrzycy typu 2 „mogą być warunki refundacji, chociaż uległy poprawie odnośnie flozyn. Ponadto obserwujemy od niedawna nowe preparaty generyczne flozyn na rynku, co powinno rozpowszechnić ich stosowanie”. „Złagodzenie kryteriów refundacyjnych, eliminowałoby barierę finansową”.

Według dr Wojciecha Matuszewskiego najbardziej z wnioskowanej technologii mogą skorzystać „pacjenci niewyrównani metabolicznie, na samej metforminie lub pacjenci wymagający od razu rozpoczęcia leczenia od terapii złożonej. Skorzystają tu najbardziej chorzy z niewyrównaną cukrzycą, niewydolnością nerek i serca, nadwagą/otyłością, problemami z tzw. compliancem”. Natomiast „Obecnie flozyn nie stosujemy w DM1, nie rozpoczynamy terapii przy GFR <25ml/min (rozpoczętą wcześniej kontynuujemy, metforminy nie kontynuujemy, gdy GFR <30ml/min) oraz czasowo odstawiamy przy zakażeniu układu moczowego. W pozostałych sytuacjach metformina i flozyna jest podstawą terapii DM2”.

Dodatkowo, dr Wojciech Matuszewski wskazał, iż „Metformina i flozyny są jednymi z najlepiej udokumentowanych cząsteczek we współczesnej Diabetologii. Stanowią obecnie zgodnie z wytycznymi towarzystw naukowych (PTD, EASD, ADA) fundament leczenia cukrzycy t2”.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Kluczowym ograniczeniem analizy klinicznej (AKL) jest brak badań dotyczących części wnioskowanej populacji, tj. pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii podczas stosowania metforminy w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. Natomiast badania włączone do AKL wnioskodawcy nie spełniają w pełni szczegółowych kryteriów określonych dla poszczególnych subpopulacji wchodzących w skład wnioskowanej populacji docelowej. Wnioskowanej technologii nie porównano z innymi komparatorami niż pochodne sulfonilomocznika. Ponadto, w badaniach włączonych do przeglądu wnioskodawcy nie raportowano wyników dotyczących jakości życia.

W ramach niniejszej AWA przedstawiono 1 badanie RCT – Nauck 2011, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny oraz pochodnej sulfonilomocznika (glipizydu) jako terapii dodanych do metforminy u pacjentów z cukrzycą typu 2, niewłaściwie kontrolowaną za pomocą monoterapii metforminą. Ponadto przedstawiono badanie biorównoważności – de Bruin 2015, w którym oceniano biorównoważność złożonej postaci leku (DAPA+MET) w porównaniu z tabletkami jednoskładnikowymi. W niniejszej AWA przedstawiono również zawarte w AKL Wnioskodawcy wyniki

co uniemożliwia weryfikację przez analityków

Agencji.

DAPA+MET vs SU+MET – pacjenci po niepowodzeniu leczenia metforminą (Nauck 2011)

Dla porównania DAPA+MET względem SU+MET wykazano istotne statystycznie różnice względem wartości początkowych na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie redukcji poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c). Odnotowano je dopiero w 104 tygodniu badania (MD=-0,18 (95% CI: -0,33; -0,03; p=0,0211)) oraz po 208 tygodniach obserwacji (MD=-0,30 (95% CI: -0,51; -0,09), natomiast w 52 tyg. badania różnice między DAPA+MET i SU+MET nie były istotne statystycznie.

Niezależnie od okresu obserwacji, w grupie DAPA+MET w porównaniu z SU+MET stwierdzono istotnie statystycznie większą redukcję względem wartości początkowych w zakresie obniżenia poziomu ciśnienia skurczowego (dla najdłuższego okresu obserwacji, tj. 208 tyg.: MD=-3,9 (95% CI: -6,1; -1,7)), ciśnienia

rozkurczowego dla 52 tyg. okresu obserwacji: MD=-1,2 (95% CI: -2,3; -0,2)) oraz redukcji masy ciała (dla najdłuższego okresu obserwacji, tj. 208 tyg.: MD=-4,38 (95% CI: -5,31; -3,46)).

Badanie biorównoważności (de Bruin 2015)

W badaniu farmakokinetycznym wykazano biorównoważność leku złożonego dapagliflozyna/metformina (FDC) względem jednoczesnego stosowania obu substancji w oddzielnych tabletkach. Wszystkie wartości AUC i C_{max} dla dapagliflozyny oraz metforminy spełniały kryteria EMA (90% CI w zakresie 80–125%), co potwierdza równoważną ekspozycję na lek.

Analiza bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa dapagliflozyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą (DAPA+MET) był ogólnie porównywalny przez 208 tygodni obserwacji do profilu pochodnej sulfonilomocznika stosowanej z metforminą (SU+MET). Częstość wszystkich zdarzeń niepożądanych była zbliżona w obu grupach (ok. 87% po 208 tyg.). W grupie DAPA+MET nieco częściej obserwowano zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia (13,3% vs 11,3% dla SU+MET). W grupie DAPA+MET znacznie rzadziej występowała hipoglikemia niż w grupie SU+MET (5,4% vs 51,5%). W grupie DAPA+MET w porównaniu do SU+MET częściej obserwowano zakażenia układu moczowego (odpowiednio: 13,5% vs 9,3%) oraz narządów płciowych (odpowiednio: 14,3% vs 2,9%).

Analiza ekonomiczna

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie DAPA/MET w porównaniu z MET+SU jest droższe i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. W populacji pacjentów, u których nie osiągnięto pożądanego efektu klinicznego po stosowaniu metforminy, oszacowany ICUR wyniósł 2,4 tys. PLN z perspektywy NFZ i 955 PLN z perspektywy wspólnej. Z kolei w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek wnioskowana interwencja jest dominująca (tańsza, a jej stosowanie wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi), niezależnie od perspektywy.

Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 244 821 PLN/QALY.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie DAPA/MET (Diaflixu Combo) jest tańsze od stosowania DAPA+MET, EMPA+MET i CANA+MET o odpowiednio [redacted] z perspektywy NFZ oraz o [redacted] z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta).

Dodatkowo wnioskodawca porównał koszty stosowania wnioskowanej terapii oraz nierefundowanego leku Xigduo (dapagliflozyna + metformina) – terapia z wykorzystaniem Diaflix Combo jest tańsza o [redacted] (dot. perspektywy wspólnej).

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

W analizie deterministycznej przetestowano m.in. długość horyzontu czasowego, wysokość stopy dyskontowej, czy użyteczności stanów zdrowia. [redacted]

Wnioskodawca nie przedstawił porównań ze wszystkimi refundowanymi komparatorami (patrz rozdział 3.3 *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę*).

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w horyzoncie 2-letnim. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, populacja docelowa leczona wnioskowaną technologią wyniesie 53 588 (zakres: 52 306 – 54 873) pacjentów w pierwszym oraz 106 092 (zakres: 101 268 – 110 911) pacjentów w drugim roku refundacji.

Wnioskodawca w analizie podstawowej przyjął, że wnioskowana technologia będzie

Ze względu na fakt, że

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu Diaflix Combo ze środków publicznych nastąpi spadek wydatków płatnika publicznego. Prognozowane obniżenie wydatków całkowitych wyniesie ok. 7,6 mln PLN w 1. roku oraz ok. 38 mln PLN w 2. roku. W perspektywie wspólnej decyzja będzie skutkowała obniżeniem wydatków o ok. 21 mln PLN w 1. roku oraz ok. 48,1 mln PLN w 2. roku. Z kolei w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu Diaflix Combo ze środków publicznych oraz , prognozowane jest obniżenie wydatków o 24,2 mln PLN w perspektywie płatnika publicznego oraz o 69,0 mln PLN w perspektywie wspólnej.

Zgodnie z oszacowaniami własnymi Agencji,

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Ze względu na rejestrację produktu w procedurze narodowej a nie centralnej, w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących leku Diaflix Combo.

Wnioskodawca w analizie problemu decyzyjnego przedstawił rekomendacje refundacyjne dla produktu referencyjnego Xigduo we wskazaniu: cukrzyca typu 2. W APD wnioskodawcy wskazano na odnalezienie 1 rekomendacji pozytywnej, 6 rekomendacji pozytywnych warunkowo oraz 1 rekomendacji negatywnej. Należy podkreślić, że odnalezione oceny *National Centre of Health Excellence* tj. NICE 2013 oraz NICE 2016 dotyczą stosowania dapagliflozyny odpowiednio: w skojarzeniu z metforminą oraz w terapii trójkowej w połączeniu z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, i nie odnoszą się do stosowania preparatu złożonego. W rekomendacji pozytywnej wskazano m.in. wykazaną skuteczność kliniczną, udokumentowane korzyści sercowo-naczyniowe dapagliflozyny, odpowiedź na potrzebę stosowania terapii zapewniających ochronę sercowo-naczyniową i nerkową oraz przewidywany pozytywny wpływ na zdrowie publiczne w populacji chorych na cukrzycę typu 2. Rekomendowane warunki objęcia refundacją obejmują m.in. ograniczenie finansowania do ściśle zdefiniowanych populacji pacjentów czy konieczność wykazania efektywności kosztowej poprzez obniżenie ceny lub brak wzrostu kosztów terapii preparatem złożonym względem stosowania substancji czynnych w postaci oddzielnych tabletek. W rekomendacji negatywnej zwrócono uwagę na brak finansowania poszczególnych składników produktu, wyższy koszt preparatu złożonego w porównaniu do poszczególnych składników oraz podejście systemowe do finansowania produktów złożonych.

Uwagi dodatkowe

W ocenie skuteczności produktu referencyjnego Xigduo Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) określił, że postać FDC powinna być stosowana tylko wtedy, gdy dapagliflozyna ma być podawana jako dodatek u pacjentów już leczonych metforminą (EPAR, str. 82). Podkreślono, że dane kliniczne potwierdzające skuteczność połączenia metforminy z dapagliflozyną w dawce 10 mg, podawaną raz dziennie, przedstawiono przy rejestracji produktu Forxiga (dapagliflozyna, lek oryginalny; badanie Nauck 20211 – włączone do niniejszej AWA). W związku z powyższym, ponieważ metformina jest podawana dwa razy dziennie, głównym celem z punktu widzenia oceny skuteczności preparatu Xigduo było przedstawienie danych klinicznych potwierdzających, że efekt terapeutyczny dapagliflozyny w dawce 5 mg podawanej dwa razy dziennie jest porównywalny ze schematem dawkowania 10 mg raz dziennie. W ocenie Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) takie dane przedstawiono (EPAR, str. 81). Kluczowe badanie w ocenie skuteczności (D1691C00003) opierało się na podaniu pacjentom stosującym metforminę dapagliflozyny dwa razy dziennie w dawce 5 mg – nie podawano produktu Xigduo (EPAR, str. 47).

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Diaflix Combo (dapagliflozyna + metformina), tabl. powł., 5 mg + 850 mg, 56 szt., GTIN: 05909991560911 Diaflix Combo (dapagliflozyna + metformina), tabl. powł., 5 mg + 1000 mg, 56 szt., GTIN: 05909991560980
Kod ATC	A10BD15; Leki stosowane w cukrzycy, połączenia doustnych leków przeciwcukrzycowych: dapagliflozyna i metformina
Droga podania i dawkowanie	podanie doustne, jedna tabletką dwa razy na dobę
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt leczniczy Diaflix Combo łączy w sobie dwie substancje lecznicze o działaniu przeciwhiperglykemicznym (przeciwcukrzycowym) o różnych i uzupełniających się mechanizmach działania, co ma na celu poprawienie kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2: dapagliflozynę, która jest inhibitorem SGLT2 oraz metforminę chlorowodorek, który należy do leków z klasy biguanidów. Dapagliflozyna Dapagliflozyna jest bardzo silnym (K_i: 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem SGLT2. Zahamowanie SGLT2 przez dapagliflozynę zmniejsza wchłanianie zwrotne glukozy z filtracji kłębuszkowej w proksymalnym kanalikule nerkowym z jednoczesnym zmniejszeniem reabsorpcji sodu, prowadząc do wydalania glukozy z moczem i osmozy diuretycznej. Z tego względu, dapagliflozyna zwiększa dostarczanie sodu do kanalikula dystalnego, co zwiększa cewkowo-kłębuszkowe sprzężenie zwrotne i zmniejsza ciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe. Ten mechanizm w połączeniu z osmozą diuretyczną prowadzi do zmniejszenia hiperwolemii, obniżenia ciśnienia krwi oraz zmniejszenia obciążenia wstępnego i obciążenia następczego, co może korzystnie wpływać na przebudowę serca i zachowanie czynności nerek. Korzystny wpływ dapagliflozyny na serce i nerki nie zależy wyłącznie od jej działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi. Inne działania obejmują zwiększenie wartości hematokrytu oraz zmniejszenie masy ciała. Dapagliflozyna poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo jak i po posiłku poprzez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, które prowadzi do wydalania glukozy z moczem. Wydalanie glukozy (efekt glikozuryczny) obserwowane jest po zastosowaniu pierwszej dawki, trwa w 24-godzinny okres przerwy między kolejnymi dawkami i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Ilość glukozy usuwanej przez nerki dzięki temu mechanizmowi zależy od stężenia glukozy we krwi i tempa filtracji kłębuszkowej (GFR). Dapagliflozyna nie zaburza prawidłowego endogennego wytwarzania glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny. W badaniach klinicznych z zastosowaniem dapagliflozyny obserwowano poprawę wskaźników oceny modelu homeostazy (HOMA, homeostasis model assessment) dotyczących czynności komórek β trzustki (HOMA beta-cell). SGLT2 ulega selektywnej ekspresji w nerkach. Dapagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek obwodowych i jest >1 400 razy bardziej selektywna wobec SGLT2 niż dla SGLT1, głównego transportera w jelitach odpowiedzialnego za absorpcję glukozy. Metformina Metformina jest lekiem z klasy biguanidów o działaniu przeciwhiperglykemicznym i zmniejsza zarówno podstawowe, jak i poposiłkowe stężenie glukozy w osoczu. Lek ten nie pobudza wydzielania insuliny i dlatego nie wywołuje hipoglikemii. Metformina może działać poprzez trzy mechanizmy: poprzez zmniejszanie wytwarzania glukozy w wątrobie, poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy; poprzez umiarkowane zwiększenie wrażliwości tkanek na insulinę, poprawiając obwodowy wychwyt i wykorzystanie glukozy w mięśniach; poprzez opóźnianie wchłaniania glukozy w jelitach. Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu poprzez oddziaływanie na syntezę glikogenu. Metformina zwiększa wydajność określonych typów błonowych transporterów glukozy (GLUT-1 oraz GLUT-4).
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Cukrzyca typu 2 u osób dorosłych jako leczenie uzupełniające do diety i wysiłku fizycznego: – u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii; – w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi w leczeniu cukrzycy, u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania metforminy w skojarzeniu z tymi produktami leczniczymi; – u pacjentów już leczonych dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą podawanymi w postaci osobnych tabletek.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.12.2024 r. Nr pozwolenia dla Diaflix Combo 5/850 mg: 28765* Nr pozwolenia dla Diaflix Combo 5/1000 mg: 28766*
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Cukrzyca typu 2 u osób dorosłych jako leczenie uzupełniające do diety i wysiłku fizycznego: – u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii;

	– w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi w leczeniu cukrzycy, u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania metforminy w skojarzeniu z tymi produktami leczniczymi; u pacjentów już leczonych dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą podawanymi w postaci osobnych tabletek.
Dawkowanie	• Prawidłowa czynność nerek: 1 tabletka dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową) • Zaburzona czynność nerek: ○ GFR 60-89 ml/min: max dawka dobową: DAPA: 10 mg i MET: 3 000 mg; ○ GFR 45-59 ml/min: max dawka dobową: DAPA: 10 mg i MET: 2 000 mg; ○ GFR 30-44 ml/min: max dawka dobową: DAPA: 10 mg i MET: 1 000 mg; ○ GFR < 30 ml/min: max dawka dobową: DAPA: 10 mg i MET: przeciwwskazana.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie wskazano.

*Lek pierwotnie zarejestrowany pod nazwą RASKAL. Decyzją URPL z 22.09.2025 r. zmieniono nazwę na Diaflif Combo.

Źródło: ChPL Diaflif Combo, URPL

Wnioskowany produkt leczniczy Diaflif Combo jest produktem generycznym dla produktu leczniczego Xigduo (nr procedury zdecentralizowanej: CZ/H/1274/001/DC). W momencie zakończenia prac nad niniejszą AWA lek Xigduo nie jest refundowany.

Aktualnie w Polsce refundowana jest wyłącznie dapagliflozyna w dawce 10 mg (produkty lecznicze: Darforbis, Dapazyna, Diaflif i Forxiga), natomiast metformina refundowana jest w dawkach: 500 mg, 750 mg, 850 mg i 1 000 mg.

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2 w dniach 1 i 3 lipca 2026 r. przeszukano dokumenty i strony internetowe następujących towarzystw i stowarzyszeń medycznych:

- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD), <https://ptdiab.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej (PTMR), <https://ptmr.info.pl/>
- European Association for the Study of Diabetes (EASD), <https://www.easd.org/home/>;
- Primary Care Diabetes Europe (PCDE), <https://www.pcdeurope.org/>
- National Institute for Health and Care Excellence, <https://www.nice.org.uk/>
- International Diabetes Federation (IDF), <https://idf.org/>;
- World Health Organization (WHO), <https://www.who.int/>;
- Guidelines International Network, <https://g-i-n.net/>;
- TripDataBase, <https://www.tripdatabase.com/>.

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

Odnaleziono pięć dokumentów wytycznych klinicznych: polskie (PTD 2026, TMR/PTD/KLR 2022), międzynarodowe (IDF 2025, ADA & EASD 2022) oraz brytyjskie (NICE 2026).

Podsumowane wytycznych klinicznych w zakresie farmakoterapii cukrzycy typu 2 u pacjentów uprzednio leczonych w modelu jedno lub wielolekowym metforminą i/lub metforminą skojarzoną z innymi lekami

Analizowane wytyczne są zgodne w zakresie kilku kluczowych elementów:

- Odejście od wyłącznej roli metforminy jako obowiązkowego pierwszego leku. Wytyczne nadal uznają metforminę za podstawę leczenia, jednak najnowsze NICE 2026 i PTD 2026 dopuszczają rozpoczęcie terapii również od SGLT2i lub agonisty GLP-1/GIP-GLP-1.

- Priorytet dla leków o korzyściach sercowo-nerkowych. Wszystkie wytyczne rekomendują stosowanie SGLT2i i/lub GLP-1 RA u pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.
- Wczesna terapia skojarzona. Wytyczne wskazują, że leczenie skojarzone należy rozważyć już na początku terapii u pacjentów z wysokim HbA_{1c} lub dużym ryzykiem sercowo-nerkowym.
- Preferencja dla SGLT2i w PChN oraz GLP-1 RA w otyłości. Wszystkie wytyczne wskazują agonistów GLP-1 (oraz w nowszych dokumentach także tirzepatyd/GIP-GLP-1 RA) jako szczególnie korzystne u pacjentów z nadmierną masą ciała. SGLT2i są preferowane w przypadku PChN.
- Insulina jako późniejszy etap leczenia. Insulinoterapia pozostaje ważnym elementem terapii, ale wszystkie dokumenty zalecają maksymalne wykorzystanie nowoczesnych leków nieinsulinowych przed jej wdrożeniem i kontynuację leków kardioprotekcyjnych po rozpoczęciu insulinoterapii.

Wytyczne PTD 2026 już w ramach terapii inicjującej zalecają rozważenie SGLT2i, agonistów GLP-1/GIP-GLP-1 lub metforminy, a u pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (ASCVD), niewydolnością serca (HF), przewlekłą chorobą nerek (PChN) lub wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym priorytetem jest wybór leków o udowodnionych korzyściach sercowo-nerkowych. Rekomendowana jest wtedy wczesna terapia skojarzona, szczególnie przy HbA_{1c} ≥8,5% i u chorych wysokiego ryzyka. Intensyfikacja leczenia obejmuje stopniowe przechodzenie od terapii wielolekowej, poprzez dodawanie kolejnych leków o odmiennych mechanizmach działania, do insulinoterapii, przy zachowaniu leków o działaniu kardioprotekcyjnym i nefroprotekcijnym.

Wytyczne globalne IDF 2025 utrzymują metforminę jako podstawę leczenia początkowego, ale rekomendują jej łączenie z SGLT2i lub GLP-1 RA u chorych z chorobami lub ryzykiem sercowo-nerkowym. Przy nieskuteczności leczenia zalecana jest szybka intensyfikacja poprzez dodawanie kolejnych leków, zwłaszcza SGLT2i i GLP-1 RA o ile nie były wcześniej stosowane.

Wytyczne dla lekarzy rodzinnych TMR/PTD/KLR 2022 zakładają, że po niepowodzeniu monoterapii metforminą należy dołączyć kolejny lek, uwzględniając choroby współistniejące i preferencje pacjenta. U osób z ASCVD, HF lub PChN preferowane są SGLT2i i/lub GLP-1 RA. Fiozyny należy rekomendować w przypadku skurczowej niewydolności serca i PChN. W otyłości rekomendowane są przede wszystkim GLP-1 RA lub SGLT2i. Kolejnym etapem leczenia jest terapia trójkowa (dołączenie leków z innych niż dotychczas stosowane grup terapeutycznych) lub włączenie insuliny bazowej.

Raport konsensusu ADA/EASD 2022 promuje indywidualizację terapii i ochronę narządową. Metformina pozostaje standardowym lekiem pierwszego wyboru, ale decyzja o zastosowaniu GLP-1 RA lub SGLT2i powinna być niezależna od wcześniejszego leczenia metforminą, jeśli występuje ASCVD, HF, PChN lub wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe. Zalecana jest wczesna terapia skojarzona u chorych z wysokim HbA_{1c} oraz stosowanie leków o komplementarnych mechanizmach działania. Konsensus zaleca rozważenie modyfikacji terapii przez zastosowanie leku złożonego, w celu poprawy przestrzegania zaleceń i uproszczenia farmakoterapii.

Wytyczne brytyjskie NICE 2026 zawierają gotowy algorytm postępowania, szczegółowo dostosowując farmakoterapię do chorób współistniejących. U większości pacjentów rekomendowane jest rozpoczęcie leczenia od metforminy MR i inhibitora SGLT2. W zależności od sytuacji klinicznej intensyfikację stanowią DPP-4i, GLP-1 RA, tirzepatyd, pioglitazon, sulfonilomocznik lub insulina. Wytyczne podkreślają konieczność kontynuacji SGLT2i ze względu na korzyści sercowo-nerkowe oraz zakaz jednoczesnego stosowania GLP-1 RA/tirzepatydu z DPP-4i.

Podsumowane wytycznych klinicznych w zakresie farmakoterapii cukrzycy typu 2 u pacjentów z towarzyszącą przewlekłą chorobą nerek

Analizowane wytyczne (PTD 2026, IDF 2025, TMR/PTD/KLR 2022, ADA/EASD 2022 oraz NICE 2026) są spójne w zakresie celu terapeutycznego, wskazując, iż u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz przewlekłą chorobą nerek celem leczenia jest nie tylko kontrola glikemii, ale również spowolnienie progresji PChN i zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego. SGLT2i są obecnie lekami pierwszego wyboru u pacjentów z cukrzycą typu 2 i PChN. GLP-1 RA (lub GIP/GLP-1 RA) stanowią preferowaną alternatywę lub uzupełnienie terapii, szczególnie gdy istnieje dodatkowe ryzyko sercowo-naczyniowe lub otyłość. Zalecana jest wczesna terapia skojarzona (SGLT2i + metformina/GLP-1 RA), zwłaszcza u pacjentów wysokiego ryzyka. Insulinoterapia powinna być wdrażana dopiero przy nieskuteczności terapii nieinsulinowych, ale równolegle z kontynuacją terapii nefroprotekcijnej.

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

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTD 2026 (Polska)	<u>Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego</u> - Jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2 należy rozważyć w pierwszej kolejności inhibitory SGLT2 (flozyny) lub agonistów receptora GLP-1 oraz GIP/GLP-1, lub metforminę. U pacjentów z udokumentowaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub współistnieniem wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego wybór powinien uwzględniać w pierwszej kolejności efekt sercowo-naczyniowy i nefroprotekcję leków. [A] - Terapię skojarzoną w nowo rozpoznanej cukrzycy typu 2 należy rozważyć u pacjentów z wymienionych wyżej grup ryzyka oraz w nasilonej hiperglikemii ($HbA_{1c} \geq 8,5\%$). [A] <u>Intensyfikacja leczenia – najważniejsze rekomendacje</u> - Jeżeli leczenie rozpoczęto od monoterapii, która staje się niewystarczająca do osiągnięcia lub utrzymania docelowej wartości HbA_{1c}, należy dodać drugi lek przeciwhiperglikemiczny. [A] - U pacjentów z ASCVD, HF, PChN lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego przy intensyfikacji leczenia powinno się zastosować w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową. [A] - U pacjentów z niewydolnością serca należy preferować flozyny, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania powinno się stosować agonistów receptora GLP-1 lub GIP/GLP-1. [A] - U pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub licznymi czynnikami ryzyka albo przewlekłą chorobą nerek należy rozważyć zastosowanie dwóch grup leków (flozyn lub agonistów receptora GLP-1 albo GIP/GLP-1). Wczesna terapia skojarzona ww. lekami powinna być w wymienionych powyżej przypadkach rozważana u każdego pacjenta niezależnie od osiągnięcia celu terapeutycznego. [A] - Postępujący charakter cukrzycy typu 2 powoduje, że terapia insuliną w indywidualnie dobranych modelach jest wskazana u wielu osób z tą chorobą. [B] <u>Intensyfikacja leczenia do terapii wielolekowej po nieskutecznej terapii inicjującej</u> - I etap: dołączenie do monoterapii lub dwulekowej terapii skojarzonej leku z klasy, która nie była uprzednio stosowana: metformina, SGLT-2i, leki inkretynowe (DPP-4i, GLP-1 RA, GIP/GLP-1 RA), pochodna sulfonilomocznika, agonista PPAR-γ. Wybór leku na każdym etapie powinien uwzględniać schorzenia towarzyszące: - u pacjentów z ASCVD, HF, PChN lub licznymi czynnikami ryzyka MACE powinno się zastosować w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową: SGLT-2i, niektóre leki z grupy GLP-1 RA i GIP/GLP-1 RA. - w przypadku współistnienia otyłości wskazane jest preferowanie GLP-1 RA lub GIP/GLP-1 RA; - przy dużym ryzyku hipoglikemii należy rozważyć te same grupy leków oraz DPP-4i lub agonistę PPAR-γ. - II etap: terapia trójkowa lub czterolekowa z zastosowaniem leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: metformina, SGLT2i, GLP-1 RA, GIP/GLP-1 RA, pochodne sulfonilomocznika, DPP-4i, agonista PPAR-γ. - III etap: insulinoterapia prosta, z zastosowaniem insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający, analog ultradługodziałający), z kontynuacją leków doustnych lub leków w iniekcjach, zwłaszcza przy współistniejącej otyłości. U pacjentów będących na pierwszej terapii iniekcyjnej, np. insulinie bazowej lub GLP-1 RA, możliwa jest intensyfikacja przez zastosowanie preparatów złożonych o stałej proporcji insuliny bazowej i agonisty receptora GLP-1. Preparaty te mogą być także pierwszą terapią iniekcyjną. - IV etap: insulinoterapia złożona z rekomendowaną kontynuacją podawania leków doustnych lub w iniekcjach, zwłaszcza przy utrzymującej się nadmiernej masie ciała. <u>Uproszczenie modelu leczenia</u> - Zmniejszenie liczby wstrzyknięć insuliny i jej stosowanej dawki przez indywidualnie dobrane skojarzenie z lekami przeciwhiperglikemicznymi nieinsulinowymi. - Brak upraszczania terapii przeciwhiperglikemicznej u pacjentów mających wskazania do tego typu postępowania jest formą inercji terapeutycznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Pacjenci z cukrzycą typu 2 uprzednio leczeni w modelu jedno- lub dwulekowym metforminą i/lub innym lekiem lub lekami NA KAŻDYM ETAPIE LECZENIA NALEŻY DĄŻYĆ DO OSIĄGNIĘCIA INDYWIDUALNIE ZDEFINIOWANEGO CELU GLIKEMICZNEGO ORAZ MASY CIAŁA Edukacja i postępowanie behawioralne <pre> graph TD A[Miażdżycowa choroba CV, niewydolność serca, przewlekła choroba nerek, bardzo wysokie ryzyko CV związane z licznymi czynnikami ryzyka CV] -- "+" --> B[Dodaj inhibitor SGLT-2 lub agonistę receptora* GLP-1, o ile nie był wcześniej stosowany] A -- "-" --> C[Kontynuacja terapii] B --> D[Jeżeli HbA1c powyżej celu] C --> E[Jeżeli HbA1c powyżej celu] D --> F[Dodanie jednego, a następnie drugiego leku z innej klasy, która nie była dotąd stosowana: • metformina • inhibitor DPP-4 • agonista receptora GLP-1 • PSM • inhibitor SGLT-2 • TZD • podwójny agonista receptorów GIP/GLP-1 • insulina bazowa] E --> G[Rozważ dodanie jednego, a następnie drugiego leku z innej klasy, która nie była dotąd stosowana: • metformina • inhibitor DPP-4 • agonista receptora GLP-1 • PSM • inhibitor SGLT-2 • TZD • podwójny agonista receptorów GIP/GLP-1 • insulina bazowa] F --> H[Jeżeli HbA1c powyżej celu] G --> H H --> I[Insulina bazowa (o ile nie została wcześniej wdrożona) lub preparat złożony o stałej proporcji insuliny bazowej i agonisty receptora GLP-1, lub insulinoterapia złożona w terapii skojarzonej z lekami doustnymi lub agonistą receptora GLP-1 w postaci iniekcji] </pre> Rysunek 1. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio leczonych w modelu jedno- lub dwulekowym metforminą i/lub innym lekiem lub lekami Siła rekomendacji: Poziom A – Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych, kontrolowanych prób klinicznych z randomizacją o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonej wieloośrodkowej próby klinicznej, dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych; Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine Uniwersytetu w Oksfordzie.; Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych, kontrolowanych prób klinicznych z randomizacją o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonej, jednoośrodkowej lub wieloośrodkowej próby klinicznej, dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych. Poziom B – Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru, dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych; Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego. Źródło finansowania: brak informacji. Konflikt interesów: przedstawiono konflikty interesów autorów.
IDF 2025 (międzynarodowe)	<u>Globalne wytyczne International Diabetes Federation dotyczące praktyki klinicznej postępowania w cukrzycy typu 2</u> Optymalna farmakoterapia inicjująca: Brak powikłań [cukrzycy/zdrowotnych] lub niskie ryzyko sercowo-nerkowe: • metformina; • terapia skojarzona jako opcja leczenia. Ryzyko wystąpienia lub współwystępowanie powikłań sercowo-nerkowych: • metformina w skojarzeniu z inhibitorami SGLT2 lub agonistami GLP-1; • w przypadku niewydolności serca zaleca się stosowanie inhibitorów SGLT2. Optymalna intensyfikacja leczenia do terapii wielolekowej po nieskutecznej terapii inicjującej: Brak powikłań [cukrzycy/zdrowotnych] lub niskie ryzyko sercowo-nerkowe: • jeśli pacjent w ramach terapii inicjującej przyjmuje wyłącznie metforminę: ○ dodać inhibitor SGLT2; ○ u osób otyłych: dodać agonistę GLP-1; • w przypadku inicjującej terapii skojarzonej: ○ dodać inhibitor SGLT2 lub agonistę GLP-1; ○ jeśli pacjent już przyjmuje inhibitor SGLT2 lub agonistę GLP-1 dodać lek z innej grupy leków. Ryzyko wystąpienia lub współwystępowanie powikłań sercowo-nerkowych: • jeśli pacjent w ramach terapii inicjującej przyjmuje wyłącznie metforminę:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- o dodać inhibitor SGLT2 lub agonistę receptora GLP-1; - o u osób otyłych: dodać agonistę receptora GLP-1; • w przypadku inicjującej terapii skojarzonej: - o dodać inhibitor SGLT2 lub agonistę receptora GLP-1; - o jeśli pacjent już przyjmuje inhibitor SGLT2 lub agonistę receptora GLP-1 dodać lek z innej grupy leków. Terminowa intensyfikacja leczenia ma kluczowe znaczenie dla przezwyciężenia inercji terapeutycznej, natomiast deintensyfikację leczenia należy rozważyć u osób osiągających lub zbliżających się do docelowych wartości glikemii, szczególnie u osób starszych oraz narażonych na występowanie hipoglikemii. Terapia insulinowa stanowi kluczową opcję w przypadku cukrzycy typu 2, gdy metody leczenia bez użycia insuliny nie pozwalają osiągnąć docelowych wartości glikemii. <i>Sila rekomendacji: brak informacji.</i> <i>Źródło finansowania: wsparcie Sanofi i Servier.</i> <i>Konflikt interesów: brak informacji.</i>
TMR/PTD/KLR 2022 (Polska)	Wytuczne rozpoznawania i leczenia cukrzycy dla lekarzy rodzinnych Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego <u>Intensyfikacja leczenia (gdy monoterapia metforminą w maksymalnych zalecanych lub tolerowanych dawkach jest niewystarczająca do osiągnięcia lub utrzymania docelowych wartości HbA_{1c})</u> I etap: • Dołączenie drugiego leku doustnego lub agonisty receptora GLP-1, uwzględniając schorzenia towarzyszące, mając na uwadze skuteczność, ryzyko hipoglikemii, możliwości finansowe i preferencje pacjenta. • Preferowane jest zastosowanie inhibitorów SGLT-2 i/lub agonistów receptora GLP-1 w przypadku chorób sercowo-naczyniowych (ChSN): miażdżycy, skurczowej niewydolności serca, czynników ryzyka sercowo-naczyniowego lub PChN ze względu na udowodniony korzystny wpływ ww. leków na ryzyko progresji ChSN i PChN oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową. - o SGLT2i należy rekomendować w przypadku skurczowej niewydolności serca i PChN (w przypadku zaistnienia przeciwwskazań do flozyn należy zastosować agonistów receptora GLP-1). - o Agonistów receptora GLP-1 należy rekomendować w pierwszej kolejności w przypadku miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, gdy dodatkowo istnieją liczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. • W przypadku współistnienia otyłości należy preferować leki z grupy agonistów receptora GLP-1 lub inhibitorów SGLT-2. II etap: • terapia trójkłowa łącząca metforminę oraz dwa inne leki o różnym mechanizmie działania z grup: inhibitorów SGLT-2, agonistów receptora GLP-1, pochodnych sulfonilomocznika, inhibitorów DPP-4 lub agonistów PPAR-γ; • możliwość dołączenia do metforminy insuliny bazowej z pominięciem ww. etapów. <pre> graph TD Start[Pacjenci z cukrzycą typu 2 uprzednio leczeni metforminą] --> Decision[Miażdżycowa choroba CV, niewydolność skurczowa serca, przewlekła choroba nerek, bardzo wysokie ryzyko CV związane z licznymi czynnikami ryzyka CV] Decision -- "+" --> Add1[Dodaj inhibitor SGLT-2 lub agonistę receptora GLP-1] Decision -- "-" --> Continue[Kontynuacja monoterapii metforminą] Add1 --> HbA1c1[Jeżeli HbA1c powyżej celu] Continue --> HbA1c1 HbA1c1 --> Box1["Rozważ dodanie jednego, a następnie drugiego leku innej klasy: • agonista receptora GLP-1 lub inhibitor SGLT-2 • inhibitor DPP-4 • PSM • TZD • insulina bazowa"] HbA1c1 --> Box2["Rozważ dodanie jednego, a następnie drugiego leku innej klasy: • agonista receptora GLP-1 • inhibitor SGLT-2 • inhibitor DPP-4 • PSM • TZD • insulina bazowa"] Box1 --> HbA1c2[Jeżeli HbA1c powyżej celu] Box2 --> HbA1c2 HbA1c2 --> Final["Insulina bazowa (o ile nie została wcześniej wdrożona) lub insulinoterapia złożona w terapii skojarzonej z lekami doustnymi lub agonistą receptora GLP-1"] </pre> Rysunek 2. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio leczonych metforminą

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<u>Sila rekomendacji:</u> brak informacji. <u>Źródło finansowania:</u> wsparcie Sanofi i Servier. <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji.
ADA & EASD 2022 (USA & UE)	<u>Postępowanie w przypadku hiperglikemii w cukrzycy typu 2. Raport konsensusu Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA) oraz Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą (EASD)</u> Ogólnym celem leczenia cukrzycy typu 2 jest utrzymanie jakości życia i unikanie powikłań. Podejście do leczenia musi być całościowe i wieloaspektowe, uwzględniające fakt, że cukrzyca typu 2 jest chorobą przewlekłą. Metformina pozostaje lekiem z wyboru u większości osób z cukrzycą. - Należy rozważyć początkową terapię skojarzoną lekami obniżającymi poziom glukozy, szczególnie u osób: - z wysokim HbA_{1c} w momencie diagnozy (>70 mmol/mol [$>8,5\%$]), - w wieku < 40 lat (bez względu na HbA_{1c}), - u których stopniowe podejście opóźniałoby dostęp do leków zapewniających ochronę sercowo-nerkową niezależnie od działania obniżającego glukozę; - u których metformina jest przeciwwskazana lub nie jest dobrze tolerowana. - Warto włączyć, a nie zastępować, terapie obniżające poziom glukozy z komplementarnymi mechanizmami działania. - U osób z niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek, potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową lub wieloma czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych decyzja o zastosowaniu agonisty receptora GLP-1 lub inhibitora SGLT2 powinna być niezależna od wcześniejszego stosowania metforminy. - Należy stosować leki chroniące narządy (GLP-1 RA, SGLT2i, TZD) u osób z chorobami sercowo-nerkowymi, NASH lub z wysokim ryzykiem tych chorób. Aby zmniejszyć ryzyko MACE i niewydolności serca oraz poprawić wyniki nerkowe: - U osób z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową powinno się stosować GLP-1RA albo SGLT2i o udowodnionym działaniu. - U osób z przewlekłą chorobą nerek i eGFR ≥ 20 ml/min/1,73m² oraz UACR > 3,0mg/mmol (>30mg/g) powinno się rozpocząć leczenie inhibitorem SGLT2, o udowodnionych korzyściach nefroprotektoryjnych. Wskazania i progi eGFR mogą się różnić w zależności od regionu. Jeśli leczenie SGLT2i nie jest tolerowane lub jest przeciwwskazane, można rozważyć agonistę receptora GLP-1 z udowodnionymi korzyściami sercowo-naczyniowymi i kontynuować jego stosowanie do momentu, gdy wskazane będzie leczenie nerkozastępcze. - U osób z niewydolnością serca powinno się stosować inhibitory SGLT2. - U osób bez stwierdzonej choroby sercowo-naczyniowej, ale z wieloma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (np. wiek ≥ 55 lat, otyłość, nadciśnienie, nikotynizm, dyslipidemia czy albuminuria), można zastosować lek z udowodnioną korzyścią: GLP-1 RA albo SGLT2i. - U osób z niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek, ustaloną chorobą sercowo-naczyniową lub wieloma czynnikami ryzyka ChSN decyzja o zastosowaniu GLP-1 RA lub SGLT2i o udowodnionym działaniu kardio/nefroprotektoryjnym powinna być niezależna od wyjściowego HbA_{1c}. - Przed rozpoczęciem insulinoterapii warto rozważyć stosowanie agonisty receptora GLP-1. - Po rozpoczęciu terapii insuliną należy kontynuować stosowanie leków obniżających poziom glukozy chroniących narządy oraz metforminy. - Należy rozważyć stosowanie leków złożonych o stałej dawce – mogą poprawić przestrzeganie zaleceń dotyczących przyjmowania leków.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																																
	USE OF GLUCOSE-LOWERING MEDICATIONS IN THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES HEALTHY LIFESTYLE BEHAVIOURS; DIABETES SELF-MANAGEMENT EDUCATION AND SUPPORT (DSMES); SOCIAL DETERMINANTS OF HEALTH (SDOH) Goal: Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Patients with Type 2 Diabetes (in addition to comprehensive CV risk management)* +ASCVD† Defined differently across CVDs but all included individuals with established CVD (e.g. MI, stroke, any revascularisation procedure). Variability includes: conditions such as transient ischaemic attacks, unstable angina, angina pectoris, asymptomatic or asymptomatic coronary artery disease. +Indicators of high risk While definitions vary, most comprise ≥ 55 years of age with two or more additional risk factors (including obesity, hypertension, smoking, dyslipidaemia or albuminuria) +HF Current or prior symptoms of HF with documented HFEF or HFpEF +CKD eGFR < 60 ml/min per 1.73 m² OR albuminuria (ACR) ≥ 3.0 mg/mmol (30mg/g). These measurements may vary over time; thus, a repeat measure is required to document CKD. +ASCVD/Indicators of High Risk GLP-1 RA* with proven CVD benefit ETHEREAL OR SGLT2i with proven CVD benefit If HbA_{1c} above target • For patients on a GLP-1 RA consider adding SGLT2i with proven CVD benefit or vice versa • TZDs +HF SGLT2i with proven HF benefit in this population +CKD on maximally tolerated dose of ACEi/ARB PREFERABLY SGLT2i with primary evidence of reducing CKD progression Use SGLT2i in people with an eGFR ≥ 20 ml/min per 1.73 m²; use initiated should be continued until initiation of dialysis or transplantation OR GLP-1 RA with proven CVD benefit if SGLT2i not tolerated or contraindicated If HbA_{1c} above target, for patients on SGLT2i consider incorporating a GLP-1 RA or vice versa Goal: Achievement and Maintenance of Glycaemic and Weight Management Goals Glycaemic Management: Choose approaches that provide the efficacy to achieve goals: Metformin OR Agent(s) including COMBINATION therapy that provide adequate EFFICACY to achieve and maintain treatment goals. Consider avoidance of hypoglycaemia a priority in high-risk individuals. In general, higher efficacy approaches have greater likelihood of achieving glycaemic goals. Efficacy for glucose lowering Very High: Dapagliflozin (high dose), Semaglutide, Tirzepatide, Insulin Combination Oral, Combination Injectable (GLP-1 RA/Insulin) High: GLP-1 RA (not listed above), Metformin, SGLT2i, Sulfonylurea, TZD Intermediate: DPP-4i Achievement and Maintenance of Weight Management Goals: Set individualised weight management goals General lifestyle advice: medical nutrition therapy/weight patterns/ physical activity Intensive evidence-based structured weight management programme Consider medication for weight loss Consider metabolic surgery When choosing glucose-lowering therapies: Consider regimen with high- to very-high dual glucose and weight efficacy Efficacy for weight loss Very High: Semaglutide, Tirzepatide High: Dapagliflozin, Liraglutide Intermediate: GLP-1 RA (not listed above), SGLT2i Neutral: DPP-4i, Metformin If additional cardiovascular risk reduction or glycaemic lowering needed If HbA_{1c} above target Rysunek 3. Schemat zastosowania leków obniżających poziom glukozy w leczeniu cukrzycy typu 2 <u>Sila rekomendacji:</u> brak informacji. <u>Źródło finansowania:</u> American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes. <u>Konflikt interesów:</u> autorzy podali informacje o konflikcie interesów.																																
NICE 2026	Wytyczne National Institute for Health and Care Excellence dot. postępowania w cukrzycy typu 2 u dorosłych Algorytm farmakoterapii rekomendowany przez NICE przedstawiono w tabeli poniżej. Tabela. 1. Schemat farmakoterapii w cukrzycy typu 2 z uwzględnieniem chorób współistniejących <table><tr><th>Choroby współistniejące</th><th>Terapia inicjująca</th><th>Intensyfikacja I etap</th><th>Intensyfikacja II etap</th></tr><tr><td>brak</td><td>metformina MR + SGLT-2i</td><td>DPP-4i</td><td>sulfonilomocznik lub pioglitazon lub insulina</td></tr><tr><td>otyłość</td><td>metformina MR + SGLT-2i</td><td>GLP-1 lub tirzepatyd lub DPP-4i (gdy ww. przeciwwskazane)</td><td>sulfonilomocznik lub pioglitazon lub insulina</td></tr><tr><td>PChN</td><td> - eGFR > 30 ml/min/1,73 m²: metformina MR + SGLT-2i - eGFR >20 - < 30 ml/min/1,73 m²: DPP-4i + dapagliflozyna lub empagliflozyna - eGFR < 20 ml/min/1,73 m²: DPP-4i Jeśli DPP-4i jest przeciwwskazany: rozważyć pioglitazon lub insulinę.</td><td>DPP-4i</td><td>pioglitazon lub sulfonilomocznik (jeśli eGFR>30ml/min/1.73m²) lub insulina</td></tr><tr><td>cukrzyca < 40 r.ż.</td><td>metformina MR + SGLT-2i ew. GLP-1 lub tirzepatyd</td><td>GLP-1 lub tirzepatyd jeśli już stosowane, dodać: sulfonilomocznika lub pioglitazon lub insulinę jeśli GLP-1 lub tirzepatyd przeciwwskazane, dodać DPP-4i</td><td>sulfonilomocznik lub pioglitazon lub insulina</td></tr><tr><td>HF</td><td>metformina MR + SGLT-2i</td><td>DPP-4i</td><td>sulfonilomocznik lub insulina</td></tr><tr><td>ASCVD</td><td>metformina MR + SGLT-2i + semaglutyd</td><td>Sulfonilomocznik lub pioglitazon lub insulina</td><td>-</td></tr><tr><td>Oslabienie związane z wiekiem</td><td>metformina MR + ew. SGLT-2i</td><td>DPP-4i</td><td>pioglitazon lub sulfonilomocznik lub insulina</td></tr></table>	Choroby współistniejące	Terapia inicjująca	Intensyfikacja I etap	Intensyfikacja II etap	brak	metformina MR + SGLT-2i	DPP-4i	sulfonilomocznik lub pioglitazon lub insulina	otyłość	metformina MR + SGLT-2i	GLP-1 lub tirzepatyd lub DPP-4i (gdy ww. przeciwwskazane)	sulfonilomocznik lub pioglitazon lub insulina	PChN	- eGFR > 30 ml/min/1,73 m²: metformina MR + SGLT-2i - eGFR >20 - < 30 ml/min/1,73 m²: DPP-4i + dapagliflozyna lub empagliflozyna - eGFR < 20 ml/min/1,73 m²: DPP-4i Jeśli DPP-4i jest przeciwwskazany: rozważyć pioglitazon lub insulinę.	DPP-4i	pioglitazon lub sulfonilomocznik (jeśli eGFR>30ml/min/1.73m ²) lub insulina	cukrzyca < 40 r.ż.	metformina MR + SGLT-2i ew. GLP-1 lub tirzepatyd	GLP-1 lub tirzepatyd jeśli już stosowane, dodać: sulfonilomocznika lub pioglitazon lub insulinę jeśli GLP-1 lub tirzepatyd przeciwwskazane, dodać DPP-4i	sulfonilomocznik lub pioglitazon lub insulina	HF	metformina MR + SGLT-2i	DPP-4i	sulfonilomocznik lub insulina	ASCVD	metformina MR + SGLT-2i + semaglutyd	Sulfonilomocznik lub pioglitazon lub insulina	-	Oslabienie związane z wiekiem	metformina MR + ew. SGLT-2i	DPP-4i	pioglitazon lub sulfonilomocznik lub insulina
Choroby współistniejące	Terapia inicjująca	Intensyfikacja I etap	Intensyfikacja II etap																														
brak	metformina MR + SGLT-2i	DPP-4i	sulfonilomocznik lub pioglitazon lub insulina																														
otyłość	metformina MR + SGLT-2i	GLP-1 lub tirzepatyd lub DPP-4i (gdy ww. przeciwwskazane)	sulfonilomocznik lub pioglitazon lub insulina																														
PChN	- eGFR > 30 ml/min/1,73 m²: metformina MR + SGLT-2i - eGFR >20 - < 30 ml/min/1,73 m²: DPP-4i + dapagliflozyna lub empagliflozyna - eGFR < 20 ml/min/1,73 m²: DPP-4i Jeśli DPP-4i jest przeciwwskazany: rozważyć pioglitazon lub insulinę.	DPP-4i	pioglitazon lub sulfonilomocznik (jeśli eGFR>30ml/min/1.73m ²) lub insulina																														
cukrzyca < 40 r.ż.	metformina MR + SGLT-2i ew. GLP-1 lub tirzepatyd	GLP-1 lub tirzepatyd jeśli już stosowane, dodać: sulfonilomocznika lub pioglitazon lub insulinę jeśli GLP-1 lub tirzepatyd przeciwwskazane, dodać DPP-4i	sulfonilomocznik lub pioglitazon lub insulina																														
HF	metformina MR + SGLT-2i	DPP-4i	sulfonilomocznik lub insulina																														
ASCVD	metformina MR + SGLT-2i + semaglutyd	Sulfonilomocznik lub pioglitazon lub insulina	-																														
Oslabienie związane z wiekiem	metformina MR + ew. SGLT-2i	DPP-4i	pioglitazon lub sulfonilomocznik lub insulina																														

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Optymalizacja terapii - Jeśli pacjent osiągnął swój indywidualny docelowy poziom glikemii oraz docelową masę ciała należy rozważyć kontynuację stosowania wszystkich leków, które przyczyniły się do osiągnięcia tych wyników. - Należy rozważyć kontynuację stosowania inhibitorów SGLT-2 ze względu na ich korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy lub nerki, nawet jeśli nie pomagają one pacjentowi osiągnąć indywidualnie ustalonych celów glikemicznych. - Nie należy podawać jednocześnie agonisty receptora GLP-1 lub tirzepatytu oraz inhibitora DPP-4. <i>Siła rekomendacji: brak informacji.</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji.</i> <i>Konflikt interesów: brak informacji.</i>

ADA – American Diabetes Association, ASCVD – miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); ChSN – choroby sercowo-naczyniowe; CV – sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular*); DPP-4i – Inhibitory dipeptydylopeptydazy-4 (ang. *dipeptidyl peptidase-4 inhibitors*); EASD – European Association for the Study of Diabetes, eGFR – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*); GLP/GLP-1 RA – podwójny agonista receptorów glukozozależnego peptydu insulinotropowego oraz peptydu glukagonopodobnego typu 1 (ang. *gastric inhibitory peptide/ glucagon-like peptide 1 receptor agonist*); GLP-1 RA – agonista peptydu glukagonopodobnego 1 (ang. *glucagon-like peptide 1 receptor agonist*); HbA_{1c} – hemoglobina glikowana; HF – niewydolność serca (ang. *heart failure*); IDF – International Diabetes Federation, insulina NPH – insulina ludzka o pośrednim (średnio długim) czasie działania (izofanowa); KLR – Kolegium Lekarzy Rodzinnych, MACE – poważne zdarzenia sercowo-naczyniowych (ang. *major adverse cardiac events*), metformina MR – metformina o przedłużonym uwalnianiu (ang. *modified release*), NASH – niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (ang. *non-alcoholic steatohepatitis*); PChN – przewlekła choroba nerek, PPAR-γ – receptor aktywowany przez proliferatory peroksyosomów gamma (grupa tiazolidynodionów); PSM – pochodne sulfonilomocznika, PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, SGLT2i – inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (ang. *sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors*); TMR – Towarzystwo Medycyny Rodzinnej; TZD – tiazolidynodiony; UACR – wskaźnik stosunku albuminy do kreatyniny w moczu (ang. *urine albumin-to-creatinine ratio*)

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Populacja, u której nie osiągnięto pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym:	Nie, w ramach analizy wpływu na budżet (AWB) nie uwzględniono możliwości stosowania SU, założono przejmowanie przez wnioskowaną technologię wyłącznie rynku floszyn z grupy limitowej 251.0.	„Dapagliflozyna, empagliflozyna oraz kanagliflozyna należą do tej samej klasy terapeutycznej inhibitorów SGLT-2, która zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi jest preferowaną opcją intensyfikacji leczenia po niepowodzeniu terapii m.in. metforminą oraz u pacjentów ze współistniejącą przewlekłą chorobą nerek. Leki te odzwierciedlają ten sam kierunek postępowania terapeutycznego co oceniana technologia, tj. zastosowanie floszyny jako leczenia dodawanego do metforminy. Dodatkowo ich wybór jako komparatorów znajduje uzasadnienie w aktualnych warunkach refundacyjnych – są one objęte refundacją w analizowanym wskazaniu, a tym samym odzwierciedlają nie tylko zalecany, lecz również realnie dostępny standard postępowania terapeutycznego”.	<u>Wybór zasadny, niepełny.</u> Wnioskodawca, w ramach AKL i AE ograniczył dobór komparatorów do substancji finansowanych ze środków publicznych. Należy jednak zauważyć, iż Wytyczne HTA nie wykluczają uwzględnienia poza substancjami refundowanymi preparatów nierefundowanych (szczególnie, że sam wnioskodawca jako dodatkowy komparator wskazał lek Xigduo (dapagliflozyna + metformina), który aktualnie nie jest w Polsce refundowany). Ponadto, w BIA wnioskodawcy uwzględniono stosowanie pełnopłatnych floszyn, co spowodowało brak spójności w analizach wnioskodawcy.
Populacja, u której nie osiągnięto pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, niezależnie od ryzyka sercowo-naczyniowego (bez bardzo wysokiego ryzyka):		„W analizowanej subpopulacji po niepowodzeniu leczenia metforminą pochodne sulfonilomocznika stosowane w skojarzeniu z metforminą należy uznać za standard leczenia (SoC, ang. <i>standard of care</i>) w warunkach polskich, rozumiany jako standard wynikający z dostępności terapii w aktualnej praktyce refundacyjnej. Należy przy tym podkreślić, że choć zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi po niepowodzeniu metforminy preferowane są inhibitory SGLT-2 lub agoniści receptora GLP-1, to w analizowanej subpopulacji brak refundowanego dostępu do tych technologii ogranicza ich znaczenie jako komparatorów. Z tego względu SU + metformina stanowią najbardziej adekwatny punkt odniesienia dla oceny wnioskowanej interwencji”.	
Populacja z przewlekłą chorobą nerek:			

• Pochodne sulfonilomocznika (SU) w skojarzeniu z MET			
Populacja aktualnie stosująca dapagliflozynę i metforminę w osobnych tabletkach: • Dapagliflozyna w skojarzeniu z MET		„Jedyna terapia identyczna składowo, refundowana i zastępowana przez preparat złożony DAPA+MET”.	<u>Wybór zasadny</u>
<u>Dodatkowy komparator</u> Xigduo (dapagliflozyna + chlorowodorek metforminy)		„Xigduo stanowi produkt referencyjny dla Diaflix Combo i zawiera tę samą kombinację substancji czynnych, tj. dapagliflozynę i metforminę. Produkt Xigduo nie jest obecnie objęty refundacją w Polsce, jednak ze względu na jego dostępność i wielkość sprzedaży na rynku polskim został uwzględniony jako dodatkowy komparator w celu zachowania spójności analiz”.	<u>Wybór zasadny</u>

Zgodnie z polskimi wytycznymi PTD 2026 w przypadku konieczności intensyfikacji leczenia do terapii wielolekowej po nieskutecznej terapii inicjującej, w I etapie należy dołączyć do monoterapii lub dwulekowej terapii skojarzonej leku z klasy, która nie była uprzednio stosowana: metformina, SGLT-2i, leki inkretynowe (DPP-4i, GLP 1 RA, GIP/GLP-1 RA), pochodna sulfonilomocznika, agonista PPAR γ . Również w kolejnych etapach dołącza się leki o różnych mechanizmach działania. Wytyczne wskazują szeroki wybór możliwych do zastosowania opcji: metformina, SGLT-2i, leki inkretynowe (DPP-4i, GLP 1 RA, GIP/GLP-1 RA), pochodna sulfonilomocznika, agonista PPAR γ .

Według opinii dr n. med. Wojciecha Matuszewskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie diabetologii, ankietowanego na potrzeby prac nad niniejszą AWA, komparatorami dla wnioskowanej technologii są:

- terapia metforminą i DPP4 (w preparacie łączonym bądź osobno) – „dodanie DPP4 poprawia wyrównanie metaboliczne (bez pozytywnego wpływu na nerki czy układ sercowo-naczyniowy)”;
- terapia metforminą i i-SGLT2 (w preparacie łączonym bądź osobno) – „dodanie flozyny poprawia rokowanie w zakresie niewydolności serca i nerek, oraz uzyskuje lepsze wyrównanie glikemii”;
- terapia metforminą, i-SGLT2 i GLP-RA – „obecnie najskuteczniejsze leczenie antyhiperglikemiczne jeżeli chodzi o poprawę glikemii, bezpieczeństwo sercowo-nerkowe i normalizację masy ciała (kolejny etap dodanie insulinoterapii)”.

W związku z powyższym, zdaniem analityków Agencji, wybór komparatorów wskazanych przez wnioskodawcę jest niepełny.

Warto także zwrócić uwagę, iż zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ (z dnia 17.06.2026 r.) refundacją został objęty kolejny lek, którego substancją czynną stanowi dapagliflozyna: Dapazyna. Ponadto, dostępne są także inne, nierefundowane obecnie, produkty lecznicze zawierające dapagliflozynę. Dostępne są również, aktualnie w Polsce nierefundowane: lek Synjardy (empagliflozyna + metformina) czy produkty lecznicze zawierające ertugliflozynę (np. leki: Steglujan (ertugliflozyna + sitagliptyna), Steglatro).

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej Wnioskodawcy (AKL) była „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”.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	„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. Do populacji docelowej Diaflix Combo należą pacjenci obecnie objęci refundacją dapagliflozyny oraz pacjenci obecnie nieobjęci refundacją dapagliflozyny. Populacja obecnie refundowana (populacja obecnie objęta refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny): - 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. - 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): - 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	Inna niż określona w kryteriach włączenia. Włączano do badania pacjentów bez postawionej diagnozy cukrzycy typu 2. Uczestnicy badania należą 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).	Podział na cztery subpopulacje (opierający się na aktualnych kryteriach refundacji dapagliflozyny) wynika z decyzji Wnioskodawcy. Wniosek refundacyjny został złożony dla zarejestrowanego wskazania, nie dla założonych subpopulacji. Patrz też rozdz. 2. w niniejszej AWA.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	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.		
Interwencja	„Dapagliflozyna w dawce 10 mg [na dobę] 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.	Brak w kryterium włączenia dawki metforminy. Należy zwrócić uwagę, że wnioskowaną technologią jest dapagliflozyna w skojarzeniu z metforminą w postaci jednej tabletki.
Komparatory	„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 przez dapagliflozynę): • Pochodne sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą. • Lek Xigduo (dapagliflozyna + metformina) – komparator dodatkowy, nierefundowany”.	Inny niż określony w kryteriach włączenia.	Opis komparatora: dapagliflozyna w skojarzeniu z metforminą jest nieprecyzyjny. W przypadku tego konkretnego komparatora: dwóch pojedynczych tabletek zamiast tabletki złożonej należy doprecyzować dawki substancji, aby odpowiadały preparatowi złożonemu. Wybór komparatorów prawidłowy, ale niepełny. Zgodnie z wytycznymi (zwłaszcza aktualnymi polskimi: PTD 2026) do komparatorów dla wnioskowanej populacji należą wszystkie leki z poniżej wymienionych grup: agoniści receptora GLP-1; inhibitory SGLT-2; podwójni agoniści receptorów GIP/GLP-1; inhibitory DPP-4; pochodne sulfonilomocznika (PSM); tiazolidynodiony (TZD); insulina bazowa. Ograniczenie komparatorów w populacji obecnie refundowanej wyłącznie do SGLT2i jest nieprawidłowe także ze względu na fakt wykluczenia GLP-1 RA i GIP/GLP-1 RA, które są zalecane przez wytyczne w tej populacji i refundowane w Polsce (pod pewnymi warunkami, jednak opis tej populacji przedstawiony przez Wnioskodawcę tych warunków nie wyklucza). Patrz też rozdz. 3.3. w niniejszej AWA.
Punkty końcowe	Ocena skuteczności: • poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, ang. Major Adverse Cardiovascular Events), tj. zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego, udar;	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki.	Brak punktów końcowych odnoszących się do oceny jakości życia.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	• 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).		
Typ badań	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.	Włączanie wyłącznie badań randomizowanych (RCT) w ramach oceny efektywności klinicznej nie daje możliwości włączenia badań z niższego poziomu wiarygodności w przypadku nieodnalezienia badań RCT. Właściwszym podejściem byłoby włączanie badań z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności. Brak badań z rzeczywistej praktyki klinicznej.
Inne kryteria	Język angielski lub polski. Pełen tekst dostępny online.	Streszczenia/Abstrakty/Publikacje niepełnotekstowe	Brak uwag.

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją:

- Nauck 2011 (długoterminowe eksploracyjne analizy wyników: Nauck 2014 i Del Prato 2015) – badanie, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny z pochodną sulfonilomocznika (glipizydem) jako terapii dodanej do metforminy u pacjentów z cukrzycą typu 2, niewłaściwie kontrolowaną za pomocą monoterapii metforminą;

oraz badania biorównoważności:



- de Bruin 2015 – badanie (NCT01055691), w którym oceniano farmakokinetykę dapagliflozyny i metforminy po podaniu leku złożonego o stałych dawkach substancji czynnych w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (ang. *fixed-dose combination immediate release*, FDC IR) w porównaniu do tabletek jednoskładnikowych.

Wnioskodawca odnalazł także 3 przeglądy systematyczne z metaanalizami (Duan 2021, Li 2022, Zediker 2025), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów SGLT2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 lub badano wpływ SGLT2i na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i nerkowych u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. We wszystkich analizach pośrednich dane dla dapagliflozyny pochodziły z badania DECLARE-TIMI 58, w którym DAPA 10 mg stosowano w skojarzeniu ze standardową terapią przeciwcukrzycową. Metforminę otrzymywało jedynie 82% pacjentów, bez informacji o jej dawkowaniu. Dodatkowo badanie DECLARE-TIMI 58 zostało wykluczone przez wnioskodawcę z przeglądu systematycznego (AKL, s. 116). W związku z powyższym żaden z trzech przeglądów nie zawiera informacji, umożliwiających wnioskowanie na temat analizowanej interwencji (terapia przy użyciu dapagliflozyny w dawce 5 mg w skojarzeniu z metforminą) i w niniejszej AWA odstąpiono od przedstawienia ich wyników. Szczegółowe informacje dostępne w rozdziale 3.2 oraz 5 AKL Wnioskodawcy.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizująco-weryfikacyjne w bazach PubMed (via Medline) i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji i wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone w dniu 09.07.2026 r. Odnaleziono publikację Schumm-Draeger 2015⁵, badającą skuteczność stosowania DAPA w połączeniu z MET, jednak ze względu na fakt, iż stosowana dawka metforminy nie odpowiada w pełni ocenianej interwencji, odstąpiono od przedstawienia wyników badania.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Nauck 2011 (NCT00660907) Źródło finansowania: AstraZeneca i Bristol-Myers Squibb	Międzynarodowe, wieloośrodkowe (w tym 64 ośrodki z 7 krajów europejskich) badanie randomizowane: • podwójnie zaślepienie; • dwuramienne; • typ hipotezy: non-inferiority dla pierwszorzędnego punktu końcowego, po jego potwierdzeniu: superiority dla pozostałych pkt końcowych; • okres obserwacji: 52 tyg. • długoterminowa eksploracyjna analiza wyników (Nauck 2014): 2 lata; • długoterminowa eksploracyjna analiza wyników (Del Prato 2015): 4 lata	<u>Interwencja:</u> dapagliflozyna rosnąco: 2,5 mg, następnie: 5 mg i 10 mg – na dobę; + metformina 1500 – 2500 mg/d (dawka w tym zakresie ustabilizowana u pacjenta przed rozpoczęciem badania i kontynuowana w trakcie); <u>Komparator:</u> glipizyd (PSM) rosnąco: 5 mg, następnie 10 mg, aż do 20 mg – na dobę; + metformina 1500 – 2500 mg/d (dawka w tym zakresie ustabilizowana u pacjenta przed rozpoczęciem badania i kontynuowana w trakcie)	<u>Kryteria włączenia:</u> • cukrzyca typu 2 niewystarczająco kontrolowana (HbA1c >6,5% i ≤10%); • wiek ≥18 lat; • stosowanie metforminy w monoterapii lub metformina + 1 inny doustny lek przeciwcukrzycowy (OAD) w dawce do połowy maksymalnej przez co najmniej 8 tygodni przed włączeniem do badania; • stężenie glukozy na czczo (FPG) ≤15 mmol/l; • stężenie peptydu C ≥0,33 nmol/l. <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> • słabo kontrolowana cukrzyca charakteryzująca się wielomoczem/polidypsją z utratą masy ciała >10%; • niewydolność lub zaburzenia czynności nerek; • klirens kreatyniny < 60 ml/min; • stosunek albuminy do kreatyniny w moczu >203,4 mg/mmol;	<u>Pierwszorzędowy:</u> • zmiana poziomu HbA1c względem baseline. <u>Pozostałe (wybrane):</u> • odsetek pacjentów osiągających HbA1c < 7%; • zmiana całkowitej masy ciała (Total Body Weight) względem baseline; • odsetek pacjentów zgłaszający min. 1 epizod hipoglikemii (definiowany jako „mniejszy”, „większy” lub „inny”); • odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie całkowitej masy ciała (TBW) o ≥5%; • częstość i rodzaj AEs, w tym SAEs; • występowanie epizodów hipoglikemii.
Badania biorównoważności				
de Bruin 2015 (NCT01055691) Źródło finansowania: AstraZeneca	Jednoośrodkowe (Niemcy), dwuczęściowe badanie randomizowane: • fazy I; • otwarte; • crossover (min. 7 dni przerwy między zmianą postaci leku); • część 1 i 2 badały różne dawki leków na osobnych populacjach.	<u>Interwencja:</u> dapagliflozyna i metformina IR (część 1: 2,5 mg/850 mg; część 2: 5 mg/1000 mg) w postaci FDC. <u>Komparator:</u> dapagliflozyna (część 1: 2,5 mg; część 2: 5 mg) i metformina (część 1: 850 mg; część 2: 1000 mg) w postaci osobnych tabletek IR.	<u>Kryteria włączenia:</u> • zdrowi dorośli (18-45 lat); • BMI: 18-29,9 kg/m² <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> • historia lub obecne schorzenia, które mogłyby wpłynąć na wyniki; • nieprawidłowe wyniki EKG	<u>Pierwszorzędowy:</u> • biorównoważność preparatu FDC wobec tabletek jednoskładnikowych. <u>Pozostałe (wybrane):</u> • czas (T_{max}) osiągnięcia C_{max} po podaniu leku; • okres półtrwania (T_{1/2}).

⁵ <https://dom-pubs.pericles-prod.literatumonline.com/doi/full/10.1111/dom.12387>

BMI – indeks masy ciała (ang. bodymass index); Cmax – maksymalne stężenie leku we krwi; FDC – lek złożony o stałych dawkach substancji czynnych (ang. fixed-dose combination); HbA1c – hemoglobina glikowana, IR – natychmiastowe uwalnianie (ang. immediate release), Tmax – czas, po którym Cmax zostaje osiągnięte

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4, 6 oraz 11.5 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 5 AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

W analizie klinicznej wnioskodawcy badanie randomizowane Nauck 2011 oceniono za pomocą narzędzia RoB2 (ang. Risk of Bias 2) jako badanie niskiej jakości (duży odsetek utraty pacjentów, wyniki dot. skuteczności dostępne dla 78% pacjentów). Zdaniem analityków Agencji ocena wnioskodawcy jest prawidłowa.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdz. 9. AKL wnioskodawcy):

- „Skuteczność kliniczną stosowania Diaflix 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 Diaflix Combo względem dapagliflozyny i metforminy stosowanej w odrębnych tabletkach”.
Komentarz analityków Agencji: Wnioskodawca ograniczył kryteria włączenia do przeglądu systematycznego do badań RCT, nie uwzględnił możliwości włączania badań z najwyższego dostępnego poziomu (patrz Tabela 5 niniejszej AWA).
- „W ramach oceny skuteczności klinicznej dla populacji obecnie objętej refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny nie odnaleziono żadnych badań RCT head-to-head porównujących dapagliflozynę do obranych komparatorów w tej populacji. Wnioskowanie o równoważności klinicznej floszyn względem siebie oparto na odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego metaanalizach sieciowych, w ramach których przeprowadzono porównania pośrednie pomiędzy poszczególnymi floszynami 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 włączono jedno badanie (Nauck 2011), pochodzące z analizy Diaflix. Badanie to jako jedyne spełniało kryteria włączenia do analizy, w ramach którego przeprowadzono porównanie z dobranym w tej populacji komparatorem – pochodnymi sulfonilomocznika 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”.

Ograniczenia jakości badań zidentyfikowane przez analityków:

- Strategia wyszukiwania w przeglądzie przedstawionym przez wnioskodawcę jest nieprawidłowa. W PICO interwencję stanowi terapia skojarzona dapagliflozyny z metforminą, wnioskodawca w kwerendach pominął hasła dot. metforminy. Skutkuje to włączeniem do przeglądu metaanaliz niespełniających kryterium PICO: w których interwencją jest dapagliflozyna, bez sprecyzowania w publikacjach czy stosowana jednocześnie z metforminą
- Strategia wyszukiwania zawarta w rozdziale 11.1 wymienia komparatory wyłącznie z grupy SGLT1, co ogranicza możliwości wyszukania badań porównujących interwencję z wszystkimi możliwymi komparatorami.
- Nie odnaleziono badań dotyczących części wnioskowanej populacji, tj. pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. W badaniu Nauck 2011, które ma być podstawą do wnioskowania o skuteczności w populacji z PChN (subpopulacja 4), kryterium wykluczenia stanowią niewydolność lub zaburzenia czynności nerek. W tabeli charakteryzującej populację włączoną do badania (Nauck 2011 – suplement, tabela 2) znajduje

się informacja o szacowanym bazowym eGFR uczestników, z której wynika, że kryterium eGFR opisane przez wnioskodawcę dla subpopulacji 4 (≥ 30 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m²) spełniało 54% pacjentów w kohorcie DAPA+MET oraz 50,8% pacjentów w kohorcie SU+MET. W publikacjach oraz na stronie clinical trials brak informacji na temat przyczyny obniżenia eGFR u uczestników, a przede wszystkim brak wyników stratyfikowanych wg tego parametru, co uniemożliwia wnioskowanie o skuteczności interwencji w subpopulacji 4.

- W badaniu Nauck 2011 zastosowane dawki leków nie odpowiadają dawkom zapewnianym przez analizowany produkt leczniczy. Pacjenci w badaniu stosowali metforminę w dawce 1 500-2 500 mg/dzień co wykracza poza zakres dawkowania interwencji (1 700-2 000 mg/dzień). Dapagliflozyna była podawana w coraz wyższych dawkach, od 2,5, przez 5 do 10 mg na dobę. Dawka DAPA w Diaflax Combo to 10 mg/dzień. Wyniki badania zostały przedstawione zbiorczo dla całej populacji.
- W badaniu Nauck 2011 nie przedstawiono wyników dla punktów końcowych: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE), zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgon niezależnie od przyczyny, hospitalizacje z powodu niewydolności serca, zawał mięśnia sercowego, udar.
- Nie odnaleziono badań dotyczących części wnioskowanej populacji, tj. pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania terapii skojarzonej metforminy z innymi produktami leczniczymi.
- Brak dokumentu rejestracyjnego Diaflax Combo (generyk produktu referencyjnego Xigduo) powoduje brak możliwości odniesienia się w niniejszej AWA do potencjalnych ograniczeń wskazanych w dokumencie.
- Lek referencyjny został zarejestrowany na podstawie badania przy użyciu tabletek jednoskładnikowych. Skutkuje to brakiem badań dla postaci złożonej i utrudnia wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji.
- Wnioskodawca nie dostarczył raportu oceniającego lek generyczny Diaflax Combo ani żadnych dokumentów potwierdzających przedstawione w AKL Wnioskodawcy wyniki badań biorównoważności.
- W badaniach włączonych do przeglądu wnioskodawcy nie raportowano wyników dotyczących jakości życia.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia syntezy badań według wnioskodawcy (rozdz. 9. AKL wnioskodawcy):

Nie wskazano.

Ograniczenia dotyczące syntezy wyników zidentyfikowane przez analityków:

- Nie przeprowadzono porównania pośredniego dla oceny skuteczności interwencji wobec komparatorów, przy braku bezpośrednich badań.
- Nie przedstawiono zestawienia wyników.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

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

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

DAPA+MET vs SU+MET (pacjenci po niepowodzeniu leczenia metforminą)

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

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

Tabela 7. Wyniki analizy skuteczności: pacjenci rozpoczynający leczenie, DAPA+MET vs SU+MET (okres obserwacji: Nauck 2011 - 52 tyg. Nauck 2014 - 104 tyg., Del Prato 2015 - 208 tyg.)

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

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

Badanie biorównoważności – de Bruin 2015

Zgodnie z wytycznymi EMA⁶ biorównoważność uznaje się za wykazaną, jeżeli dwustronne 90% przedziały ufności dla stosunków średnich geometrycznych parametrów AUC i C_{max} mieszczą się w standardowym zakresie akceptacji 80,00–125,00%. Badanie de Bruin 2015 wykazało biorównoważność preparatu złożonego (FDC) dapagliflozyny z metforminą względem równoczesnego podawania obu substancji w oddzielnych tabletkach. Dla obu substancji czynnych wartości AUC i C_{max} spełniały standardowe kryteria biorównoważności (90% CI w zakresie 0,80–1,25). Okres półtrwania ($T_{1/2}$) był podobny w grupach porównywanych preparatów. Parametr ten wg wytycznych EMA nie stanowi kryterium oceny biorównoważności.

Tabela 8. Wyniki analizy farmakokinetycznej porównania FDC vs tabletki jednoskładnikowe (de Bruin 2015)

Tabletka jednoskładnikowa	FDC dawka DAPA/MET (mg/mg)	Iloraz średnich najmniejszych kwadratów (90%CI) FDC vs oddzielne tabletki		
		AUC _{0-t}	AUC _{inf}	C _{max}
DAPA 2,5 mg	2,5/850	1,02 (1,00–1,04)	1,02 (1,00–1,04)	1,03 (0,97–1,10)
DAPA 5 mg	5/1 000	1,00 (0,98–1,02)	0,99 (0,97–1,02)	1,07 (0,99–1,15)
MET 850 mg	2,5/850	1,00 (0,97–1,03)	0,98 (0,94–1,01)	0,97 (0,92–1,01)
MET 1 000mg	5/1 000	1,00 (0,97–1,03)	0,99 (0,95–1,03)	1,00 (0,97–1,03)

AUC_{0-t} – pole pod krzywą stężenia leku w osoczu do czasu od momentu podania do czasu t (ang. area under plasma concentration); AUC_{inf} – pole pod krzywą stężenia leku w osoczu do czasu od momentu podania do nieskończoności; CI – przedział ufności (ang. confidence interval); C_{max} – maksymalne stężenie leku w osoczu (ang. maximum plasma drug concentration); DAPA – dapagliflozyna; FDC – lek złożony o stałych dawkach substancji czynnych (ang. fixed-dose combination); MET – metformina

⁶ EMA 2010

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

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

W badaniu Nauck 2011 (oraz kolejne publikacje: Nauck 2014, Del Prato 2015) zestawiono wyniki odnoszące się do poszczególnych ocenianych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa porównywanych terapii. Nie wskazano czy stosowano testy statystyczne pozwalające na porównanie częstości występowania poszczególnych zdarzeń między interwencjami.

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

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

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

Tabela 9. Wyniki analizy bezpieczeństwa: pacjenci rozpoczynający leczenie, DAPA+MET vs SU+MET [Nauck 2011: 52 tyg. obs., Nauck 2014: 104 tyg. obs., Del Prato 2015: 208 tyg. obs.]

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

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events); DAPA – dapagliflozyna, MET – metformina; SAE – poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events); SU – pochodne sulfonilomocznika

Tabela 10. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane dla całego okresu trwania badania (Nauck 2011, Nauck 2014, Del Prato 2015)

Zdarzenia niepożądane		n (%)	
		DAPA+MET N=406	SU+MET N=408
Potwierdzone infekcje narządów płciowych	ogółem	58 (14,3)	12 (2,9)
	mężczyźni	17 (7,5)	1 (0,4)
	kobiety	41 (22,8)	11 (5,9)

Zdarzenia niepożądane		n (%)	
		DAPA+MET N=406	SU+MET N=408
Potwierdzone infekcje dróg moczowych	ogółem	55 (13,5)	38 (9,3)
	mężczyźni	20 (8,8)	13 (5,8)
	kobiety	35 (29,4)	25 (13,5)
Hipoglikemia	ogółem	22 (5,4)	210 (51,5)
	ciężka	0	3 (0,7)
	łagodna	15 (3,7)	200 (49,0)
Uszkodzenie nerek*		10 (2,5)	11 (2,7)
Spadek eGFR*		2 (0,5)	4 (1,0)
Obniżony klirens kreatyniny w nerkach*		20 (4,9)	13 (3,2)

DAPA – dapagliflozyna, MET – metformina, SU – pochodne sulfonilomocznika

*Na podstawie wcześniej określonej listy terminów.

Bezpieczeństwo na podstawie ChPL

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktami leczniczymi zawierającymi metforminę, a następnie co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3-6 miesięcy. Maksymalną dawkę dobową metforminy należy podać w 2 lub 3 dawkach podzielonych. Przed rozważeniem włączenia metforminy u pacjentów z GFR < 60 ml/min należy sprawdzić, czy u pacjenta nie występują czynniki mogące zwiększać ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej.

Jeśli nie jest dostępna odpowiednia moc produktu leczniczego Diaflax Combo, należy zastosować jego poszczególne składniki osobno zamiast produktu złożonego o ustalonej dawce.

Tabela 11. Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (ChPL Diaflax Combo)

GFR (ml/min)	Metformina	Dapagliflozyna
60-89	Maksymalna dawka dobową wynosi 3 000 mg. Można rozważyć zmniejszenie dawki w związku z pogarszającą się czynnością nerek.	Maksymalna dawka dobową wynosi 10 mg.
45-59	Maksymalna dawka dobową wynosi 2 000 mg. Dawka początkowa wynosi co najwyżej połowę dawki maksymalnej	Maksymalna dawka dobową wynosi 10 mg.
30-44	Maksymalna dawka dobową wynosi 1 000 mg. Dawka początkowa wynosi co najwyżej połowę dawki maksymalnej.	Maksymalna dawka dobową wynosi 10 mg. Skuteczność obniżania stężenia glukozy jest zmniejszona.
<30	Metformina jest przeciwwskazana.	Maksymalna dawka dobową wynosi 10 mg. Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR.

GFR - wskaźnik filtracji kłębuszkowej

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku ≥65 lat)

Ze względu na to, że metformina jest eliminowana częściowo przez nerki oraz ponieważ u pacjentów w podeszłym wieku występuje większe prawdopodobieństwo zaburzenia czynności nerek, produkt leczniczy powinien być stosowany ostrożnie u tych pacjentów. Monitorowanie czynności nerek jest konieczne w celu łatwiejszego zapobiegania związanej ze stosowaniem metforminy kwasicy mleczanowej, szczególnie u osób w podeszłym wieku.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Diaflix Combo (dapagliflozyna+metformina, DAPA/MET) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami.

Wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności-kosztów porównującą DAPA/MET z metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika (MET+SU) w:

- populacji pacjentów, u których nie osiągnięto pożądanego efektu klinicznego po stosowaniu metforminy,
- populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek,

oraz analizę minimalizacji kosztów w:

- populacji pacjentów, u których aktualnie refundowana jest dapagliflozyna stosowana z metforminą lub z metforminą i innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy,

przy czym jako komparatory wybrano dapagliflozynę, empagliflozynę i kanagliflozynę, stosowane w skojarzeniu z metforminą lub z metforminą i innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy (odpowiednio DAPA+MET, EMPA+MET, CANA+MET). Dodatkowo wnioskodawca przedstawił porównanie względem nierefundowanego leku Xigduo (dapagliflozyna + metformina).

Wnioskodawca przedstawił wyniki z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjenta) w dożywotnim horyzoncie czasowym dla CUA (30 letni) oraz rocznym dla CMA. CUA opiera się na modelu symulacyjnym (szczegóły patrz opis modelu wnioskodawcy, ss. 20-29 AE).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Względna skuteczność kliniczna w CUA została określona na podstawie metaanalizy sieciowej Downing 2024. W przedstawionych analizach uwzględniono koszty leków, monitorowania poziomu glikemii, leczenia powikłań cukrzycy oraz działań niepożądanych. Użyteczności stanów zdrowia w CUA przyjęto na podstawie HSE 2003.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 12. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – pacjenci, u których nie osiągnięto pożądanego efektu klinicznego po stosowaniu metforminy

Parametr	DAPA/MET	MET+SU	DAPA/MET	MET+SU
Perspektywa	NFZ		Wspólna	
Efekt [QALY]		6,592		6,592
Efekt inkrementalny [QALY]				
Koszt leczenia [PLN]		71 625,56		75 428,63
Koszt inkrementalny [PLN]				
ICUR [PLN/QALY]	2 439		955	

Tabela 13. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – pacjenci z przewlekłą chorobą nerek

Parametr	DAPA/MET	MET+SU	DAPA/MET	MET+SU
Perspektywa	NFZ		Wspólna	
Efekt [QALY]		5,689		5,689
Efekt inkrementalny [QALY]				
Koszt leczenia [PLN]		74 497,72		77 219,28
Koszt inkrementalny [PLN]				
ICUR [PLN/QALY]	Interwencja dominująca		Interwencja dominująca	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie DAPA/MET w porównaniu z MET+SU jest droższe i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. W populacji pacjentów, u których nie osiągnięto pożądanego efektu klinicznego po stosowaniu metforminy, oszacowany ICUR wyniósł 2,4 tys. PLN z perspektywy NFZ i 955 PLN z perspektywy wspólnej. Z kolei w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek wnioskowana interwencja jest dominująca (tańsza, a jej stosowanie wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi), niezależnie od perspektywy.

Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 244 821 PLN/QALY.

Tabela 14. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – pacjenci, u których aktualnie refundowana jest dapagliflozyna

Parametr	Diaflix Combo	DAPA+MET	EMPA+MET	CANA+MET
Perspektywa NFZ				
Koszt leczenia [PLN]		1 200,04	1 684,38	1 690,22
Koszt inkrementalny [PLN]				
Perspektywa wspólna				
Koszt leczenia [PLN]		1 345,46	1 980,91	1 988,54
Koszt inkrementalny [PLN]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie DAPA/MET (Diaflixu Combo) jest tańsze od stosowania DAPA+MET, EMPA+MET i CANA+MET o odpowiednio z perspektywy NFZ oraz o z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta).

Dodatkowo wnioskodawca porównał koszty stosowania wnioskowanej terapii oraz nierefundowanego leku Xigduo (dapagliflozyna + metformina) – terapia z wykorzystaniem Diaflix Combo jest tańsza o (dot. perspektywy wspólnej).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Progowe ceny zbytu netto (CZN) leku Diafrix Combo, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej dla porównania z MET+SU w populacji pacjentów, u których nie osiągnięto pożądanego efektu klinicznego po stosowaniu metforminy, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED]

[REDACTED] Te same ceny w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek wynoszą odpowiednio [REDACTED]

Wnioskodawca nie przedstawił RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanymi komparatorami w populacji z przewlekłą chorobą nerek, zatem **zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR**. Oszacowana CZN wynikająca z art. 13 ust. 3 UoR wynosi [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej. Należy zaznaczyć, że wnioskodawca nie przekazał odpowiedniego pliku obliczeniowego pozwalającego na weryfikację oszacowania powyższych cen.

CZN zrównujące koszty w analizie minimalizacji kosztów wynoszą [REDACTED] z perspektywy NFZ, odpowiednio dla porównania z DAPA+MET, EMPA+MET i CANA+MET. Te same ceny z perspektywy wspólnej wynoszą [REDACTED]

[REDACTED]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

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

W analizie deterministycznej przetestowano m.in. długość horyzontu czasowego, wysokość stopy dyskontowej, czy użyteczności stanów zdrowia. [REDACTED]

[REDACTED]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 15. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Patrz uwagi analityków dot. określenia populacji przez wnioskodawcę (rozdział 2 <i>Kluczowe informacje i wnioski</i>).
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/NIE	Wnioskodawca nie przedstawił porównań ze wszystkimi refundowanymi komparatorami (patrz rozdział 3.3 <i>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę</i>).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	CUA dla porównania z MET+SU w dwóch z trzech ocenianych populacji, w trzeciej populacji CMA.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	–
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	–
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni w CUA (30-letni), roczny w CMA.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	–
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości (dot. CUA).

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Techniki analityczne, założenia i struktura modelu prawidłowe. Wnioskodawca nie przedstawił jednak porównań ze wszystkimi refundowanymi komparatorami (patrz rozdział 3.3 *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę*). Analitycy Agencji zwracają uwagę, że w analizie podstawowej użyteczności oparto na badaniu w populacji brytyjskiej z 2003 roku. Alternatywne wartości użyteczności przetestowano w ramach analizy wrażliwości [REDACTED]

Jako ograniczenia wnioskodawca wymienia m.in.:

- modelowanie skuteczności leczenia z wykorzystaniem danych dot. populacji brytyjskiej,
- wykorzystanie względnych parametrów skuteczności na podstawie metaanalizy sieciowej, w której wyniki przedstawiono dla całej klasy flozyn,
- przyjęcie takiej samej skuteczności po dyskontynuacji leczenia w ramieniu interwencji i komparatora.

Wszystkie ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę patrz s. 93 AE.

Wnioskodawca odnalazł jedną publikację porównującą koszty leku Xigduo (dapagliflozyna + metformina), dapagliflozyny stosowanej w skojarzeniu metforminą oraz gliptyn stosowanych w tabletkach złożonych z metforminą. Analizę przeprowadzono z perspektywy kanadyjskiego płatnika publicznego. W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca przedstawił badanie rzeczywistej praktyki klinicznej Norhammar 2019, jednak nie porównał wyników tego badania i modelowania. Walidacja zewnętrzna powinna odnosić się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi (patrz wytyczne HTA AOTMiT 2026, s. 38).

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji



6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Struktura modelu

W modelu rozpatrywane są dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie grupy limitowej 251.0 w składzie i zakresie zgodnym z obwieszczeniem MZ obowiązującym na dzień złożenia wniosku. Z kolei scenariusz nowy zakłada włączenie produktu leczniczego Diaflix Combo do istniejącej grupy limitowej 251.0 i objęcie finansowaniem wnioskowanej technologii ze środków publicznych w pełnym zakresie wskazań rejestracyjnych przy odpłatności 30% oraz jednocześnie

. Przyjęto, że refundacja produktu złożonego dapagliflozyna z metforminą wpłynie na budżet płatnika poprzez częściowe zastąpienie obecnie stosowanych terapii skojarzonych w postaci osobnych produktów, przejęcie udziałów pełnopłatnego produktu referencyjnego, a także ograniczenie kosztów świadczeń zdrowotnych w populacji pacjentów objętych terapią skojarzoną, u których nie jest aktualnie refundowana dapagliflozyna, która mogłaby zostać zastosowana z metforminą.

Model wykonano w środowisku Microsoft Excel z wykorzystaniem makr Visual Basic for Applications. Estymację prognozy historycznej oraz projekcji rynku przeprowadzono w niezależnym module analitycznym wykonanym w środowisku R.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Zgodnie z ChPL populację stanowią dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2:

- z niewystarczającą kontrolą podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii;
- z niewystarczającą kontrolą podczas stosowania metforminy w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu cukrzycy;
- już leczeni dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą podawanymi w postaci osobnych tabletek.

Produkt leczniczy Diaflix Combo wskazany jest jako leczenie uzupełniające do diety i wysiłku fizycznego w ww. populacjach pacjentów.

Populację docelową zgodną z ChPL oszacowano na podstawie danych NFZ, BIA Jardiance 2022, BIA Jardiance 2024, Witek 2012 oraz analizy ekonomicznej.

Pozostałe założenia i dane wejściowe

Dane rynkowe wykorzystane w analizie pozyskano z publicznie dostępnych zasobów Narodowego Funduszu Zdrowia (raporty refundacyjne obejmujące okres do stycznia 2026 roku)

W analizie uwzględniono koszty leków, a także koszty świadczeń opieki zdrowotnej w subpopulacji pacjentów z cukrzycą typu 2, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania maksymalnej dawki metforminy w monoterapii oraz w subpopulacji pacjentów z cukrzycą typu 2, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania metforminy z skojarzeniem z innymi produktami leczniczymi.

W modelu założono, że docelowy udział produktu leczniczego Diaflix Combo w klasie DAPA wyniesie 28%.

Podsumowanie założeń wnioskodawcy oraz danych wejściowych analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyszczególnienie założeń oraz danych wejściowych analizy wpływu na budżet

Parametr	Wartość	Uzasadnienie
Cena zbytu netto — Diaflix Combo 5/850 (56 tabl.)		Dane od Zleceniodawcy
Cena zbytu netto — Diaflix Combo 5/1000 (56 tabl.)		Dane od Zleceniodawcy
Poziom odpłatności	30%	Założenie
Długość decyzji refundacyjnej	24 miesiące (2 lata)	Założenie zgodne z okresem obowiązywania decyzji
Pierwszy miesiąc refundacji		Założenie
Początek danych historycznych		Założenie wynikające z wyłączenia okresu zaburzeń na rynku floyzn; początek okna modelowania
Koniec danych historycznych		
Horyzont analizy wpływu na budżet		Zakładany horyzont czasowy z uwzględnieniem długości trwania wnioskowanej decyzji refundacyjnej
Wejście generyków dapagliflozyny na rynek PL	kwiecień 2026	Obwieszczenie MZ
Czas narastania efektu wejścia generyków DAPA	24 miesiące	Założenie Wnioskodawcy
Udział produktu leczniczego DIAFLIX wśród generyków DAPA — 30%	75,0%	Założenie
Udział produktu leczniczego DIAFLIX wśród generyków DAPA — Senior	50,0%	Założenie
Udział produktu leczniczego DIAFLIX wśród generyków DAPA — 100%	50,0%	Założenie
Docelowy udział produktu leczniczego Diaflix Combo w klasie DAPA (plateau)	28,0% (MIN 22,0% / MAX 34,0%)	Założenie
Osiągnięcie plateau (od daty refundacji)	24 mies. (MIN 30 mies. / MAX 18 mies.)	Założenie
Przejmowanie udziałów przez produkt Diaflix Combo od EMPA i CANA	5,0% (MIN 2,0% / MAX 8,0%)	Założenie
Udział pacjentów stosujących metforminę w skojarzeniu z dapagliflozyną spośród pacjentów stosujących dapagliflozynę	78,0% (MIN 70,0% / MAX 85,0%)	Prazny 2022
Zróżnicowanie wariantów minimalnego i maksymalnego dla analizy rynku floyzn (populacji, w której rozpatrywane są komparatory i technologia wnioskowana)	Odchylenie ±10% od prognozy dla floyzn	Założenie

Źródło: BIA wnioskodawcy s. 25.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min; max)	II rok (zakres min; max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	1 232 360 (980 016; 1 484 704)	1 322 886 (1 048 184; 1 597 587)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	53 588 (52 306; 54 873)	106 092 (101 268; 110 911)

Źródło: BIA wnioskodawcy s. 29.

6.2.1.1. Wariant podstawowy przyjęty przez analityków Agencji

Wnioskodawca w analizie podstawowej przyjął, że wnioskowana technologia będzie

Ze względu na fakt, że

Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet, wariant podstawowy przyjęty przez analityków Agencji

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałych leków, w tym:				
FORXIGA				
DAFORBIS				
DIAFLIX				
JARDIANCE				
INVOKANA				
XIGDUO				
Oszczędność: metformina				
Oszczędność: świadczenia medyczne				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałych leków, w tym:				
FORXIGA				
DAFORBIS				
DIAFLIX				
JARDIANCE				
INVOKANA				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
XIGDUO	1	1	1	1
Oszczędność: metformina	1	1	1	1
Oszczędność: świadczenia medyczne	1	1	1	1
Koszty sumaryczne	1	1	1	1
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	1	1	1	1
Koszty pozostałych leków, w tym:	1	1	1	1
FORXIGA	1	1	1	1
DAFORBIS	1	1	1	1
DIAFLIX	1	1	1	1
JARDIANCE	1	1	1	1
INVOKANA	1	1	1	1
XIGDUO	1	1	1	1
Oszczędność: metformina	1	1	1	1
Oszczędność: świadczenia medyczne	1	1	1	1
Koszty sumaryczne	-7 638 437	-37 965 929	-20 912 554	-48 062 016

Źródło: Opracowanie własne na podstawie BIA wnioskodawcy s. 43 oraz z wykorzystaniem modelu elektronicznego wnioskodawcy. Różnice wyników w zakresie jedności wynikają z zastosowanych przybliżeń i nie wpływają na wnioski z analizy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu Diaflex Combo ze środków publicznych nastąpi spadek wydatków płatnika publicznego. Prognozowane obniżenie wydatków całkowitych wyniesie ok. 7,6 mln PLN w 1. roku oraz ok. 38 mln PLN w 2. roku. Z kolei w perspektywie wspólnej decyzja będzie skutkowała obniżeniem wydatków o ok. 21 mln PLN w 1. roku oraz ok. 48,1 mln PLN w 2. roku.

6.2.1.2. **Wariant podstawowy wnioskodawcy**

Ze względu na fakt, że analitycy Agencji jako wariant podstawowy analizy wpływu na budżet przyjęli scenariusz zakładający [REDACTED], w tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy.

Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet, wariant podstawowy przyjęty przez wnioskodawcę

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałych leków, w tym:	■	■	■	■
FORXIGA	■	■	■	■
DAFORBIS	■	■	■	■
DIAFLIX	■	■	■	■
JARDIANCE	■	■	■	■
INVOKANA	■	■	■	■

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
XIGDUO	1	1	1	1
Oszczędność: metformina	1	1	1	1
Oszczędność: świadczenia medyczne	1	1	1	1
Koszty sumaryczne	1	1	1	1
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	1	1	1	1
Koszty pozostałych leków, w tym:	1	1	1	1
FORXIGA	1	1	1	1
DAFORBIS	1	1	1	1
DIAFLIX	1	1	1	1
JARDIANCE	1	1	1	1
INVOKANA	1	1	1	1
XIGDUO	1	1	1	1
Oszczędność: metformina	1	1	1	1
Oszczędność: świadczenia medyczne	1	1	1	1
Koszty sumaryczne	1	1	1	1
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	1	1	1	1
Koszty pozostałych leków, w tym:	1	1	1	1
FORXIGA	1	1	1	1
DAFORBIS	1	1	1	1
DIAFLIX	1	1	1	1
JARDIANCE	1	1	1	1
INVOKANA	1	1	1	1
XIGDUO	1	1	1	1
Oszczędność: metformina	1	1	1	1
Oszczędność: świadczenia medyczne	1	1	1	1
Koszty sumaryczne	-1 474 778	-22 694 867	-20 912 555	-48 062 016

Źródło: Opracowanie własne na podstawie BIA wnioskodawcy s. 32-35. Różnice wyników w zakresie jednostki wynikają z zastosowanych przybliżeń i nie wpływają na wnioski z analizy.

Łącznie w dwuletnim horyzoncie analizy, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu Diaflix Combo ze środków publicznych oraz [REDAKTOWANE], prognozowane jest obniżenie wydatków o 24,2 mln PLN w perspektywie płatnika publicznego oraz o 69,0 mln PLN w perspektywie wspólnej.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy wartości skrajnych. Szczegóły dotyczące wydatków inkrementalnych w wariancie minimalnym oraz maksymalnym przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie minimalnym oraz maksymalnym, wariant podstawowy wnioskodawcy

Wariant	Koszty inkrementalne [PLN]			
	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Minimalny				
Maksymalny				

Źródło: BIA wnioskodawcy, s. 36-39.

Ponadto, wnioskodawca przedstawił wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości dla wariantu podstawowego analizy [REDAKTOWANE] zgodnie z którą największy wpływ na wyniki analiz miało [REDAKTOWANE]

Analitycy Agencji, z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy, wykonali tożsamą analizę wrażliwości dla przyjętego w niniejszym opracowaniu wariantu podstawowego analizy tj. [REDAKTOWANE]. Wyniki analizy wartości skrajnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie minimalnym oraz maksymalnym, wariant podstawowy przyjęty przez analityków Agencji

Wariant	Koszty inkrementalne [PLN]			
	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Minimalny				
Maksymalny				

Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie modelu elektronicznego wnioskodawcy.

Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości wskazują, że, podobnie jak w przypadku analizy wrażliwości dla wariantu podstawowego przyjętego przez wnioskodawcę, największy wpływ na wyniki analiz miało [REDAKTOWANE]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 22. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Analizę wykonano w horyzoncie 2-letnim.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 17 czerwca 2026 r. refundacją objęta została Dapazyna (dapagliflozyna), nieuwzględniona w niniejszej analizie.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	Należy podkreślić, że wybór komparatora uznano za niepełny i niespójny pomiędzy analizami (rozdz. 3.3 niniejszej AWA).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	Należy zaznaczyć, że możliwość wejścia na rynek kolejnych odpowiedników dapagliflozyny, których wpływ na poziom cen, udziały rynkowe oraz tempo zmian w segmencie nie został uwzględniony w analizie, stanowi źródło niepewności przedstawionych oszacowań.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wartości skrajnych, scenariuszową analizę wrażliwości oraz jednoczynnikową analizę wrażliwości.

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

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę modelu ekonometrycznego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania leków i uwzględnionych świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie BIA wnioskodawcy. Zweryfikowano ponadto poprawność obliczeniową modelu. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Wnioskodawca wskazał następujące ograniczenia analizy:

- oparcie prognozy generyzacji dapagliflozyny i tempa przejmowania rynku przez produkt złożony na analogiach do innych substancji i klas terapeutycznych;
- oparcie estymacji trendów rynkowych na skróconym, 27-miesięcznym okresie obserwacji;
- przyjęcie założeń modelowych dotyczących udziałów rynkowych oraz skali przejęć rynku;
- przyjęcie założeń dotyczących przyszłych decyzji refundacyjnych dla odpowiedników dapagliflozyny;
- możliwość częściowego nakładania się analizowanych populacji pacjentów pomimo zastosowania metod ograniczających ryzyko podwójnego liczenia;
- wykorzystanie szacunków redukcji kosztów świadczeń zdrowotnych pochodzących z odrębnej analizy ekonomicznej i odnoszących się wyłącznie do określonych subpopulacji oraz przyjętego horyzontu czasowego;
- uwzględnienie w wariantach skrajnych wyłącznie zmiany wolumenu rynku flozyn ($\pm 10\%$).

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 10. BIA wnioskodawcy.

Ograniczenia zidentyfikowane przez Analityków Agencji przedstawiono w tabeli powyżej.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Tabela 23. Wyniki inkrementalne analizy wpływu na budżet, wariant podstawowy,

Wariant	Koszty inkrementalne [PLN]			
	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Bez uwzględnienia technologii Diaflix Combo w ramach wykazu D2				

Wariant	Koszty inkrementalne [PLN]			
	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Z uwzględnieniem technologii Diaflix Combo w ramach wykazu D2				

Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie modelu elektronicznego wnioskodawcy.

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami,

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Diaflix Combo (dapagliflozyna + metformina) w przedmiotowym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 06.07.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Diaflix Combo*, *dapagliflozin/ metformin*. Ze względu na rejestrację produktu w procedurze narodowej a nie centralnej, w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących leku Diaflix Combo.

Wnioskodawca w analizie problemu decyzyjnego przedstawił rekomendacje refundacyjne dla produktu referencyjnego Xigduo we wskazaniu: cukrzyca typu 2. W APD wnioskodawcy wskazano na odnalezienie 1 rekomendacji pozytywnej, 6 rekomendacji pozytywnych warunkowo oraz 1 rekomendacji negatywnej. Należy podkreślić, że odnalezione oceny *National Centre of Health Excellence* tj. NICE 2013 oraz NICE 2016 dotyczą stosowania dapagliflozyny odpowiednio: w skojarzeniu z metforminą oraz w terapii trójkowej w połączeniu z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, i nie odnoszą się do stosowania preparatu złożonego. W rekomendacji pozytywnej wskazano m.in. wykazaną skuteczność kliniczną, udokumentowane korzyści sercowo-naczyniowe dapagliflozyny, odpowiedź na potrzebę stosowania terapii zapewniających ochronę sercowo-naczyniową i nerkową oraz przewidywany pozytywny wpływ na zdrowie publiczne w populacji chorych na cukrzycę typu 2. Rekomendowane warunki objęcia refundacją obejmują m.in. ograniczenie finansowania do ściśle zdefiniowanych populacji pacjentów czy konieczność wykazania efektywności kosztowej poprzez obniżenie ceny lub brak wzrostu kosztów terapii preparatem złożonym względem stosowania substancji czynnych w postaci oddzielnych tabletek. W rekomendacji negatywnej zwrócono uwagę na brak finansowania poszczególnych składników produktu, wyższy koszt preparatu złożonego w porównaniu do poszczególnych składników oraz podejście systemowe do finansowania produktów złożonych. Szczegóły przedstawia tabela poniżej. Rekomendacje NICE, ze względu na wskazane wyżej ograniczenia, nie zostały ujęte w poniższej tabeli.

Tabela 24. Rekomendacje refundacyjne dla leku Xigduo (dapagliflozyna + metformina)

Organizacja, rok	Rekomendacja
AWMSG 2013	Wykluczona ze względu na ocenę NICE.
SMC 2014	Pozytywna warunkowa Rekomendowany do stosowania u pacjentów, u których połączenie dapagliflozyny z metforminą stanowi odpowiednią opcję terapeutyczną, tj.: • gdy sama metformina nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, a zastosowanie pochodnej sulfonilomocznika jest niewłaściwe; • w skojarzeniu z insuliną, gdy leczenie insuliną i metforminą nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii; • w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika, gdy leczenie pochodną sulfonilomocznika i metforminą nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii. Wykazano, że połączenie dapagliflozyny z metforminą jest biorównoważne z jednoczesnym podawaniem dapagliflozyny i metforminy w oddzielnych preparatach. Ponadto, dapagliflozyna podawana dwa razy na dobę zapewnia ekspozycję na lek porównywalną z równoważną dawką podawaną raz na dobę.
HAS 2020* / HAS 2022	Pozytywna Pozytywna opinia dotycząca refundacji leku Xigduo do stosowania u pacjentów: • u których stosowanie samej metforminy w maksymalnej tolerowanej dawce nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii; • u których leczenie metforminą w maksymalnej dawce w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii; • u pacjentów już leczonych dapagliflozyną i metforminą podawanymi w postaci oddzielnych tabletek. W uzasadnieniu opinii wskazano m.in. wykazaną skuteczność kliniczną, udokumentowane korzyści sercowo-naczyniowe dapagliflozyny, odpowiedź na potrzebę stosowania terapii zapewniających ochronę sercowo-naczyniową i nerkową oraz przewidywany pozytywny wpływ na zdrowie publiczne w populacji chorych na cukrzycę typu 2.

Organizacja, rok	Rekomendacja
	Należy zaznaczyć, że w 2022 roku Rada Przejrzystości (fr. <i>la Commission de la transparence</i>) wydała pozytywną opinię w sprawie zaprzestania refundacji prezentacji leku Xigduo 5 mg/ 1 000 mg, op. 56 tabl.
IQWiG / G-BA 2019*	Pozytywna warunkowa Opinia dotycząca stosowania dapagliflozyny/metforminy w populacji pacjentów: • leczonych metforminą: - o bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego – nie wykazano dodatkowej korzyści, - o z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – wykazano niewielką dodatkową korzyść. • leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, w tym metforminą: - o bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego – nie wykazano dodatkowej korzyści, - o z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – wykazano niewielką dodatkową korzyść. • leczonych insuliną i metforminą: - o bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego – nie wykazano dodatkowej korzyści, - o z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – wykazano niewielką dodatkową korzyść. W uzasadnieniu opinii wskazano, że u pacjentów bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego nie przedstawiono odpowiednich badań porównujących terapię z właściwym komparatorem. Podstawą pozytywnej oceny w grupie wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego były wyniki badania DECLARE-TIMI 58 wskazujące na zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca, korzystny wpływ na przebieg choroby nerek oraz mniejszą częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych, przy jednoczesnym braku istotnego wpływu na śmiertelność całkowitą i zdarzenia MACE, dlatego korzyść oceniono jako niewielką.
PBAC 2024	Pozytywna warunkowa Rekomendacja dot. objęcia refundacją inhibitorów SGLT2 w skojarzeniu z metforminą (jeśli nie jest przeciwwskazana lub nietolerowana) w ramach PBS w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów: z rozpoznaną chorobą układu krążenia, z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych lub identyfikujących się jako Aborygeni lub mieszkańcy Wysp w Cieśninie Torresa. W dokumencie wskazano preparat złożony zawierający dapagliflozynę i metforminę o przedłużonym uwalnianiu (Xigduo XR). PBAC uznał, że opłacalność kosztowa rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla inhibitorów SGLT2 jest akceptowalna pod warunkiem obniżenia ceny inhibitorów SGLT2 stosowanych we wskazaniu do leczenia cukrzycy typu 2 o 15%.
PTAC/PHARMAC 2016	Negatywna Wniosek dotyczył preparatu złożonego zawierającego dapagliflozynę i metforminę o przedłużonym uwalnianiu (Xigduo XR). Odrzucenie wniosku uzasadniono głównie brakiem finansowania poszczególnych składników produktu, wyższym kosztem preparatu złożonego w porównaniu do poszczególnych składników oraz opinią PTAC, która podkreślała, że co do zasady preparaty złożone nie powinny być rozpatrywane do finansowania, chyba że każda z substancji czynnych wchodzących w skład danego preparatu jest zarejestrowana i refundowana w Nowej Zelandii.
CDA-AMC 2016/ CDA-AMC 2024	Pozytywna warunkowa Technologia rekomendowana u pacjentów z cukrzycą typu 2 już ustabilizowanych na terapii metforminą i dapagliflozyną, w celu zastąpienia osobno stosowanych komponentów, jeżeli: • nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii podczas stosowania metforminy, pochodne sulfonilomocznika są przeciwwskazane lub nietolerowane, a insulina nie stanowi odpowiedniej opcji terapeutycznej, • nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii podczas stosowania metforminy i insuliny. Podkreślono, że koszty ponoszone przez płatnika za preparat złożony nie powinny przekraczać łącznego kosztu stosowania najtańszego inhibitora SGLT2 oraz metforminy podawanych jako oddzielne leki. W uzasadnieniu rekomendacji wskazano m.in. na wykazanie, że preparat złożony jest biorównoważny z odpowiadającymi mu dawkami poszczególnych substancji czynnych, upraszcza schemat leczenia – zmniejsza całkowitą liczbę przyjmowanych tabletek, a także wiąże się z oszczędnościami w porównaniu ze stosowaniem substancji czynnych jako oddzielnych leków. Ponadto, w badaniu wykazano, że preparat złożony powodował istotnie statystycznie większe zmniejszenie stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w porównaniu z placebo + metforminą po 16. tygodniach leczenia.

AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group, CDA-AMC – Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada, G-BA – Gemeinsamer Bundesausschluss, HAS – Haute Autorité de Santé, IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PTAC/PHARMAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee/Pharmaceutical Management Agency, SMC – Scottish Medicine Consortium

* Korzystano z tłumaczenia na język angielski.

Źródło: APD wnioskodawcy str. 48-50 oraz dokumenty źródłowe

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 25. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

• Diaflix Combo (dapagliflozyna + metformina), tabl. powł., 5 mg + 850 mg, 56 szt., GTIN: 05909991560911 • Diaflix Combo (dapagliflozyna + metformina), tabl. powł., 5 mg + 1000 mg, 56 szt., GTIN: 05909991560980					
Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

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

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

AE	Diafix Combo (dapagliflozyna + metformina) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi, Analiza ekonomiczna, [REDACTED], Wersja 1.1, Poznań, lipiec 2026.
AKL	Diafix Combo (dapagliflozyna + metformina) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi, Analiza kliniczna, [REDACTED], Wersja 1.1, Poznań, lipiec 2026.
APD	Diafix Combo (dapagliflozyna + metformina) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi, Analiza problemu decyzyjnego, [REDACTED], Wersja 1.1, Poznań, lipiec 2026.
BIA	Diafix Combo (dapagliflozyna + metformina) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi, Analiza wpływu na budżet, [REDACTED], Wersja 1.1, Poznań, lipiec 2026.
Uzupełnienie ws. wymagań minimalnych	Polpharma: Odpowiedź na pismo z dnia 2 lipca 2026 r. (znak: OTAP.4130.10.2026).

Badania pierwotne i wtórne

de Bruin 2015	de Bruin TW, Reece S, Hamer-Maansson JE, 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 Mar;5(2):118-30. doi: 10.1002/cpdd.220. Epub 2015 Oct 20. PMID: 27138025. https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpdd.220
Del Prato 2015	Del Prato S, Nauck M, Durán-García 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 Jun;17(6):581-590. doi: 10.1111/dom.12459. Epub 2015 Apr 6. PMID: 25735400. https://dom-pubs.pericles-prod.literatunonline.com/doi/10.1111/dom.12459
Nauck 2011	Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. Diabetes Care. 2011 Sep;34(9):2015-22. doi: 10.2337/dc11-0606. Epub 2011 Aug 4. PMID: 21816980; PMCID: PMC3161265. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21816980/
Nauck 2014	Nauck MA, Del Prato S, Durán-García S, 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 Nov;16(11):1111-20. doi: 10.1111/dom.12327. Epub 2014 Jul 10. PMID: 24919526. https://dom-pubs.pericles-prod.literatunonline.com/doi/10.1111/dom.12327

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ADA & EASD 2022	Davies, M.J., Aroda, V.R., Collins, B.S. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 65, 1925–1966 (2022). https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2 (dostęp: 03.07.2026 r.).
AWMSG 2013	https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/dapagliflozin-metformin-xigduo/ (dostęp: 06.07.2026 r.)
CDA-AMC 2016	Canada's Drug Agency for Drugs and Technologies in Health, Common Drug Review, CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION, DAPAGLIFLOZIN / METFORMIN HYDROCHLORIDE (Xigduo — AstraZeneca Canada Inc.) Indication: Type 2 Diabetes, 2016 https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0468_complete_Xigduo_Jul_20-16.pdf (dostęp: 07.07.2026 r.)
CDA-AMC 2024	Canada's Drug and Health Technology Agency, Updated CADTH Reimbursement Recommendations From a Streamlined Drug Class or Therapeutic Review, Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus, March 7, 2024 https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/TS0002%20Updated%20CADTH%20Reimbursement%20Recommendations%20.pdf (dostęp: 07.07.2026 r.)

	Germaniasmer Bundesausschluss, Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients According to Section 35a SGB V Dapagliflozin/Metformin (Reassessment Because of New Scientific Knowledge (Type 2 Diabetes Mellitus)), 19 December 2019 https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-4089/2019-12-19_AM-RL-XII_D-462_Dapagliflozin_Metformin_EN.pdf (dostęp: 10.07.2026 r.)
G-BA 2019	Germaniasmer Bundesausschluss, Justification to the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients According to Section 35a SGB V Dapagliflozin/Metformin (Reassessment Because of New Scientific Knowledge (Type 2 Diabetes Mellitus)), 19 December 2019 https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-6238/2019-12-19_AM-RL-XII_D-462_Dapagliflozin_Metformin_TrG_EN.pdf (dostęp: 10.07.2026 r.)
HAS 2020	Haute Autorité de Santé, Transparency Committee Summary 18 November 2020, dapagliflozin/metformin XIGDUO 5 mg/1000 mg, film-coated tablet, Reevaluation, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/xigduo_18112020_ct18813.pdf (dostęp: 07.07.2026 r.)
HAS 2022	Haute Autorité de Santé, évaluer les technologies de santé, dapagliflozine/metformine, XIGDUO 5 mg/1000 mg comprimé pelliculé Arrêt du remboursement de certaines présentations en vue d'un arrêt de commercialisation https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19897_XIGDUO_PIS_Avisdef_CT19897.pdf (dostęp: 06.07.2026 r.)
IQWiG 2019	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG-Berichte – Nr. 819 Dapagliflozin/Metformin (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse), A19-52, Version: 1.0, 27.09.2019 https://www.iqwig.de/download/a19-52_dapagliflozin-metformin_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf (dostęp: 10.07.2026 r.)
NICE 2013	National Institute for Health and Care Excellence, Dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes, Technology appraisal guidance, Published: 26 June 2013 https://www.nice.org.uk/guidance/ta288/resources/dapagliflozin-in-combination-therapy-for-treating-type2-diabetes-pdf-82600679642821 (dostęp: 06.07.2026 r.)
NICE 2016	National Institute for Health and Care Excellence, Dapagliflozin in triple therapy for treating type 2 diabetes, Published: 23 November 2016 https://www.nice.org.uk/guidance/ta418/resources/dapagliflozin-in-triple-therapy-for-treating-type-2-diabetes-pdf-82604609944261 (dostęp: 06.07.2026 r.)
NICE 2026	National Institute for Health and Care Excellence, NICE guideline: Type 2 diabetes in adults: management. Published: 2 December 2015 Last updated: 18 February 2026 www.nice.org.uk/guidance/ng28 https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-pdf-1837338615493 (dostęp: 03.07.2026 r.)
PBAC 2024	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document – July 2024 PBAC Meeting, https://www.pbs.gov.au/reviews/pbs-restriction-changes-to-type-2-diabetes-mellitus/SGLT2-inhibitors-for-T2DM-PBAC-PSD-07-2024.PDF (dostęp: 08.07.2026)
PTAC/PHAR MAC 2016	Diabetes Subcommittee of PTAC Meeting held 10 October 2016, https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-diabetes-subcommittee-minutes-2016-10.pdf (dostęp: 07.07.2026 r.)
PTD 2026	Araszkiewicz A, Borys S, Broncel M, et al. Clinical Recommendations on the Management of Individuals with Diabetes – 2026 Position Statement of Diabetes Poland. <i>Curr Top Diabetes</i>. 2026;6(1):1-172. doi:10.5114/ctd/219306. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą – 2026 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego https://ptdiab.pl/zalecenia-ptd/zalecenia-kliniczne-dotyczace-postepowania-u-osob-z-cukrzyca-2026
SMC 2014	Scottish Medicines Consortium, dapagliflozin plus metformin 5mg/850mg and 5mg/1000mg film-coated tablets (Xigduo) (No: 983/14), 04 July 2014 https://scottishmedicines.org.uk/media/1515/dapagliflozin_plus_metformin_xigduo_abbreviated_final_july_2014_for_website.pdf (dostęp: 06.07.2026 r.)
TMR/PTD/KL R 2022	Mastalerz-Migas A, Czupryniak L, Fabian W, et al. Wytyczne rozpoznawania i leczenia cukrzycy dla lekarzy rodzinnych Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, 2022, https://koordynowana.nfz.gov.pl/wp-content/uploads/2022/12/wytyczne-rozpoznawania-cukrzycy-PTMR-PTD-KLR-3.pdf (dostęp: 03.07.2026 r.).
Pozostałe publikacje	
BIA Jardiance 2022	Analiza wpływu na budżet. Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Analiza wnioskodawcy (Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.) załączona do wniosku refundacyjnego, zlecenie AOTMiT nr 56/2022, WS.4230.2.2022. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/056/AW/56_WS.4230.2022_Jardiance_BIA.pdf

BIA Jardiance 2024	Analiza wpływu na budżet. Jardiance (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Analiza wnioskodawcy (Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.) załączona do wniosku refundacyjnego, zlecenie AOTMiT nr 170/2024, OT.423.0.11.2024. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/170/AW/170_AW_OT.423.0.11.2024_Jardiance_BIA.pdf
ChPL Diafrix Combo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Diafrix Combo (data ostatniej aktualizacji: 26.03.2026 r.)
EMA 2010	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the investigation of bioequivalence. https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/scientific-guideline/wc500070039_en.pdf (dostęp: 16.07.2026).
EPAR Xigduo	Xigduo : EPAR - Public assessment report; https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xigduo-epar-public-assessment-report_en.pdf (dostęp: 16.07.2026 r.).
Prazny 2022	Prązný M, Suplotova L, Gumprecht J, et al. Real-world characteristics, modern antidiabetic treatment patterns, and comorbidities of patients with type 2 diabetes in central and Eastern Europe: retrospective cross-sectional and longitudinal evaluations in the CORDIALLY® study. <i>Cardiovasc Diabetol.</i> 2022;21(1):203. Published 2022 Oct 8. doi:10.1186/s12933-022-01631-4
PTLO 2024	Bąk-Sosnowska M, Białkowska M, Bogdański P, et al. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na otyłość 2024. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości. Med. Prakt. wyd. specj.; wrzesień 2024: 1–116. https://adst.mp.pl/s/www/otylosc/W5S_Otylosc_2024.pdf (dostęp: 03.07.2026 r.).
Schumm- Draeger 2015	Schumm-Draeger PM, Burgess L, Korányi L, et al. Twice-daily dapagliflozin co-administered with metformin in type 2 diabetes: a 16-week randomized, placebo-controlled clinical trial. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2015 Jan;17(1):42-51. doi: 10.1111/dom.12387. Epub 2014 Oct 16. PMID: 25200570. https://dom-pubs.pericles-prod.literatumonline.com/doi/10.1111/dom.12387
Witek 2012	Witek PW, Wołkow P, i in. The Polish Diabetes Registry for Adults — a pilot study, <i>Diabetologia Kliniczna</i> 2012;1(1):3-11, https://journals.viamedica.pl/clinical_diabetology/article/view/18646
Wytyczne KK 2022	Mastalerz-Migas A, Strojek K. Wytyczne konsultantów krajowych w dziedzinie medycyny rodzinnej oraz diabetologii dotyczące opieki nad pacjentem z cukrzycą w podstawowej opiece zdrowotnej, z uwzględnieniem opieki koordynowanej, z dnia 14 listopada 2022 r. https://ptmr.info.pl/wp-content/uploads/2024/10/Cukrzyca-wytyczne-konsultantow-krajowych.pdf (dostęp: 03.07.2026 r.).