



Rekomendacja nr 126/2023

z dnia 6 listopada 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu:
cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem
hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7% oraz z bardzo wysokim ryzykiem
sercowo-naczyniowym rozumianym jako:**

- 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub**
- 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez:
białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub**
- 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród:
wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia,
nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7% oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

- 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
- 1) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
- 2) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość

w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go z odpłatnością [redacted] w refundacji aptecznej pod warunkiem [redacted]

Uzasadnienie rekomendacji

Od 1 listopada 2023 roku lek Forxiga nie jest refundowany we wszystkich dotychczas obowiązujących wskazaniach (cukrzyca, przewlekła niewydolność serca, przewlekła choroba

nerek). Wskazanie objęte refundacją do końca października 2023 roku obejmowało pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi oraz z HbA1c $\geq 7,5\%$. Ocena dotyczy rozszerzenia wcześniejszych wskazań refundacyjnych dapagliflozyny o możliwość leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego przy poziomie HbA1c $\geq 7\%$.

Aktualnie pacjenci otrzymują leczenie w schematach wielolekowych zawierających agonisty receptora GLP-1, inhibitory SGLT2, metforminę, pochodne sulfonilomocznika, inhibitory DPP-4, agonisty PPAR- γ bądź insuliny.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się na porównaniu bezpośrednim z placebo (PLC) w badaniu randomizowanym III fazy DECLERE-TIMI 58. Wszyscy pacjenci byli również leczeni terapią standardową.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie głównego punktu końcowego - zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego MACE (zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru).

Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej, stosowanie dapagliflozyny (DAPA) jest bardziej skuteczne w zakresie m.in. zmniejszenia ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca, redukcji poziomu HbA1c czy zmniejszenia ryzyka wystąpienia złożonego „nerkowego” punktu końcowego.

Analiza kliniczna nie dostarcza dowodów umożliwiających porównanie ocenianej technologii z terapiami wchodzącymi w skład terapii standardowej. Struktura komparatora zbiorczego uniemożliwia ocenę czy zastosowane schematy oraz ich dawkowanie stanowiły optymalną refundowaną terapię. Dlatego też wnioskowanie o efekcie jest ograniczone przyjętą metodyką. Na niepewność wnioskowania wpływa także fakt iż w DECLERE-TIMI 58 włączona populacja była szersza (pacjenci z $6,5\% \leq \text{HbA1c} < 12\%$) niż we wnioskowanym wskazaniu (pacjenci z HbA1c $\geq 7\%$).

Według oszacowań analizy ekonomicznej dodanie dapagliflozyny do leczenia standardowego jest [redacted] niż leczenie standardowe.

Uwzględniono również, że zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet, refundacja leku Forxiga, spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego o [redacted] w I roku oraz o [redacted] w II roku refundacji z perspektywy NFZ. Niepewność powyższych wyników jest związana z przyjętymi założeniami dotyczącymi prognozowanych udziałów w rozpatrywanym rynku leków oraz liczebności populacji pacjentów.

Uwagę zwraca niezachowanie struktury komparatora „terapia standardowa” pomiędzy poszczególnymi analizami. W analizie ekonomicznej i wpływu na budżet w jego skład wchodzi pochodne sulfonilomocznika, inhibitory DPP-4 i insulina. Jednocześnie te leki w analizie klinicznej zostały wykluczone jako terapie stanowiące komparator dla wnioskowanej technologii. Przyjęte założenia wpływają na wiarygodność wnioskowania na podstawie otrzymanych wyników.



Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05909990975884, cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]

we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: [REDAKTOWANE] w aptece na receptę, w istniejącej grupie limitowej 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – fozyny.

Problem zdrowotny

Cukrzyca (kod ICD- 10: E11) to grupa chorób metabolicznych, charakteryzująca się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolności różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. Objawy cukrzycy typu 2 pojawiające się w następstwie wzrastającego stężenia glukozy we krwi mogą wystąpić dopiero po kilku latach, a połowa przypadków przebiega bezobjawowo. Do objawów choroby zalicza się: osłabienie, senność, spadek masy ciała, poliurię oraz nadmierne pragnienie. Ponadto, mogą wystąpić ropne zakażenia skóry oraz zakażenia układu moczowo-płciowego.

Niekontrolowana cukrzyca prowadzi do rozwoju przewlekłych powikłań, zwłaszcza sercowo-naczyniowych, które są główną przyczyną zgonów chorych, zatem dobre wyrównanie glikemii, obok właściwego leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii, pozostaje ważnym celem postępowania u tych chorych.

Z danych NFZ wynika, że cukrzycę typu 2 w latach 2014 – 2021 rozpoznano u 3 612 142 pacjentów.

Alternatywna technologia medyczna

Za komparator dla wnioskowanej technologii przyjęto kontynuację dotychczasowego leczenia (optymalizację leczenia). Jednocześnie wskazano, że inne inhibitory SGLT-2 oraz agoniści receptora GLP-1 nie stanowią komparatora dla dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z wytycznymi PTD 2023 w przypadku bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz nieskuteczności terapii w modelu jedno lub dwulekowym z metforminą i/lub innym lekiem/lekami, zaleca się dołączenie w pierwszej kolejności agonisty receptora GLP-1, inhibitora SGLT2, a następnie dodanie jednego i następnie drugiego leku z klasy, która nie była dotychczas stosowana: metforminy, pochodnych sulfonylomocznika, inhibitora DPP-4, lub agonisty PPAR- γ , agonisty receptora GLP-1 lub inhibitora SGLT2. Możliwe jest także dołączenie insuliny bazowej.

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych komparatorem dla wnioskowanej technologii, tj. inhibitora SGLT-2 stosowanego w terapii dwulekowej, powinien być inny możliwy do zastosowania refundowany w analizowanej populacji schemat dwulekowy i odpowiednio w terapii trójlekowej – inny schemat trójlekowy. Dodanie dapagliflozyny

do nieskutecznej monoterapii u pacjentów, u których HbA1c wynosi $\geq 7\%$ powinno zostać porównane z dodaniem jednego z aktualnie refundowanych leków przeciwcukrzycowych.

W związku z powyższym wybór komparatorów przez wnioskodawcę uznaje się za niewystarczający.

Obecnie trwa proces refundacyjny dla leków [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] które w przypadku zmiany wskazań refundacyjnych będą stanowiły potencjalny komparator dla produktu leczniczego Forxiga.

Opis wnioskowanego świadczenia

Dapagliflozyna jest wybiórczym i odwracalnym inhibitorem kotransportera glukozy-sodowej SGLT2 (ang. *sodium/glucose cotransporter 2*).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Forxiga jest wskazana do stosowania:

- 1) u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne:
 - w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji,
 - w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2,
- 2) u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca,
- 3) u osób dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.

Wnioskowane wskazanie stanowi zawężenie wskazania rejestracyjnego dla leku Forxiga dotyczącego leczenia chorych na cukrzycę typu 2, tj.: leczenie chorych na cukrzycę typu 2, którzy są leczeni co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

- 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub

- 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
- 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

Do analizy klinicznej włączono:

- DECLARE-TIMI 58 - podwójnie zaślepienie badanie RCT III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny (DAPA) w porównaniu z placebo (PLC) w połączeniu z terapią podstawową u pacjentów ≥ 40 lat z cukrzycą typu 2 oraz $12\% > \text{HbA1c} \geq 6,5\%$, u których:
 - występowało wiele czynników ryzyka ASCVD¹ (mężczyźni ≥ 55 r.ż. lub kobiety ≥ 60 r.ż. z ≥ 1 typowym czynnikiem ryzyka, w tym: nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia [definiowana jako poziom cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości > 130 mg/dl, tj. $3,36$ mmol/l, lub stosowanie terapii obniżających poziom lipidów] lub palenie tytoniu)
 - lub zdiagnozowano ASCVD (zdefiniowana jako klinicznie widoczna choroba niedokrwienna serca, choroba niedokrwienna naczyń mózgowych lub choroba tętnic obwodowych).

Mediana okresu obserwacji: 4,2 lata.

Liczba pacjentów:

- DAPA + terapia podstawowa N = 8 582
- PLC + terapia podstawowa N = 8 578.

W efektywności praktycznej uwzględniono badanie obserwacyjne Norhammar 2019, którego celem było porównanie dapagliflozyny z innymi lekami przeciwcukrzycowymi pod kątem oceny bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego i odsetka zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji chorych z cukrzycą typu 2.

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (RoB2). W badaniu DECLARE-TIMI 58 ryzyko błędu systematycznego określono jako wysokie w domenie selektywnego raportowania (opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych wymienionych w publikacji, ale nie założonych w badaniu, a w protokole badania znajdowały się dodatkowe punkty końcowe), a w pozostałych domenach jako niskie.

W skali Jadad badanie DECLARE-TIMI 58 otrzymało maksymalną liczbę punktów (5/5 punktów).

Badanie wieloramienne nierandomizowane Norhammar 2019 oceniono na 8/9 punktów w skali NOS² (w badaniu nie wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania).

¹ arteriosklerotyczna choroba układu krążenia (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*)

² Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce).

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi (PK) w badaniu DECLARE-TIMI 58 są:

- złożony punkt końcowy mierzony częstością występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, ang. *major adverse cardiac events*) definiowany jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny
- złożony punkt końcowy (zgon sercowo-naczyniowy lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca).

Skuteczność

Porównanie bezpośrednie DAPA vs PLC (DECLARE-TIMI 58)

Wszyscy pacjenci przyjmowali terapię podstawową, która obejmowała m.in.

- w grupie DAPA: insulina 41,6%; metformina 81,8%, pochodne sulfonilomocznika - 42,1%; inhibitory DPP-4 - 16,5%; agonista receptora GLP-1 - 4,6%,
- w grupie PLACEBO: insulina 40,2%, metformina - 82,2%, pochodne sulfonilomocznika - 43,2%; inhibitory DPP-4 - 17,1%; agonista receptora GLP-1 - 4,1%.

Różnice istotne statystycznie (IS) na korzyść pacjentów stosujących DAPA w porównaniu do grupy otrzymującej PLC zaobserwowano m.in. w zakresie:

- zmniejszenia ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HR=0,83 [95%CI: 0,73; 0,95], p=0,005),
- zmniejszenia ryzyka wystąpienia złożonego „nerkowego” punktu końcowego:
 - $\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do <60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR=0,76 [95%CI: 0,67; 0,8], p=0,005),
 - $\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do <60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek (OR=0,53 [95%CI: 0,42; 0,65], p<0,00001),
- zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HR=0,73 [95%CI: 0,61; 0,88]; p=brak danych),
- redukcji poziomu HbA1c (MD=-0,24 [95%CI: -0,25; -0,23], p=<0,00001),
- redukcji masy ciała (MD=-1,93 [95%CI: -1,93; -1,93], p=<0,00001),
- redukcji skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi (odpowiednio: MD=-2,38 [95%CI: -2,39; -2,37], p=<0,00001 oraz MD=-0,44 [95%CI: -0,45; -0,43], p=<0,00001).

Nie odnotowano różnic IS pomiędzy grupami dla: zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego MACE (zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru); ryzyka wystąpienia zgonu niezależnie od przyczyny; ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego; ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego; ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych; ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe.

Bezpieczeństwo

Porównanie bezpośrednie DAPA vs PLC (DECLARE-TIMI 58)

W grupie stosującej DAPA w porównaniu z PLC zaobserwowano IS zmniejszenie szansy wystąpienia:

- ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (OR=0,91 [95%CI: 0,86; 0,97], p=0,005),
- ciężkiej hipoglikemii (OR=0,70 [95%CI: 0,50; 0,98], p=0,04),
- ostrego uszkodzenia nerek (OR=0,71 [95%CI: 0,56; 0,89], p=0,004)

- raka pęcherza moczowego (OR=0,58 [95%CI: 0,36; 0,93], p=0,03),

a także większą szansę wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia (OR=1,18 [95%CI: 1,06; 1,33], p=0,004, NNH=85 [95%CI: 50; 259]),
- cukrzycowej kwasicy ketonowej (OR=2,25 [95%CI: 1,14; 4,45], p=0,02, NNH=571 [95%CI: 314; 3099]),
- infekcji narządów płciowych (OR=8,51 [95%CI: 4,26; 16,99], p<0,00001, NNH=127 [95%CI: 100; 174]).

Nie stwierdzono różnic IS w częstości występowania:

- zdarzeń niepożądanych: amputacja, złamanie, objawy hipowolemii, infekcje dróg moczowych, nowotwory, rak piersi, nadwrażliwość i zdarzenie wątrobowe,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących z częstością $\geq 2\%$ w którymkolwiek ramieniu badania (niestabilna dławica piersiowa, ostry zawał mięśnia sercowego, zapalenie płuc).

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Ocena efektywności praktycznej (Norhammar 2019)

Badanie obserwacyjne, którego celem było porównanie dapagliflozyny z innymi lekami przeciwcukrzycowymi pod kątem oceny bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego i odsetka zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji chorych z cukrzycą typu 2 w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W badaniu analizowano dane dla 28 408 pacjentów dla okresu obserwacji 1,6 roku (45 434 pacjentolat).

Wykazano, że stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do innych leków przeciwcukrzycowych jest związane z istotnie statystycznie:

- mniejszą częstością zdarzeń hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonów z przyczyn CV³: 20,6 vs 26,0 na 1000 pacjentolat,
- mniejszą częstością zdarzeń hospitalizacji z powodu niewydolności serca: 15,5 vs 19,6 na 1000 pacjentolat,
- mniejszą częstością zgonów z przyczyn CV: 6,1 vs 8,1 na 1000 pacjentolat,
- mniejszą częstością zgonów niezależnie od przyczyny 16,1 vs 25,8 na 1000 pacjentolat,

co przekłada się na:

- niższe o 21% ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR=0,79 [95%CI: 0,69; 0,92], p=0,002),
- niższe o 21% ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HR=0,79 [95%CI: 0,67; 0,93], p=0,005),
- niższe o 25% ryzyko zgonów z przyczyn CV (HR=0,75 [95%CI: 0,57; 0,97], p=0,003),
- niższe o 37% ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny (HR=0,63 [95%CI: 0,54; 0,74], p<0,001).

³ sercowo-naczyniowych (ang. *cardiovascular*)

Cahn 2022

Publikacje Cahn 2022 i 2020 to analizy post-hoc do badania DECLERE-TIMI 58, w których oceniano m.in. zależność skuteczności DAPA vs PLC w odniesieniu do wyjściowego poziomu HbA1c oraz stosowanych leków hipoglikemizujących.

Zgodnie wynikami Cahn 2022, dla subpopulacji pacjentów z wyjściowym HbA1c na poziomie 7-8% raportowano IS wyniki na korzyść DAPA w porównaniu z PLC w zakresie następujących punktów końcowych tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych/hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HHF), hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz zdarzeń sercowo-nerkowych.

Brak IS różnic obserwowano w zakresie ryzyka wystąpienia MACE (kombinacja CVD⁴, zawału mięśnia sercowego lub udaru niedokrwiennego mózgu). Wynik te pozostają zgodne z wynikami raportowanymi dla populacji ogólnej.

Cahn 2020

W grupie pacjentów stosujących 3 lub większą liczbę leków hipoglikemizujących DAPA IS obniżała ryzyko wystąpienia HHF⁵ (HR=0,58 [95%CI: 0,37; 0,89], p=0,012), nerkowo-specyficznego punktu końcowego (HR=0,61 [95%CI: 0,38; 0,99], p=0,0438) oraz potwierdzonej nowo powstałej albuminurii (HR=0,73 [95%CI: 0,59; 0,89], p=0,0021).

W grupie pacjentów stosujących 2 leki hipoglikemizujące DAPA IS obniżała ryzyko wystąpienia CVD/HHF (HR=0,75 [95%CI: 0,62; 0,90], p=0,0024), HHF (HR=0,69 [95%CI: 0,53; 0,90], p=0,0052), zawału mięśnia sercowego (HR=0,79 [95%CI: 0,65; 0,96], p=0,0161), zgonu (HR=0,79 [95%CI: 0,67; 0,93], p=0,0054), nerkowo-specyficznego punktu końcowego (HR=0,41 [95%CI: 0,30; 0,56], p<0,0001) oraz potwierdzonej nowopowstałej albuminurii (HR=0,74 [95%CI: 0,65; 0,84], p<0,0001).

W podgrupie pacjentów stosujących wyjściowo jeden lek hipoglikemizujący nie raportowano IS różnic dla DAPA vs PLC w zakresie analizowanych punktów końcowych.

W grupie pacjentów nie stosujących wcześniej leków hipoglikemizujących DAPA IS obniżała ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego (HR=0,79 [95%CI: 0,65; 0,96], p=0,0161).

ChPL Forxiga

Do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) należy hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania SU lub insuliny).

Występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) działania niepożądane to: zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i przęca i powiązane zakażenia narządów płciowych, zakażenia układu moczowego, zawroty głowy, wysypka, ból pleców, dysuria, wielomocz, zwiększony hematokryt, obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny podczas leczenia początkowego, dyslipidemia.

EMA

Wskazano, iż stosowanie dapagliflozyny może powodować ryzyko wystąpienia stulejki nabytej i stulejki.

FDA

Wskazano, iż stosowanie dapagliflozyny może powodować ryzyko wystąpienia zapalenia nosogardzieli.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań umożliwiających bezpośrednie porównanie technologii wnioskowanej z odpowiednim dwu- lub trzy- lekowym komparatorem. W badaniu

⁴ choroba sercowo-naczyniowa (ang. *cardiovascular disease*)

⁵ hospitalizacja z powodu niewydolności serca

DECLERE-TIMI 58 komparator zbiorczy uwzględniał różne terapie, co utrudnia jednoznaczne określenie czy stosowane schematy oraz ich dawkowanie w ramieniu placebo stanowią optymalną refundowaną terapię. W badaniu DECLARE-TIMI 58 nie wskazano szczegółowych danych na temat stosowanych schematów leczenia oraz informacji czy leki były stosowane w monoterapii, czy w skojarzeniu wraz z podaniem ich dawkowania.

Ponadto populacja w badaniu DECLARE-TIMI 58 nie odpowiada w pełni populacji wnioskowanej. Do badania DECLARE-TIMI 58 byli kwalifikowani pacjenci powyżej 40 r.ż. z poziomem $6,5\% \leq \text{HbA1c} < 12\%$ i klirensiem kreatyniny $\geq 60 \text{ ml/mi}$ oraz czynnikami ryzyka ASCVD. Wnioskowane wskazanie obejmuje pacjentów dorosłych z poziomem $\text{HbA1c} \geq 7\%$, u których leczenie co najmniej jednym lekiem przeciwcukrzycowym było nieskuteczne.

Należy więc mieć na uwadze, że przedstawione wyniki dotyczą populacji ogólnej z badania DECLARE-TIMI 58. Nie przedstawiono wyników dla populacji, którą określono w analizowanym wskazaniu.

Obecnie we wskazaniu częściowo pokrywającym się z wnioskowanym (pacjenci leczeni co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi z $\text{HbA1c} \geq 7,5\%$) refundowane są inne substancje z grupy flozyn (kanagliflozyna, empagliflozyna), które w przypadku ujednoczenia wskazań refundacyjnych mogłyby stanowić komparatory dla wnioskowanej technologii.

Powyższe przekłada się na wiarygodność wnioskowania.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (40 lat), z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Dapagliflozynę (DAPA) dodaną do terapii standardowej porównano z placebo, rozumianym jako kontynuacja dotychczasowego leczenia (optymalizacja leczenia).

Uwzględniono następujące kategorie kosztów: produktu leczniczego Forxiga, leczenia standardowego, podania substancji czynnych, monitorowania poziomu glukozy (efektów leczenia), oraz leczenia powikłań i zdarzeń niepożądanych.

Wyniki CUA dla porównania DAPA vs PLC

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) wyniósł :

- z perspektywy NFZ ok. █████ zł/QALY,
- z perspektywy wspólnej ok. █████ zł/QALY.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie DAPA w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce samego leczenia standardowego jest █████ Oszacowany ICUR znajduje się █████ progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że █████

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej produktu leczniczego Forxiga względem standardowej terapii/placebo wyniosło: █████ z perspektywy NFZ i █████ z perspektywy wspólnej.

Obliczenia własne Agencji

Roczna terapia dapagliflozyną █████ jest:

- █████
- █████

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest niespójność komparatorów pomiędzy analizami. W analizie ekonomicznej porównano dodanie dapagliflozyny do wcześniejszego leczenia z dodaniem sulfonilomocznika lub leków z grupy inhibitorów DPP-4 lub insuliny. Jednakże w analizie klinicznej inhibitory DPP-4 zostały wykluczone jako potencjalny komparator.

W analizie uwzględniono populację z badania DECLARE-TIMI 58, która jest szersza niż wnioskowana (m.in.: pacjenci z HbA1c >7% vs do pacjentów z HbA1c ≥7% po 1 linii leczenia).

Ponadto występuje konieczność modelowania efektów zdrowotnych, gdyż horyzont czasowy analizy był znacznie dłuższy niż przyjęty w badaniu. Założono, że uzyskany efekt terapeutyczny jest długofalowy i pozostaje na niezmiennym poziomie w kolejnych latach.

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze ograniczenia analizy klinicznej, które również przekładają się na niepewność oszacowań w analizie ekonomicznej.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu,

to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Oszacowana urzędowa cena zbytu zrównująca koszt stosowanych schematów uwzględnionych w terapii standardowej (placebo) wynosi:

- z perspektywy NFZ [REDACTED],
- z perspektywy wspólnej [REDACTED] (przy uwzględnieniu [REDACTED])

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

W analizie uwzględniono koszty nabycia i podania substancji czynnych, monitorowania glikemii (paski diagnostyczne, igły i nakłuwacze) oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [REDACTED] pacjentów w I roku,
- [REDACTED] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga może wiązać się ze [REDACTED] wydatków o:

- w perspektywie NFZ:
 - [REDACTED] w I roku,
 - [REDACTED] w II roku refundacji,
- w perspektywie wspólnej:
 - [REDACTED] w I roku,
 - [REDACTED] w II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wydatki płatnika publicznego mają warianty, w których przyjęto:

[REDAKTED]

[REDAKTED]

Obliczenia własne Agencji

[REDAKTED]

- w perspektywie NFZ:
 - [REDAKTED] w I roku,
 - [REDAKTED] w II roku refundacji,
- w perspektywie wspólnej:
 - [REDAKTED] w I roku,
 - [REDAKTED] w II roku refundacji.

Ograniczenia

Głównymi ograniczeniami analizy są niepewność dotycząca liczebności populacji docelowej i prognozowanych udziałów produktu leczniczego Forxiga, niespójność komparatorów między analizami oraz przyjęte założenia dot. warunków finansowych. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie różnych źródeł, co wpływa na wiarygodność przeprowadzonych oszacowań.

Kolejną niepewność jest związane z założeniem o [REDAKTED]
Lek Forxiga jest już stosowany w praktyce klinicznej, dlatego też [REDAKTED]

Jak wskazano powyżej, pomiędzy analizami występuje niespójność komparatorów. W analizie wpływu na budżet porównano dodanie dapagliflozyny do wcześniejszego leczenia z dodaniem sulfonilomocznika lub leków z grupy inhibitorów DPP-4 lub insuliny. Jednakże w analizie klinicznej inhibitory DPP-4 zostały wykluczone jako potencjalny komparator.

[REDAKTED]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Dla zniwelowania ryzyka [REDAKTED] związanego z potencjalnym finansowaniem ocenianej technologii lekowej wymagane jest [REDAKTED]

[REDAKTED]

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W przedłożonej analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na możliwości obniżenia limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji czynnych:

Oszacowane oszczędności w wysokości mogłyby umożliwić pokrycie kosztów związanych z finansowaniem wnioskowanej technologii

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania zostały wydane przez PTD 2023, ADA 2023, ADA/EASD 2022-2023 i NICE 2022.

Według wytycznych PTD 2023 etap intensyfikacji farmakoterapii chorych z cukrzycą typu 2 (terapia doustna skojarzona) obejmuje dołączenie do monoterapii lub dwulekowej terapii skojarzonej leku z klasy, która nie była uprzednio stosowana: metforminy, inhibitora SGLT-2, leku inkretynowego (inhibitor DPP-4 lub agonista receptora GLP-1), pochodnej sulfonilomocznika lub agonisty PPAR-γ. Wybór leku na każdym etapie powinien uwzględniać schorzenia towarzyszące, w pierwszym rzędzie zdiagnozowaną chorobę układu sercowo-naczyniowego oraz przewlekłą chorobę nerek, a także współistnienie otyłości, ryzyko hipoglikemii oraz możliwości finansowe pacjenta.

Wytyczne PTD 2023, ADA/EASD 2022-2023 oraz ADA 2023 wskazują, że u pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, przy rozpoczęciu i intensyfikacji leczenia powinno się zastosować w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową, tj. leki z grup inhibitorów SGLT-2 i/lub agonistów receptora GLP-1.

W wytycznych PTD 2023 wskazano również, iż u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca preferowany wybór stanowią flozyny, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania powinno się stosować agonistę receptora GLP-1. U pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową należy rozważyć obie grupy leków, a w przypadku licznych czynników ryzyka w pierwszej kolejności należy rozważyć terapię agonistami receptora GLP-1. Wczesna terapia skojarzona metforminą i/lub flozynami i/lub agonistami receptora GLP-1 powinna być w wymienionych powyżej przypadkach rozważana u każdego pacjenta niezależnie od osiągnięcia celu terapeutycznego.

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

choroby sercowo-naczyniowej. W przypadku dalszego braku kontroli poziomu glukozy rozważyć terapię potrójną (dodanie: metforminy, inhibitora DPP-4, pioglitazonu, sulfonilomocznika lub inhibitora SGLT-2) lub insulinoterapię.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 16 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych, w tym 1 rekomendację warunkową (CADTH 2015), oraz 4 rekomendacje negatywne.

Rekomendacje pozytywne dotyczyły stosowania dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2:

- w monoterapii, gdy metformina jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana, oraz kiedy dieta i ćwiczenia nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii (NICE 2016a: zamiast DPP4 lub w przypadku, gdy nie można zastosować SU lub pioglitazonu oraz NCPE 2015 i G-BA 2019);
- w terapii podwójnej w połączeniu z metforminą (PBAC 2013 w trzeciej linii leczenia; CADTH 2015, ZIN 2013, ZIN 2022, NICE 2016c i SMC 2012: gdy SU jest przeciwwskazany lub występuje znaczne ryzyko hipoglikemii; HAS 2014, HAS 2015; HAS 2020 i CADTH 2015: w drugiej linii leczenia);
- w terapii podwójnej z sulfonilomocznikiem (ZIN 2014: zamiast insuliny; PBAC 2013: w trzeciej linii leczenia; HAS 2014; HAS 2020: w drugiej linii leczenia);
- w terapii potrójnej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (CADTH 2015: w drugiej linii leczenia, HAS 2015, HAS 2020; NICE 2016, SMC 2014, PBAC 2015, ZIN 2014: zamiast insuliny; ZIN 2022);
- w terapii potrójnej z metforminą i insuliną (HAS 2014, HAS 2020, CADTH 2015);
- w terapii potrójnej z inhibitorem DPP4 i metforminą (PBAC 2017);
- w skojarzeniu z insuliną, gdy insulina z dietą i ćwiczeniami nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii (SMC 2014, PBAC 2014, CADTH 2015: przy nietolerancji metforminy);
- w skojarzeniu z insuliną z innymi lekami przeciwcukrzycowymi lub bez nich (NICE 2016c);
- w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną, gdy wraz z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii (NCPE 2015, G-BA 2019);
- u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (PHARMAC 2019).

Rekomendacja CADTH 2014 jest rekomendacją warunkową, w której wskazano, że koszt leczenia dapagliflozyną nie powinien przekraczać najtańszego kosztu leczenia inhibitorami SGLT-2 i inhibitorami DPP-4.

Rekomendacje negatywne dotyczyły stosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2:

- w monoterapii (HAS 2014, HAS 2020);
- w terapii podwójnej w skojarzeniu z insuliną (HAS 2014, HAS 2020);
- w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i gliptyną (HAS 2015);
- w terapii potrójnej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (CADTH 2016).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Forxiga j

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.08.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1503.2023.3.EBI), odnośnie do przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: Forxiga (dapagliflozinum), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05909990975884, we wskazaniu: cukrzyca typu

2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość; na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 125/2023 z dnia 30 października 2023 roku w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu związanym z cukrzycą typu 2.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 125/2023 z dnia 30 października 2023 roku w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu związanym z cukrzycą typu 2
2. Raport nr OT.423.0.19.2023 Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 19 października 2023 r.