

Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa
grudzień 2018

Autorzy raportu:

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

Adres do korespondencji:

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

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED]

Zlecniodawca raportu/finansowanie projektu:

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

Cytowanie:

[REDACTED] Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, grudzień 2018.

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych dapagliflozyny (Forxiga®, ██████████) w leczeniu cukrzycy typu 2.

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią (tj. podwyższonym stężeniem glukozy we krwi) wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. Cukrzyca typu 2 jest najczęstszą postacią cukrzycy. Charakteryzuje się zaburzeniem działania i wydzielania insuliny, przy czym każda z tych nieprawidłowości może dominować. W Polsce w 2016 wg. danych Narodowego Funduszu Zdrowia roku było blisko 2 mln chorych z cukrzycą typu 2.^{27,28}

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem populację docelową stanowią dorośli chorzy w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z wyłączeniem insuliny, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ w okresie 6 miesięcy.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Ograniczenie to zostało wypracowane w celu zapewnienia dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści ze stosowania dapagliflozyny. Dzięki tak zdefiniowanemu wskazaniu będzie możliwe odroczenie zastosowania insuliny w momencie, kiedy stan pacjenta wymagałby już jej włączenia do terapii. Jednocześnie ograniczenie to ma służyć zachowaniu całkowitej kontroli budżetu płatnika publicznego.

Ocena dapagliflozyny przez AOTMiT w leczeniu cukrzycy typu 2 była już dokonywana wcześniej, w tym zlecenie 240/2014 dotyczyło stosowania dapagliflozyny w cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat

1) w trójlekowej terapii doustnej; w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI ≥ 30 kg/m² - tj. we wskazani zbliżonym do rozpatrywanego w niniejszej analizie (w badaniach klinicznych włączonych do niniejszej Analizy klinicznej średnie BMI wyniosło > 30 kg/m²) i dotyczy porównania DAPA+MET+SU z INS+MET+SU.

2) w skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI ≥ 30 kg/m² - które nie jest przedmiotem tego wniosku refundacyjnego i nie jest rozpatrywane w niniejszej analizie

Nowy wniosek refundacyjny dla dapagliflozyny:

- dotyczy tylko wskazania, które nie będzie generować dodatkowych wydatków płatnika publicznego, gdyż dapagliflozyna ma tu zastępować podanie insuliny w momencie

intensyfikacji leczenia po niepowodzeniu terapii metformina+pochodne sulfonilomocznika,

- zawiera wyniki opublikowanego w postaci pełnotekstowej badania Matthaei 2015 oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika,
- zawiera wnioski z opublikowanego w listopadzie 2018 roku badania randomizowanego DECLARE TIMI-58⁹⁹ oraz badań obserwacyjnych (CVD-REAL¹ oraz Nyström 2017²) odnoszących się do skuteczności dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 w twardych punktach końcowych, co w kontekście podobnych wniosków z badań dla innych leków z grupy inhibitorów SGLT2 może to świadczyć o potencjalnym efekcie klasy. W metaanalizie opublikowanej w Lancet w listopadzie 2018 r. na podstawie 3 randomizowanych badań dla leków z grupy inhibitorów SGLT2 oceniających twarde punkty końcowe (w tym na podstawie badania DECLARE TIMI-58) wykazano szczególną korzyść w redukcji liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz efekt renoprotekcyjny, przy umiarkowanych korzyściach związanych z redukcją poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.³

Uwzględniając obowiązujące w Polsce zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2018 r., status finansowania ze środków publicznych poszczególnych substancji czynnych stosowanych w cukrzycy typu 2 oraz dostępne dowody naukowe o najwyższej wiarygodności, komparator dla dapagliflozyny dla wnioskowanej populacji w warunkach polskich może stanowić insulina bazowa w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Wybór komparatora potwierdził [REDAKTOWANE], który wskazał, że we wnioskowanym wskazaniu terapią stosowaną w obecnej praktyce klinicznej, najtańszą i najskuteczniejszą jest terapia insulina bazalna+metformina+pochodna sulfonilomocznika (INS+MET+SU).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Stosowanie dapagliflozyny w trójlekowej terapii doustnej w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych chorych z określonym poziomem HbA_{1c} ≥ 8% przyniesie choremu korzyści w postaci prawidłowej kontroli glikemii oraz zmniejszenia ryzyka powikłań związanych z cukrzycą, co może wpłynąć na zmniejszenie długości i częstości hospitalizacji oraz poprawę jakości życia poprzez odroczenie

⁹⁹ Zdefiniowana dawka dobową (DDD) dla dapagliflozyny wg Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization, WHO*) wynosi 10 mg.

insulinoterapii lub odsunięcie w czasie jej intensyfikacji, a także zmniejszenie częstości występowania zdarzeń makro- i mikronaczyniowych. Co więcej, należy podkreślić wygodną i niebudzącą obaw drogę podania leku, tj. drogę doustną (dapagliflozyna ma postać tabletek powlekanych). W przypadku perspektywy płatnika należy zaznaczyć, że zmniejszenie ryzyka powikłań wpłynie na zmniejszenie kosztów leczenia (takich jak koszty opieki nad chorym w postaci kosztów hospitalizacji i wizyt specjalistycznych oraz koszty monitorowania poziomu glukozy we krwi), w tym kosztów odległych i pośrednich (m.in. związanych ze zwolnieniami lekarskimi, rentami, przedwczesnymi emeryturami, opieką sprawowaną nad chorymi przez bliskich oraz utratą produktywności z powodu przedwczesnego zgonu lub niezdolności do pracy).

Według Najwyższej Izby Kontroli „koszty leczenia powikłań cukrzycy są znacznie wyższe niż samej choroby - w leczeniu szpitalnym ponad trzykrotnie”.⁵ Zgodnie z wynikami analizy Kawalec 2004 koszty leczenia powikłań makro- (choroba niedokrwienna serca, zaburzenia krążenia mózgowego) i mikroangiopatycznych (retinopatia, nefropatia, neuropatia, i makronaczyniowe) cukrzycy poniesione przez płatnika publicznego (kasy chorych) w 2002 roku wyniosły 435,2 mln PLN (w tym: koszty hospitalizacji z powodu powikłań makroangiopatycznych – 90,5 PLN, koszt hospitalizacji z powodu powikłań mikroangiopatycznych – 163,9 mln PLN, koszty leczenia ambulatoryjnego – 180,8 mln PLN).⁶ Z kolei w przypadku cukrzycy typu 2 koszty leczenia powikłań w 2016 r., oszacowane w raporcie NIK w oparciu o dane NFZ, wyniosły 395,2 mln PLN (tj. ponad 3-krotnie większe od kosztów leczenia cukrzycy, które oszacowano na 122,4 mln PLN).⁷ Zgodnie z raportem NIK największy udział w strukturze kosztów leczenia powikłań cukrzycy w ramach hospitalizacji w 2016 r. miały: choroby serca (86%), udary (11%) i zespół stopy cukrzycowej (2%).⁷

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy oceny technologii medycznej, którym jest ocena stosowania dapagliflozyny (Forxiga®, ██████████) w leczeniu cukrzycy typu 2 po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z wyłączeniem insuliny, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ w okresie 6 miesięcy.

Określony w ramach analizy **schemat PICO** (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli chorzy w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z wyłączeniem insuliny, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ w okresie 6 miesięcy
interwencja (I)	dapagliflozyna (Forxiga®, ██████████), jako: składnik trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika - po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika
komparator (C)	insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika - w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika
efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c), • odsetek chorych osiągających HbA1c $< 7,0\%$, • zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG), • zmiana masy ciała, • zmiana obwodu talii, • zmiana ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP). <p>ocena bezpieczeństwa, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane ogółem, • epizody hipoglikemii, • zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 2\%$ w którymkolwiek ramieniu badania.

Słowa kluczowe

dapagliflozyna, cukrzyca typu 2, analiza problemu decyzyjnego

Spis treści

Streszczenie	5
Słowa kluczowe	9
Spis treści	10
Skróty i akronimy	12
1 Cel analizy	14
2 Populacja (P)	15
2.1 Definicja populacji docelowej.....	15
2.2 Definicja jednostki chorobowej.....	15
2.3 Klasyfikacja.....	15
2.4 Patogeneza i czynniki ryzyka.....	16
2.5 Objawy.....	17
2.6 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	20
2.7 Liczebność populacji docelowej.....	23
2.8 Historia naturalna.....	26
2.9 Rokowanie.....	28
2.10 Rozpoznanie i diagnostyka.....	29
2.11 Leczenie.....	30
2.12 Wytyczne kliniczne w cukrzycy typu 2.....	32
2.12.1 Wytyczne PTD 2018.....	32
2.12.2 Wytyczne NICE 2016.....	34
2.12.3 Wytyczne IDF 2017.....	36
2.12.4 Wytyczne ADA i EASD 2012 oraz aktualizacja 2015.....	39
2.12.5 Wytyczne ADA 2018.....	41
2.12.6 Wytyczne ACP 2017.....	42
2.12.7 Wytyczne SIGN 2017.....	42
2.12.8 Wytyczne CDA 2018.....	43
2.12.9 Podsumowanie.....	46
2.13 Rekomendacje refundacyjne agencji HTA - dapagliflozyna.....	47
2.14 Warunki refundacji w wybranych krajach - dapagliflozyna.....	52

3	Oceniana interwencja (I) - dapagliflozyna	53
3.1	Mechanizm działania	53
3.2	Zarejestrowane wskazania	54
3.3	Dawkowanie i sposób podania	54
3.4	Przedawkowanie	55
3.5	Przeciwwskazania	55
3.6	Działania niepożądane	56
4	Interwencje alternatywne - komparatory (C)	61
4.1	Aktualny status finansowania	61
4.2	Stanowiska AOTMiT w cukrzycy	63
4.3	Wybór komparatorów	78
4.4	Insulina bazowa	80
4.4.1	Mechanizm działania	83
4.4.2	Zarejestrowane wskazania	83
4.4.3	Dawkowanie i sposób podania	84
4.4.4	Przedawkowanie	85
4.4.5	Przeciwwskazania	85
4.4.6	Działania niepożądane	86
5	Efekty zdrowotne (O)	90
6	Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	92
7	Problem decyzyjny wg PICO	96
	Aneks 1	100
	Aneks 2. Opinia prof. K. S	123
	Spis tabel	127
	Spis rycin	129
	Piśmiennictwo	130

Skróty i akronimy

ADA	Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. <i>American Diabetes Association</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CADTH	<i>Canadian Expert Drug Advisory Committee</i>
CDA	Kanadyjskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. <i>Canadian Diabetes Association</i>)
DPP-4	dipeptydylo-peptydaza 4 (ang. <i>dipeptidyl peptidase-4</i>)
EASD	Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Cukrzycą (ang. <i>European Association for the Study of Diabetes</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FPG	glukoza na czczo (ang. <i>fasting plasma glucose</i>)
GLP-1	glukagonopodobny peptyd 1 (ang. <i>glucagon-like peptide-1</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HbA _{1c}	hemoglobina glikowana (ang. <i>glycated hemoglobin</i>)
HDL	lipoproteina o wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoprotein</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IDF	Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (ang. <i>International Diabetes Federation</i>)
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
LEAD	<i>Liraglutide Effect and Action in Diabetes</i>
MET	metformina
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NPH	insulina izofanowa (ang. <i>neutral protamine Hagedorn</i>)
OAD	doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. <i>oral antidiabetic drugs</i>)

PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PPAR- γ	aktywowany przez proliferatory peroksysomów receptor gamma (ang. <i>peroxisome proliferator-activated receptors</i>)
PPG	glukoza po posiłku (ang. <i>postprandial glucose</i>)
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
■	■
SGLT-2	kotransporter glukozy-sodowy 2 (ang. <i>sodium-glucose linked transporter 2</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SU	pochodne sulfonilomocznika
TZD	tiazolidynodion
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych dapagliflozyny (Forxiga®, ██████████) w leczeniu cukrzycy typu 2.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) w odniesieniu do zastosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).^B

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) na świecie i w Polsce wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego preparatu;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych i wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany preparat w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO.

2 Populacja (P)

2.1 Definicja populacji docelowej

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem populację docelową stanowią dorośli chorzy w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z wyłączeniem insuliny, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ w okresie 6 miesięcy.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Ograniczenie to zostało wypracowane w celu zapewnienia dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści ze stosowania dapagliflozyny. Dzięki tak zdefiniowanemu wskazaniu będzie możliwe odroczenie zastosowania insuliny w momencie, kiedy stan pacjenta wymagałby już jej włączenia do terapii. Jednocześnie ograniczenie to ma służyć zachowaniu całkowitej kontroli budżetu płatnika publicznego.

2.2 Definicja jednostki chorobowej

Cukrzyca (ang. *diabetes mellitus*) to grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią (tj. podwyższonym stężeniem glukozy we krwi) wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych (definicja Światowej Organizacji Zdrowia, ang. *World Health Organization, WHO*).^{9,10,11}

Cukrzyca typu 2 (ang. *Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM*; dawniej nazywana insulinoniezależną, ang. *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus, NIDDM*) jest najczęstszą postacią cukrzycy. Charakteryzuje się zaburzeniem działania i wydzielania insuliny, przy czym każda z tych nieprawidłowości może dominować. W cukrzycy klinicznie jawnej zwykle obecne są oba te zaburzenia.¹⁰

2.3 Klasyfikacja

Aktualnie obowiązująca klasyfikacja cukrzycy (WHO oraz Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne, ang. *American Diabetes Association, ADA*) ma 2 podstawowe założenia:

- uwzględnia czynniki etiologiczne;
- umożliwia modyfikację przynależności do typu cukrzycy w miarę odkrywania etiologii.¹¹

U większości chorych rozpoznana zostaje cukrzyca typu 1 lub 2 (inne typy występują rzadziej). W cukrzycy typu 1 stwierdza się upośledzenie wydzielania insuliny, natomiast

typ 2 charakteryzuje się upośledzeniem wydzielania insuliny i brakiem dostatecznego kompensacyjnego wzrostu wydzielania tego hormonu.¹²

Zgodnie z klasyfikacją WHO i ADA wyróżniono następujące typy cukrzycy:

- 1) cukrzyca typu 1 (spowodowana całkowitym zniszczeniem komórek β trzustki, co zwykle prowadzi do bezwzględnego niedoboru insuliny):
 - wywołana procesem immunologicznym;
 - idiopatyczna;
- 2) cukrzyca typu 2 (główną przyczyną jest zmniejszenie wrażliwości tkanek na działanie insuliny oraz postępujące upośledzenie wydzielania insuliny, rozwijające się w warunkach insulinooporności);
- 3) inne typy cukrzycy:
 - defekt genetyczny upośledzający działanie komórek β ;
 - defekt genetyczny upośledzający działanie insuliny;
 - choroby trzustki;
 - choroby układu dokrewnego;
 - wywołane lekami;
 - choroby infekcyjne;
 - rzadkie formy o podłożu immunologicznym;
 - inne zespoły genetyczne związane z cukrzycą;
- 4) cukrzyca ciążowa.^{11,13,14}

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych wg ICD-10 wyróżniono następujące typy cukrzycy:

- E10 - Cukrzyca insulinozależna,
- E11 - Cukrzyca insulinoniezależna,
- E12 - Cukrzyca związana z niedożywieniem,
- E13 - Inne określone postacie cukrzycy,
- E14 - Cukrzyca nieokreślona.

2.4 Patogeneza i czynniki ryzyka

Osoby, u których rozwija się cukrzyca typu 2, dziedziczą zestaw genów powodujących oporność tkanki na działanie insuliny. W wątrobie insulinooporność przejawia się jako nadprodukcja glukozy w fazie bazalnej pomimo hiperinsulinemii na czczo oraz zaburzenie supresji wątrobowej produkcji glukozy w odpowiedzi na insulinę po posiłku. W tkance mięśniowej insulinooporność objawia się jako zaburzony wychwyt glukozy po spożyciu posiłku zawierającego węglowodany i powoduje wzrost wartości glikemii poposiłkowej. Chociaż insulinooporność jest uwarunkowana genetycznie, epidemiczny wzrost przypadków cukrzycy obserwowany w krajach, w których dochodzi do niekorzystnych zmian stylu życia, wiąże się z narastaniem otyłości i brakiem aktywności fizycznej. Zarówno otyłość, jak i zmniejszona aktywność fizyczna są stanami

odpowiadającymi za insulinoporność, które - jeśli nałożą się na uwarunkowaną genetycznie oporność na działanie insuliny - powodują znaczne obciążenie komórek beta trzustki, zmuszonych zwiększać produkcję insuliny tak, aby przewyciężyć oporność na działanie tego hormonu. Dopóki komórki beta zwiększają produkcję insuliny na tyle, aby przewyciężyć insulinoporność, tolerancja glukozy jest prawidłowa. Jednak wraz z upływem czasu wydolność komórek beta zmniejsza się i następuje wzrost wartości początkowo glikemii poposiłkowej, a następnie glikemii na czczo, co prowadzi do rozwoju jawnej cukrzycy. Hiperglikemia i złe wyrównanie metaboliczne mogą dalej obniżać wrażliwość na działanie insuliny, ale głównie to niewydolność komórek beta odpowiada za tempo rozwoju choroby.¹⁵

Wśród głównych czynników wzrostu zachorowalności na cukrzycę typu 2 wymienia się:

- starzenie się społeczeństwa (wiek > 45 lat),
- nadwagę (BMI \geq 25 kg/m²),
- otyłość brzuszną (BMI \geq 30 kg/m²),
- brak aktywności fizycznej,
- dietę wysokokaloryczną,
- pochodzenie etniczne (np. Afroamerykanie, Latynoamerykanie, rdzenni Amerykanie, Amerykanie pochodzenia azjatyckiego, Polinezyjczycy),
- obciążający wywiad rodzinny,
- palenie papierosów,
- nadmierne spożycie alkoholu,
- urodzenie dziecka o masie > 4 kg,
- cukrzycę ciężarnych w wywiadzie,
- nadciśnienie tętnicze (\geq 140/90 mmHg),
- dyslipidemię (niskie stężenie HDL < 40 mg/dl i/lub wysokie triglicerydów > 250 mg/dl),
- nieprawidłową glikemię na czczo (100-125 mg/dl, 5,6-6,9 mmol/l),
- upośledzoną tolerancję glukozy (stężenie glukozy 140-199 mg/dl w drugiej godzinie testu; 7,8-11,0 mmol/l),
- stosowanie leków diabetogennych (np. glikokortykosteroidy, katecholaminy, tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne, β -adrenolityki).¹⁶

2.5 Objawy

Cukrzyca charakteryzuje się wieloma objawami, towarzyszącymi hiperglikemii oraz późnym powikłaniami. Ich nasilenie i dokuczliwość zależą od stopnia zaawansowania procesu chorobowego. Klasyczne objawy kliniczne to:

- wzmożone pragnienie (polidypsja),
- wielomocz (poliuria),
- oddawanie moczu w nocy,

- utrata masy ciała (chudnięcie),
- zmęczenie/osłabienie i senność,
- zwiększona potliwość,
- zwiększony apetyt,
- zaburzenia widzenia i koncentracji,
- upośledzenie gojenia się ran,
- świąd skóry,
- pojawienie się zmian ropnych na skórze oraz stanów zapalnych narządów moczowo-płciowych,
- zakażenia grzybicze lub bakteryjne,
- kurcze mięśni.¹⁶

W poniższej tabeli przedstawiono cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 1 i typu 2.

Tab. 1. Cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 1 i typu 2.¹⁷

Objaw lub cecha	Cukrzyca typu 1	Cukrzyca typu 2
wiek pacjenta w chwili wykrycia	< 20 lat	> 40 lat
dynamika powstawania objawów	szybka	powolna
grupy etniczne	częściej u rasy kaukaskiej	u większości ras
pleć	porównywalnie	częściej u kobiet
wielomocz	bardzo często	rzadko lub wcale
nadmierne pragnienia	bardzo często	rzadko, w małym nasileniu lub wcale
nadmierne łaknienie	często	dość często
ciężar ciała	niedobór	otyłość
ketonuria, kwasica ketonowa	często	rzadko
hepatomegalia (stłuszczenie)	dość często	często
bakteryjne zmiany skórne	rzadko	dość często
grzybica skóry i/lub błon śluzowych	rzadko	dość często
stężenie insuliny w surowicy krwi	niskie, do wartości zerowych	prawidłowe, wysokie, niskie
rozpoznanie	hiperglikemia na czczo i po posiłku	test tolerancji glukozy
leczenie	insulinoterapia	doustne leki hipoglikemizujące
leczenie wyłącznie dieta	nieskuteczne	często skuteczne
remisja	przejściowa	długotrwała

Znaczna hiperglikemia prowadzi do stanów przedśpiączkowych i kwasicy metabolicznej. Czasami do kwasicy mleczanowej może także dochodzić u chorych leczonych metforminą po spożyciu alkoholu lub przy jej zastosowaniu mimo istniejących przeciwwskazań, tj. niewydolności nerek, czy uszkodzenia wątroby.¹⁶

Cukrzyca typu 2 w początkowym okresie ma przebieg pozornie bezobjawowy (ponad 50% przypadków) lub łagodny. Konsekwencje cukrzycy pojawiają się dopiero po kilku latach stopniowo narastającej hiperglikemii. Objawami klinicznymi późnych powikłań cukrzycy są zaburzenia widzenia w przebiegu zaawansowanej retinopatii, niema choroba

niedokrwienna mięśnia sercowego, zawał, miażdżyca, udar, niewydolność nerek, polineuropatia i wzrost ryzyka stopy cukrzycowej, a w końcu zespół stopy cukrzycowej. Ten ostatni występuje dość często, bo u 6-10% chorych na cukrzycę i jest powodem prawie 50% amputacji kończyn dolnych w Polsce.¹⁶

2.6 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Cukrzyca to pierwsza niezakaźna choroba uznana przez ONZ za epidemię XXI wieku. Najnowsze dane Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej pokazują, że już 382 mln osób na świecie choruje na cukrzycę (8,3% populacji dorosłych). Szacuje się, że w 2035 roku liczba chorych sięgnie 592 milionów (10,1% populacji dorosłych).¹⁸

Cukrzyca typu 2 stanowi 85% wszystkich przypadków choroby w populacji białej (kaukaska grupa etniczna) na świecie, a w innych grupach etnicznych dochodzi nawet do 95%. W większości krajów uprzemysłowionych obserwuje się alarmujący wzrost zachorowań na cukrzycę typu 2. Z raportu Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) oraz Międzynarodowej Federacji Cukrzycy (IDF) wynika, że obecnie na świecie na cukrzycę choruje ponad 194 mln ludzi, a według szacunków WHO w 2025 roku liczba chorych może przekroczyć 300 mln.¹⁶

Liczbę dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 w 2010 roku w Europie oszacowano na około 55,4 mln. Szacuje się, że w 2030 roku liczba chorych z cukrzycą typu 2 będzie wynosiła 66,5 mln.¹⁹

Występowanie cukrzycy typu 2 w wybranych krajach świata przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 2. Występowanie cukrzycy typu 2 w różnych krajach świata (szacunkowe liczby bezwzględne, mln).²⁰

Kraj	Liczba chorych, mln
Indie	20,8
Chiny	17,1
Stany Zjednoczone	14,3
Rosja	9,2
Japonia	6,5
Brazylia	5,3
Indonezja	4,9
Pakistan	4,7
Meksyk	4,2
Ukraina	3,7
Polska	2,0

W Polsce cukrzyca typu 2 dotyczy 12-15% chorych po 40. roku życia, zgłaszających się do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, a ogólną liczbę chorych na cukrzycę szacuje się na ok. 2 mln.¹⁶ Według innych danych, obecnie na cukrzycę w Polsce choruje 2,5 mln osób, przy czym 750 tys. z nich nie wie o swoim schorzeniu, a co za tym idzie, nie poddaje się stosownemu leczeniu.²¹ Ponad 3 000 chorych na cukrzycę w Polsce jest leczonych nerkozastępczo, ponieważ cukrzyca jest najczęstszą przyczyną krańcowej niewydolności nerek. Każdego roku w Polsce z powodu powikłań cukrzycy u 14 000 pacjentów przeprowadza się amputację kończyn. Choroba ta stanowi ogromny problem indywidualny i społeczny.²¹

Wskaźnik częstości występowania cukrzycy typu 2 standaryzowany do całej populacji Polski wynosi 5,37% i wykazuje stałą tendencję wzrostową.²²

Badania prowadzone w latach 1998-2001 w trzech ośrodkach: krakowskim, lubelskim i łódzkim, oceniające częstość cukrzycy w wieku powyżej 35 roku życia, wykazały kolejno 10,77%, 15,6% i 15,7%. W porównaniu z wynikami badań ośrodka wrocławskiego z 1986 roku (3,71%) nastąpił ponad 3-krotny wzrost częstości cukrzycy typu 2.²²

Na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) liczbę chorych ≥ 15 r. ż. z cukrzycą w 2009 roku oszacowano na 1 696,8 tys., co stanowi 5,3% populacji osób ≥ 15 r. ż. Leki na cukrzycę zostały przepisane przez lekarzy 1 482,2 tys. chorym ≥ 15 r. ż.²³

W poniższej tabeli przedstawiono szacowaną liczebność populacji Polski w kolejnych latach oraz liczebność populacji ≥ 15 r. ż. na podstawie prognoz Głównego Urzędu Statystycznego,²⁴ a także oszacowane liczebności chorych z cukrzycą, przy założeniu stałej chorobowości na poziomie 5,3% (oszacowanej dla roku 2009).²³

Tab. 3. Liczebność populacji Polski i oszacowanie chorych z cukrzycą w kolejnych latach na podstawie danych GUS.^{23,24}

Rok	Liczebność populacji Polski	Liczebność populacji Polski ≥ 18 r. ż.	Liczebność populacji Polski ≥ 18 r. ż. z cukrzycą
2009	38 100 651	30 895 027	1 637 436
2010	38 091 951	30 984 462	1 642 176
2011	38 081 740	31 048 718	1 645 582
2012	38 069 101	31 091 311	1 647 839
2013	38 056 018	31 109 243	1 648 790
2014	38 037 113	31 112 564	1 648 966
2015	38 016 059	31 098 072	1 648 198
2016	37 988 193	31 066 758	1 646 538
2017	38 433 558	31 129 158	1 649 845

W latach 2006-2009 został przeprowadzony pilotażowy projekt Rejestru Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce, którego celem była ocena jakości opieki diabetologicznej w kilka lat po przystąpieniu Polski do Unii Europejskiej (badanie Witek 2012). W ramach projektu kwestionariusze dotyczące danych pacjentów z cukrzycą były wypełniane przez lekarzy diabetologów w 39 różnych ośrodkach diabetologicznych w Polsce. Na podstawie rejestru wykazano, że cukrzyca typu 2 występowała u 80,9% chorych z cukrzycą.²⁵

W poniższej tabeli przedstawiono liczebności chorych z cukrzycą typu 2 w kolejnych latach w Polsce, po uwzględnieniu częstości występowania cukrzycy typu 2 z badania Witek 2012²⁵ oraz oszacowanych wcześniej liczebności chorych z cukrzycą.

Tab. 4. Szacowana liczebność populacji chorych z cukrzycą typu 2 w Polsce w kolejnych latach.^{23,24,25}

Rok	Liczebność populacji Polski ≥ 18 r. ż. z cukrzycą typu 2
2009	1 324 686
2010	1 328 521
2011	1 331 276
2012	1 333 102
2013	1 333 871
2014	1 334 013
2015	1 333 392
2016	1 332 049
2017	1 334 724

Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) cukrzyca należy do chorób społecznych (chorobowość przekracza 1% i wciąż wzrasta). Chorobowość zwiększa się we wszystkich grupach wiekowych. Zjawisko to odzwierciedla tendencję do rozpoznawania choroby w coraz młodszym wieku. Cukrzyca znana stanowi tylko 50-60% przypadków, pozostałe 40-50% to cukrzyca nieznana (nierozpoznana).²⁶

Ze względu na fakt, że cukrzyca typu 2 stanowi od 90 do 95% przypadków cukrzycy, można przyjąć, że zapadalność i chorobowość na to schorzenie odzwierciedla zapadalność i chorobowość na cukrzycę ogółem. W Polsce obserwuje się wzrost zapadalności na cukrzycę typu 2. Przewiduje się, że trend ten będzie zachowany w kolejnych dekadach. Wzrost zapadalności przypisuje się zmianie trybu życia i rosnącej liczbie osób otyłych. Cukrzycę typu 2 rozpoznaje się u coraz młodszych osób, niemniej jednak zapadalność rośnie z wiekiem (przed 30 r.ż. jest niewielka). Chorobowość w Polsce wynosi 1,6-4,7%, natomiast umieralność - ok. 15 na 100 000 osób. Większość zgonów (70%) powodują powikłania sercowo-naczyniowe.

Powyższe szacunki nie pokrywają się z danymi NFZ, co może wynikać z historycznego niedoszacowania danych epidemiologicznych.

Najbardziej wiarygodne dane w odniesieniu do liczby chorych z cukrzycą typu 2 w latach 2015-2017, tj. dane Narodowego Funduszu Zdrowia, podano w analizach weryfikacyjnych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dla liraglutynu (Nr: OT.4350.12.2017) oraz dulaglutynu (Nr: OT.4350.11.2017). Według najbardziej aktualnych publicznie dostępnych danych NFZ z lat 2015-2017, w 2016 roku populacja pacjentów z cukrzycą typu 2 wynosiła 2,0 mln chorych (patrz poniższa tabela).

Tab. 5. Liczebność populacji wnioskowanej w danych NFZ z a lata 2015-2017.^{27,28}

Liczba pacjentów w wieku powyżej 18 r. z wg rozpoznania ICD-10:	Rok		
	2015	2016	2017 (pierwsza połowa)
E11 - Cukrzyca insulinoniezależna	1 899 994	1 956 594	1 648 867

2.7 Liczebność populacji docelowej

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem populację docelową stanowią dorośli chorzy w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z wyłączeniem insuliny, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ w okresie 6 miesięcy.

Przewidywaną liczbę chorych z cukrzycą typu 2 w Polsce w I i II roku analizy oszacowano na odpowiednio 2 136 778 i 2 200 454 pacjentów i liczba ta stanowi punkt wyjścia do dalszych oszacowań.

Chorzy bez nefropatii

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) preparat Forxiga® nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny [CrCl] < 60 ml/min lub oszacowany stopień filtracji kłębuszkowej [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m²).³³

W wyniku przeglądu literatury nie zidentyfikowano badań dotyczących odsetka chorych z CrCl < 60 ml/min lub eGFR < 60 ml/min/1,73 m² u pacjentów z cukrzycą typu 2 w Polsce, w związku z czym poszukiwano badań, w których raportowano częstość występowania nefropatii. Ostatecznie zidentyfikowano 4 badania obserwacyjne, w których raportowano częstość występowania nefropatii u pacjentów z cukrzycą typu 2 w Polsce - patrz Tab. 6.

Przyjęte założenie jest konserwatywne i może być związane z przeszacowaniem populacji docelowej (definicja nefropatii jest szersza i obejmuje również chorych z wczesną niewydolnością nerek bez obniżonego eGFR).

Tab. 6. Częstość występowania nefropatii u pacjentów z cukrzycą typu 2 w Polsce.

Parametr	Sieradzki 2006 ²⁹	Bała 2011 ³⁰ (ARETAEUS)	Witek 2012 ³¹	Andel 2008 ³² (DEPAC)
liczba pacjentów, N	1 367	1 714	6 119	8 231
wiek, lata, średnia	61,6	60,0	63,8	62,2
czas trwania T2DM, lata, średnia	-	<0,9	9,7	10,2
typ opieki	podstawowa (POZ) specjalistyczna	podstawowa (POZ) specjalistyczna	specjalistyczna	specjalistyczna
nefropatia, %	6,0	7,4	10,3	25,3

W badaniu Sieradzki 2006²⁹ oraz ARETAEUS³⁰ analizowano pacjentów znajdujących się pod opieką POZ lub specjalistyczną, natomiast w badaniach Witek 2012²⁵ i DEPAC³² – wyłącznie pod opieką specjalistyczną. Założono, że pacjenci znajdujący się pod opieką POZ lub specjalistyczną to chorzy ze stosunkowo wczesną cukrzycą typu 2 leczeni za pomocą doustnych leków przeciw cukrzycowych (zwłaszcza, że w badaniu ARETAEUS średni czas trwania T2DM nie przekraczał 1 roku), natomiast pacjenci znajdujący się wyłącznie pod opieką specjalistyczną – chorzy z zaawansowaną cukrzycą typu 2 leczeni insuliną. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu cukrzycy, u średnio co czwartego pacjenta z zaawansowaną cukrzycą typu 2 występuje nefropatia, w związku z czym z analizy wykluczono dane pochodzące z badania Witek 2012.³²

W związku z powyższym przyjęto, że nefropatia u chorych z wczesną cukrzycą leczonych za pomocą doustnych leków przeciw cukrzycowych występuje u średnio 6,8% (średnia ważona z badania Sieradzki 2006²⁹ i ARETAEUS³⁰). Tym samym, pacjenci kwalifikujący się do leczenia dapagliflozyną (tj. bez nefropatii) stanowią 93,2% chorych z wczesną cukrzycą przyjmujących doustne leki przeciw cukrzycowe.

Tab. 7. Odsetek pacjentów z cukrzycą typu 2 w Polsce bez nefropatii.

Cukrzyca typu 2	Udział
wczesna – pacjenci leczeni doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi	93,2%

Chorzy w wieku poniżej 75 lat

Dodatkowo zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL)³³ ze względu na ograniczone doświadczenie w stosowaniu dapagliflozyny u pacjentów w wieku 75 lat i starszych, nie zaleca się rozpoczynania leczenia preparatem Forxiga® w tej grupie wiekowej. Dlatego też na podstawie danych GUS (ludność wg płci i wieku w 2016 r.) oszacowano % dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 <75 roku życia na poziomie 92,9%.

Chorzy leczeni metforminą i sulfonilomocznikiem

Zgodnie z badaniem Witek 2012³² metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika w Polsce leczonych jest średnio 20,3% pacjentów z cukrzycą typu 2.

Tab. 8. Udział MET+SU w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 w Polsce (Witek 2012³²).

Terapia	Udział
metformina + pochodna sulfonilomocznika	20,3%

Chorzy z niewystarczającą kontrolą glikemii

Odsetek pacjentów z niewystarczająco kontrolowanym poziomem glikemii ($HbA1c \geq 8\%$) oszacowano przy użyciu różnych zestawów danych:

- na podstawie wyników badania Witek 2012³¹ (*The Polish Diabetes Registry for Adults*) uwzględniającego najnowszą charakterystykę chorych z cukrzycą w Polsce z założeniem rozkładu log-normalnego przy parametrach odpowiednio dla $HbA1c$: średnia=7,25, odchylenie standardowe=1,42.
- badania obserwacyjnego Sieradzki 2008³⁴.

Tab. 9. Odsetek pacjentów z niewystarczająco kontrolowanym poziomem glikemii ($HbA1c \geq 8\%$).

$HbA1c \geq 8\%$	Źródło
27,3%	Witek 2012 - rozkład log-normalny
34,6%	Sieradzki 2008 - rozkład log-normalny

Odsetek pacjentów z niewystarczająco kontrolowanym poziomem glikemii ($HbA1c \geq 8\%$) mieści się w zakresie 27,3-34,6%, w związku z czym przyjęto następujące wartości w analizie podstawowej, scenariuszu minimalnym oraz scenariuszu maksymalnym - patrz tabela poniżej.

Tab. 10. Odsetki pacjentów z $HbA1c \geq 8\%$ przyjęte w analizie podstawowej, scenariuszu minimalnym oraz scenariuszu maksymalnym.

Scenariusz	$HbA1c \geq 8\%$	Źródło
BC	29,9%	Witek 2012 - rozkład normalny
MIN	27,3%	Witek 2012 - rozkład log-normalny
MAX	34,6%	Sieradzki 2008 - rozkład log-normalny

Roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku po nieskuteczności metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika wynosi 112,3 tys. i 115,6 tys. chorych odpowiednio w I i II roku analizy.

Tab. 11. Roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku po nieskuteczności metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika.

Parametr	I rok	II rok
liczba chorych z cukrzycą typu 2	2 136 778	2 200 454
% dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 <75 roku życia	92,8%	92,8%
% chorych bez nefropatii	93,2%	93,2%
% chorych leczonych MET+SU	20,3%	20,3%
% chorych z niewystarczającą kontrolą glikemii (HbA1c \geq 8%)	29,9%	29,9%
roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku - scenariusz podstawowy	112 288	115 634
roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku - scenariusz minimalny	102 524	105 579
roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku - scenariusz maksymalny	129 939	133 811

2.8 Historia naturalna

Cukrzyca typu 2 jest chorobą o dynamicznie zmieniającym się przebiegu, postępującym od dominującej insulinooporności, poprzez kompensacyjną hiperinsulinemię, do wyczerpania możliwości wydzielniczych komórek β . W początkowym okresie rozwoju cukrzycy typu 2 zmniejszona wrażliwość na insulinę jest kompensowana coraz intensywniejszym jej wydzielaniem przez komórki β . Jeśli z insulinoopornością uwarunkowaną genetycznie lub środowiskowo (otyłość, mała aktywność fizyczna) współistnieje uwarunkowany wielogenowo defekt wydzielania insuliny, to stosunkowo szybko dochodzi do wyczerpania rezerw wydzielniczych komórek β . Jeżeli sprawność wydzielnicza komórek β jest duża, to hiperinsulinemia (kompensująca hiperglikemię) może się długo utrzymywać i sprzyjać postępowi miażdżycy. Kiedy rezerwy wydzielnicze komórek β zaczynają się wyczerpywać, skuteczne jest wdrożenie, oprócz leków poprawiających insulinooporność, także leków pobudzających wydzielanie insuliny. Dalsze wyczerpywanie się rezerw komórek β jest przyczyną nieskuteczności doustnych

leków przeciwcukrzycowych i wymagane jest rozpoczęcie leczenia insuliną. Niewyrównanie metabolizmu zagraża szybszym rozwojem przewlekłych powikłań.¹¹

Powikłania powodowane przez cukrzycę można podzielić na dwie grupy:

- ostre - zagrażające życiu zaburzenia metaboliczne wynikające zwykle z opóźnień, błędów lub szczególnych trudności w leczeniu; duże znaczenie w ich powstaniu mają np. ostre infekcje, urazy, stosowanie leków diabetogennych, są to więc stany i choroby wymagające nowych adaptacji metabolicznych,
- przewlekłe - powstające w wyniku długotrwałego, patogenicznego działania hiperglikemii na układ naczyniowy, nerwowy, a także - w mniejszym stopniu - na inne narządy i układy.³⁵

Ostre powikłania cukrzycy

Uogólnione zaburzenia metaboliczne wynikają z dużego bezwzględnego lub względnego niedoboru insuliny. Powodują one ciężkie, obarczone dużą śmiertelnością zespoły kliniczne przebiegające z częściową lub całkowitą utratą przytomności. Do zespołów tych należą:

- cukrzycowa kwasica i śpiączka ketonowa,
- nieketonowy cukrzycowy zespół hipermolalny,
- kwasica i śpiączka mleczanowa.³⁵

Współczesne leczenie cukrzycy, edukacja pacjentów, dostępność do insuliny sprawiły, że ostre powikłania cukrzycy występują coraz rzadziej i w zasadzie nie stanowią podstawowego problemu klinicznego. Natomiast leczenie przewlekłych powikłań cukrzycy jest w dalszym ciągu przedmiotem bardzo intensywnych badań. W następstwie przewlekłych powikłań u chorych z cukrzycą typu 1 następuje skrócenie życia średnio o 16-20 lat, a u chorych z cukrzycą typu 2 o 4-6 lat. Przewlekłe powikłania cukrzycy są następstwem zaburzeń metabolicznych typowych dla cukrzycy, ale także są wyrazem wpływu innych czynników, nie zawsze związanych z cukrzycą.³⁶

Do **przewlekłych powikłań** cukrzycy należą:

- mikroangiopatia cukrzycowa (retinopatia i nefropatia),
- neuropatia cukrzycowa,
- makroangiopatia cukrzycowa (zmiany dotyczą naczyń wieńcowych, mózgowych i kończyn dolnych).³⁶

Retinopatia cukrzycowa

Retinopatia występuje u 28-37% chorych ze świeżo wykrytą cukrzycą typu 2. Stwierdzona jest u 90% chorych z cukrzycą typu 1, trwającą ponad 20 lat i u ponad 60% chorych z cukrzycą typu 2 o podobnym czasie trwania choroby. Retinopatia stanowi główną przyczynę utraty wzroku u osób powyżej 65. roku życia.³⁶

Nefropatia cukrzycowa

Wśród chorych na cukrzycę typu 2 częstość tego powikłania występuje u ok. 20%. Uważa się, że nefropatia cukrzycowa jest przyczyną ok. 30% w wszystkich przypadków schyłkowej niewydolności nerek.³⁶

Neuropatia cukrzycowa

W okresie rozpoznania cukrzycy objawy neuropatii występują u 8% chorych, a w ciągu następnych 25 lat stwierdzana jest u ok. 50% pacjentów. Już u chorych ze świeżo wykrytą cukrzycą występują zaburzenia szybkości przewodzenia, zarówno we włóknach nerwowych czuciowych, jak i ruchowych. Cechą charakterystyczną jest odcinkowa deminalizacja włókien nerwowych.³⁶

Makroangiopatia cukrzycowa

Makroangiopatia cukrzycowa obejmuje chorobę niedokrwioną serca, chorobę naczyńową mózgu i chorobę naczyńową nóg. W przeciwieństwie do mikroangiopatii cukrzycowej, której można potencjalnie zapobiegać, makroangiopatia wywiera niekorzystny wpływ na stan zdrowia i czas przeżycia chorych na cukrzycę głównie typu 2. W przeciwieństwie do mikroangiopatii, gdzie niekorzystny wpływ hiperglikemii został jednoznacznie udowodniony, na rozwój makroangiopatii ma niewątpliwie wpływ hiperglikemia oraz inne czynniki, nie zawsze związane z cukrzycą. W grupie chorych na cukrzycę typu 1 ok. 1/3, a u chorych na cukrzycę typu 2 ok. 3/4 zgonów spowodowane jest powikłaniami sercowo-naczyniowymi. Miażdżycy tętnic u pacjentów chorych na cukrzycę wykazuje tendencję do częstszego i bardziej rozlanego występowania w obrębie tętnic obwodowych, szczególnie tętnic wieńcowych i w tętnicach kończyn dolnych. Ryzyko wystąpienia pierwszego zawału u chorych na cukrzycę typu 2 wynosi 20% i jest takie samo, jak ryzyko wystąpienia drugiego zawału u chorych bez cukrzycy; ryzyko wystąpienia drugiego zawału u chorych na cukrzycę wzrasta do 45%.^{36,37}

Wykazano, że niższy poziom glukozy, odzwierciedlany poziomem HbA_{1c}, wiąże się z redukcją powikłań cukrzycowych.³⁸

2.9 Rokowanie

Cukrzyca charakteryzuje się 2-4-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. W szczególny sposób zwiększa się w jej przebiegu ryzyko wystąpienia udaru mózgu, amputacji czy też zgonu.²¹ Zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych jest możliwe poprzez normalizację glikemii, wyrównanie zaburzeń gospodarki lipidowej i nadciśnienia tętniczego.³⁹

Zwiększone ryzyko rozwoju insulinooporności, a tym samym trudności w kontroli glikemii oraz powikłania sercowo-naczyniowe szczególnie często obserwowane są w przypadku chorych otyłych.^{40,41,42} Wzrost masy ciała u chorych z cukrzycą typu 2, szczególnie często obserwowany podczas leczenia insuliną, może być czynnikiem obniżającym rokowania, stąd utrata masy ciała u chorych otyłych, uzyskiwana m.in. za pomocą terapii nowymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, w tym dapagliflozyną,

obok kontroli glikemii powinna stanowić jeden z głównych celów terapeutycznych w leczeniu cukrzycy typu 2.

Chociaż cukrzyca jest ważnym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, to w razie wystąpienia powikłań makroangiopatycznych intensywne leczenie hipoglikemizujące nie przynosi tak istotnych korzyści jak leczenie nadciśnienia tętniczego. Dlatego większej wagi nabiera rozpoznawanie stanu przedcukrzycowego i postępowanie behawioralne mające udowodnioną skuteczność w zapobieganiu lub opóźnianiu rozwoju cukrzycy typu 2. Nie oceniano dotychczas wpływu wieloletniej ścisłej kontroli glikemii rozpoczynanej u chorych bez makroangiopatii na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych, ale wykazano, że lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie leczenia cukrzycy wiąże się z mniejszym ryzykiem zawału serca i zgonu, nawet jeśli w przebiegu bardziej zaawansowanej cukrzycy wyrównanie glikemii nie różniło się od osiąganego w grupie kontrolnej. Tak więc dobre wyrównanie glikemii, obok właściwego leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii, pozostaje ważnym celem postępowania u tych chorych. Cele glikemiczne u chorych z przewlekłymi powikłaniami cukrzycy należy osiągać stopniowo i zachowując ostrożność. Leczenie hipoglikemizujące, nawet u osób z zaawansowaną chorobą sercowo-naczyniową, istotnie zmniejsza ryzyko rozwoju nefropatii.¹¹

Cukrzyca jest główną przyczyną ślepoty u dorosłych, niewydolności nerek i amputacji kończyn, a także głównym czynnikiem ryzyka (równoważnikiem) niedokrwiennej choroby serca, zawału serca, udaru mózgu, miażdżycy tętnic kończyn dolnych oraz wad wrodzonych u noworodków. Choroba ta skraca średni oczekiwany okres życia przeciętnie o 10-15 lat.⁴³

Wskaźnik umieralności z powodu cukrzycy to stosunek liczby zmarłych na cukrzycę w ciągu roku do wielkości populacji ogólnej. W Polsce wskaźnik ten kształtuje się prawdopodobnie na poziomie 13,0-14,0 na 100 tysięcy, jednak nie są to dane obiektywne. W latach 90. kształtował się on następująco: w 1990 roku 15,2 na 100 tysięcy; w 1995 roku 13,0 na 100 tysięcy i w 1996 roku 13,1 na 100 tysięcy.²²

2.10 Rozpoznanie i diagnostyka

Podstawowym objawem cukrzycy jest podwyższenie stężenia glukozy we krwi (hiperglikemia) wynikającym z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych.⁴⁴

W grupach ryzyka konieczne jest prowadzenie badań przesiewowych w kierunku cukrzycy, ponieważ u ponad połowy chorych nie występują objawy hiperglikemii. Badanie w kierunku cukrzycy należy przeprowadzić raz w ciągu 3 lat u każdej osoby powyżej 45. roku życia. Ponadto, niezależnie od wieku, badanie to należy wykonać co roku u osób z następujących grup ryzyka:

- z nadwagą lub otyłością [BMI ≥ 25 kg/m² i/lub obwód w talii > 80 cm (kobiety); >94 cm (mężczyźni)];
- z cukrzycą występującą w rodzinie (rodzice bądź rodzeństwo);
- mało aktywnych fizycznie;
- z grupy środowiskowej lub etnicznej częściej narażonej na cukrzycę;
- u których w poprzednim badaniu stwierdzono stan przedcukrzycowy;
- u kobiet z przebytą cukrzycą ciążową;
- u kobiet, które urodziły dziecko o masie ciała > 4 kg;
- z nadciśnieniem tętniczym ($\geq 140/90$ mm Hg);
- z hiperlipidemią [stężenie cholesterolu frakcji HDL < 40 mg/dl ($< 1,0$ mmol/l) i/lub triglicerydów > 150 mg/dl ($> 1,7$ mmol/l)];
- u kobiet z zespołem policystycznych jajników;
- z chorobą układu sercowo-naczyniowego.⁴⁴

Podejrzewając u chorego cukrzycę, należy wykonać następujące badania w osoczu krwi żyłnej:

- oznaczenie stężenia glukozy przygodnej w przypadku występowania objawów hiperglikemii – jeśli wynosi ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l), wynik ten jest podstawą do rozpoznania cukrzycy; jeśli < 200 mg/dl, należy wykonać oznaczenie glikemii na czczo w osoczu/surowicy krwi żyłnej;
- przy braku występowania objawów lub przy współistnieniu objawów i glikemii przygodnej < 200 mg/dl należy 2-krotnie w kolejnych dniach oznaczyć glikemię na czczo; jeśli wyniesie ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) – rozpoznaje się cukrzycę;
- doustny test tolerancji glukozy (ang. *oral glucose tolerance test*, OGTT) – jeśli jednokrotny pomiar glikemii na czczo wyniesie 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l), a także gdy istnieje uzasadnione podejrzenie nietolerancji glukozy; cukrzycę rozpoznaje się w przypadku glikemii w 120. minucie testu wg WHO ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l).⁴⁴

Obecnie Polskie Towarzystwo Diabetologiczne nie zaleca stosowania oznaczenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) do diagnostyki cukrzycy, ze względu na brak wystarczającej kontroli jakości metod laboratoryjnych w Polsce oraz nieustaloną wartość diagnostyczną HbA_{1c} w rozpoznaniu cukrzycy dla polskiej populacji.⁴⁴

2.11 Leczenie

W leczeniu cukrzycy typu 2 należy uwzględnić: edukację, dietę, wysiłek fizyczny i farmakoterapię. Postępowanie terapeutyczne powinno być zawsze dostosowane do indywidualnych potrzeb chorego i uwzględniać: wiek, choroby współistniejące, styl życia, status materialny chorego, a także umiejętność samokontroli oraz motywację do walki z chorobą.⁴⁵

Doustne leki przeciwcukrzycowe, odgrywające - obok metod niefarmakologicznych - podstawową rolę w leczeniu cukrzycy typu 2, dzieli się na 2 grupy o odmiennym wpływie na gospodarkę węglowodanową:

- leki hipoglikemizujące - pochodne sulfonilomocznika;
- leki antyhiperglikemiczne:
 - pochodne biguanidu (metformina);
 - leki hamujące α -glukozydazę (inhibitory α -glukozydazy);
 - agoniści receptora GLP-1;
 - inhibitory DPP-4 (gliptyny);
 - agoniści PRAR (pochodne tiazolidynodionu);
 - inhibitory SGLT-2, w tym **dapagliflozyna**.^{11,44}

Doustne leki przeciwcukrzycowe stosuje się w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, łącząc ze sobą leki doustne z różnych grup, leki doustne z lekami inkrzynowymi albo leki doustne z insuliną.

Ponieważ cukrzyca typu 2 jest chorobą o charakterze postępującym, leczenie należy modyfikować z upływem czasu. Zasadniczą cechą nowoczesnego leczenia cukrzycy jest indywidualne podejście do każdego chorego, zarówno przy podejmowaniu decyzji o intensywności leczenia i jego celach, jak i przy wyborze leków. Podejmując decyzję o zmianie leczenia, należy uwzględniać cechy danego pacjenta oraz jego preferencje, i wybierając kolejny lek doustny, brać pod uwagę nie tylko jego skuteczność (wpływ na HbA_{1c}), ale też ryzyko hipoglikemii u danego chorego, wpływ na masę ciała, możliwe działania uboczne oraz koszt. Pomocne może być określenie aktualnie dominującego mechanizmu patogenetycznego - insulinooporności albo upośledzenia wydzielania insuliny. Na przewagę insulinooporności wskazują: otyłość (BMI ≥ 30 kg/m²), otyłość brzuszna, zwiększone stężenie insuliny na czczo lub zwiększony wskaźnik insulinooporności [HOMA IR] > 5 pkt.¹¹

Zgodnie z polskimi zaleceniami leczenia cukrzycy (PTD 2018) dapagliflozyna umiejscowiona jest w pierwszym z czterech etapów leczenia cukrzycy typu 2 (w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do metforminy; inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z otyłością lub dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń) lub w drugim etapie leczenia w ramach terapii doustnej skojarzonej (dwu- lub trójlekowej), przed insulinoterapią. Możliwe jest również zastosowanie dapagliflozyny w przypadkach, w których modyfikacja stylu życia i insulinoterapia skojarzona ze stosowaniem metforminy nie pozwalają osiągnąć pożądanego stopnia wyrównania metabolicznego.⁴⁴

W poniższych rozdziałach przedstawiono szczegółowe zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego dotyczące leczenia cukrzycy typu 2, a także zalecenia i wytyczne innych towarzystw diabetologicznych.

Należy podkreślić, że wprowadzenie finansowania dapagliflozyny będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych z cukrzycą typu 2, zwłaszcza chorych otyłych z insulinoopornością, którzy obecnie nie mają dostępu do nowoczesnej, skutecznej i bezpiecznej doustnej opcji terapeutycznej, która jest istotnym elementem rekomendowanej m.in. przez PTD ścieżki leczenia cukrzycy. Refundacja dapagliflozyny umożliwi również wdrożenie zasadniczej cechy nowoczesnego leczenia - indywidualizację oraz intensyfikację leczenia, w zależności od cech pacjenta i stawianych celów terapeutycznych (m.in. kontrola glikemii, utrata masy ciała, obniżenie ciśnienia krwi).

2.12 Wytyczne kliniczne w cukrzycy typu 2

2.12.1 Wytyczne PTD 2018⁴⁶

Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2018 r. obejmują zarówno terapię behawioralną (zalecenia dietetyczne, wysiłek fizyczny, zwalczanie palenia tytoniu), postępowanie psychologiczne, edukację chorego oraz terapię farmakologiczną. Leczenie cukrzycy typu 2 jest wieloczynnikowe - obejmuje obniżenie hiperglikemii, leczenie nadciśnienia, dyslipidemii, zmianę stylu życia, leczenie przeciwplatekcyjne itd.

Wytyczne PTD kładą nacisk na konieczność uwzględnienia w farmakoterapii cukrzycy dwóch mechanizmów patogenetycznych choroby tj. insulinooporności i upośledzenia wydzielania insuliny. Leczenie powinno być dostosowane do postępującego charakteru schorzenia (intensyfikacja leczenia).

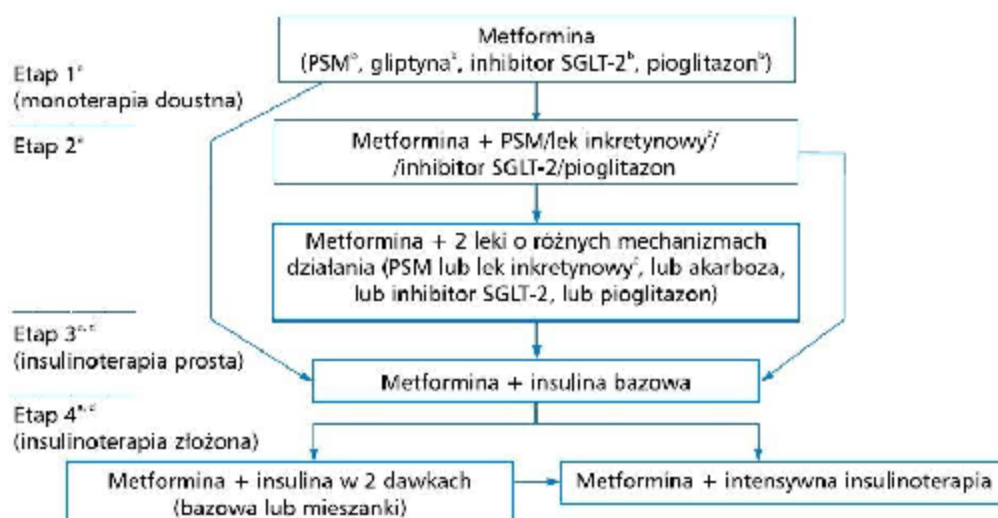
Leczenie cukrzycy typu 2 musi być progresywne i dostosowane etapami do postępującego charakteru schorzenia. Jeżeli stosowana na danym etapie terapia przestaje być skuteczna, tzn. nie jest osiągnięta docelowa dla danego pacjenta wartość HbA1c, należy przejść po 3-6 miesiącach do kolejnego etapu. Postępowanie farmakologiczne składa się z kilku etapów.

Tab. 12. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg PTD 2018.

Etap	Postępowanie
I. Monoterapia	<ul style="list-style-type: none"> • modyfikacja stylu życia (redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej do 30–45 min/d.), zmniejszenie kaloryczności posiłków w połączeniu z metforminą; • aby zminimalizować ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych metforminy, głównie dotyczących dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, należy jej stosowanie rozpoczynać od małych dawek, następnie stopniowo je zwiększając do maksymalnej tolerowanej dawki; • w przypadku nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania możliwe jest stosowanie pochodnych sulfonilomocznika lub inhibitorów DPP-4, lub inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2), lub agonisty PPAR-γ (pioglitazonu); w takiej

Etap	Postępowanie
	<p>sytuacji inhibitory DPP-4 i inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z nasiloną otyłością lub dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń, a agonisty PPAR-g nie należy stosować u osób z niewydolnością serca;</p> <ul style="list-style-type: none"> skuteczność terapeutyczną wdrożonego leczenia doustnego można ocenić dopiero po kilku tygodniach jej stosowania.
<p>II. Terapia skojarzona lekami doustnymi</p>	<ul style="list-style-type: none"> etap 2a: modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy pochodnej sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR-g; etap 2b: modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory α-glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agoniści receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2, agonista PPAR-g. <p>Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednie przejście z etapu 1 do etapu 3, z pominięciem etapów 2a i 2b.</p>
<p>III. Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta</p>	<p>Zastosowanie insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający) z ewentualną kontynuacją metforminy oraz innych leków doustnych lub agonisty receptora GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze.</p>
<p>IV. Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona</p>	<p>Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją metforminy oraz innych leków doustnych (inkretyny, glitazonu, flozyny, akarbozy) lub agonisty receptora GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadmiernej masie ciała.</p>

Rys 1. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2.



Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2. PSM — pochodna sulfonilomocznika, ^ana każdym etapie leczenia zalecana jest modyfikacja stylu życia, ^bw przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do metforminy, ^cagonista receptora GLP-1 lub gliptyna, ^distnieje możliwość kojarzenia z insuliną także innych — oprócz metforminy — leków przeciwcukrzycowych, zgodnie z ich rejestracją

2.12.2 Wytyczne NICE 2016

Poniżej przedstawiono najnowsze wytyczne Narodowego Instytutu Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*, NICE) z 2015 roku oraz aktualizację z 2016.^{47,48} Zastępują one wytyczne NICE CG87, CG66, TA 248 (eksenatyd) i TA 203 (liraglutyd).^{49,50,51,52}

Zalecenia farmakologiczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 wg NICE 2016 zostały przedstawione w Tab. 13.

Tab. 13. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg NICE 2016.

Etap	Postępowanie
Monoterapia	<p>W przypadku braku kontroli poziomu glukozy poprzez modyfikację stylu życia (HbA1c 6,5%) leczenie metforminą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeżeli metformina jest przeciwwskazana albo nie jest tolerowana można rozważyć leczenie: inhibitorem DPP-4, pioglitazonem (przeciwwskazany u konkretnych chorych) lub sulfonilomocznikiem.
Terapia podwójna	<p>Pierwsza intensyfikacja (tj. terapia podwójna) - w przypadku braku kontroli poziomu glukozy (HbA1c 7,5%) rozważyć terapię podwójną, tj. dodanie do metforminy: inhibitora DPP-4, pioglitazonu (przeciwwskazany u konkretnych chorych) lub sulfonilomocznika, SGLT-2 (tylko u konkretnych chorych):</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeżeli metformina jest przeciwwskazana albo nie jest tolerowana a stosowane leczenie początkowe nie przynosi efektu, należy rozważyć terapię podwójną za pomocą: inhibitora DPP-4 i pioglitaznu (przeciwwskazany u konkretnych

Etap	Postępowanie
	chorych), inhibitora DPP-4 i sulfonilomocznika lub pioglitazonu (przeciwwskazany u konkretnych chorych) i sulfonilomocznika.
Terapia potrójna	<p>W przypadku braku kontroli poziomu glukozy (HbA1c 7,5%) rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapię potrójną: metformina, inhibitor DPP-4 i sulfonilomocznik albo metformina, pioglitazon (przeciwwskazany u konkretnych chorych) i sulfonilomocznik, albo metformina, SGLT-2 (tylko u konkretnych chorych) i pioglitazon (przeciwwskazany u konkretnych chorych) lub sulfonilomocznika; • terapię insuliną; • jeżeli metformina jest przeciwwskazana albo nie jest tolerowana rozważyć terapię insuliną. <p>Jeżeli terapia potrójna nie jest skuteczna, nie jest tolerowana albo jest przeciwwskazana, rozważyć terapię skojarzoną metforminą, sulfonilomocznikiem i GLP-1 u chorych z BMI ≥ 35 kg/m² i określonymi problemami medycznymi i psychologicznymi związanymi z otyłością oraz chorych z BMI < 35 kg/m², dla których insulinoterapia powodowałaby znaczące implikacje w pracy zawodowej lub utrata masy ciała związana byłaby z korzyściami w odniesieniu do innych istotnych chorób w spólistniejących związanych z otyłością:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kontynuacja terapii agonistami GLP-1 jedynie, jeżeli chory z cukrzycą typu 2 wykazują korzystną odpowiedź metaboliczną (zmniejszenie o co najmniej 11 mmol/mol [1,0%] HbA1c i zmniejszenie masy ciała o co najmniej 3% początkowej masy ciała w ciągu 6 miesięcy); • u osób dorosłych z cukrzycą typu 2 należy stosować leki z grupy agonistów receptora GLP-1 jedynie w skojarzeniu z insuliną (opieka specjalistyczna, ciągłe wsparcie wielodyscyplinarnego zespołu); • leczenie skojarzone z SGLT-2 może być właściwe tylko dla części chorych z cukrzycą typu 2.
Insulino terapia	<p>W przypadku rozpoczęcia terapii insuliną należy kontynuować terapię metforminą (u chorych bez przeciwwskazań lub brakiem tolerancji);</p> <p>Insulinoterapię można rozpocząć od:</p> <ul style="list-style-type: none"> • insuliny NPH podawanej raz lub dwa razy dziennie w zależności od potrzeby, • insuliny NPH i insuliny krótko działającej (przy HbA1c $\geq 9,0\%$) podawanych oddzielnie lub jako wstępnie zmieszane preparaty (dwufazowe) insuliny ludzkiej, • alternatywnie z wykorzystaniem długo działających analogów insuliny (detemir, glargine), jeżeli: <ul style="list-style-type: none"> ○ chory potrzebuje pomocy ze strony opiekuna lub służby zdrowia przy wstrzykiwaniu insuliny - wykorzystanie długo działających analogów insuliny (detemir, glargine) zredukuje częstość wstrzyknięć z dwóch do jednego na dobę, ○ tryb życia chorego jest ograniczony przez nawracające objawowe epizody hipoglikemii,

Etap	Postępowanie
	<ul style="list-style-type: none"> o chory w przeciwnym przypadku wymagałby insuliny NPH dwa razy dziennie w połączeniu z doustnymi lekami obniżającymi poziom cukru. <p>Zalecane jest rozważenie stosowania wstępnie zmieszanych preparatów zawierających krótko działające analogi insuliny raczej niż wstępnie zmieszanych preparatów zawierających preparaty krótko działającej insuliny ludzkiej, jeżeli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chory preferuje zastrzyki bezpośrednio przed posiłkiem, • hipoglikemia jest problemem, • poziom glukozy we krwi wzrasta znacznie po posiłkach. <p>Zalecane jest rozważenie zmiany insuliny NPH na długo działające analogi insuliny (detemir, glargine) u osób:</p> <ul style="list-style-type: none"> • które nie osiągnęły docelowej wartości HbA1c ze względu na znaczącą hipoglikemię, • które doświadczają znaczącej hipoglikemii w trakcie terapii insuliną NPH bez względu na poziom HbA1c, • które nie mogą stosować urządzeń potrzebnych do wstrzyknięcia insuliny NPH, ale które mogą samodzielnie wstrzyknąć sobie insulinę w sposób bezpieczny i dokładny w przypadku zmiany na terapię długo działającymi analogami insuliny, • które wymagają pomocy ze strony opiekuna lub służby zdrowia przy wstrzykiwaniu insuliny, i u których zmiana na terapię długo działającymi analogami insuliny spowoduje redukcję dziennej liczby zastrzyków.

2.12.3 Wytocznne IDF 2017

Poniżej przedstawiono rekomendacje Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (*International Diabetes Federation, IDF*) z 2017 roku 53,54:

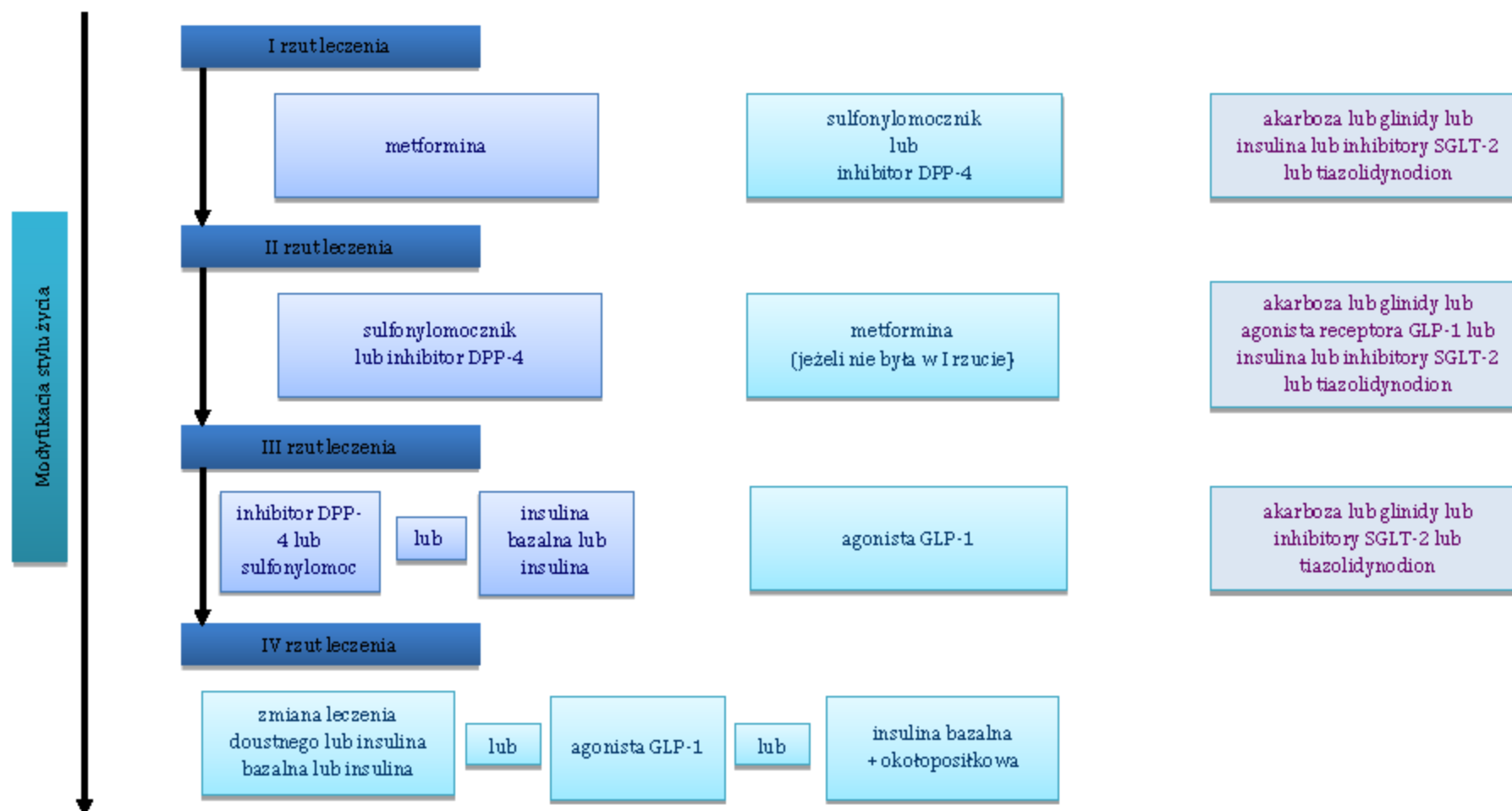
Tab. 14. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg IDF 2017.

Etap	Postępowanie
Leczenie początkowe	
Mono terapia	<ul style="list-style-type: none"> • Lekiem z wyboru wprowadzanym do terapii w pierwszej kolejności jest metformina. Zaleca się dostosowanie dawki w celu uzyskania najlepszej tolerancji. • W przypadku nietolerancji metforminy należy rozważyć zastosowanie innych leków obniżających stężenie glukozy, przy czym preferowane są: pochodna sulfonilomocznika (z wyjątkiem glibenklamidu/gliburydu), inhibitory α-glukozydazy oraz inhibitory DPP-4.
Terapia skojarzona	<ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się rozpoczęcie terapii skojarzonej metforminą i innym lekiem obniżającym stężenie glukozy w przypadku poziomu HbA1c 1-2% powyżej wartości docelowej.

Etap	Postępowanie
	<ul style="list-style-type: none"> • Preferowane jest stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (z wyjątkiem glibenklamidu/gliburydu), inhibitorem DPP-4 lub inhibitorem SGLT-2.
Insulino terapia	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku chorych z cukrzycą typu 2 z objawami ostrej niewydolności serca zaleca się rozpoczęcie terapii insuliną w monoterapii lub w skojarzeniu z innym lekiem obniżającym stężenie glukozy. • Rozpoczęcie terapii insuliną zaleca się od zastosowania insuliny bazowej, które może być tymczasowe. • W przypadku rozpoczęcia terapii insuliną konieczna jest nauka dostosowywania dawki, samodzielnej kontroli i postępowania podczas wystąpienia hipoglikemii.
Terapia dwulekowa	
<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku niewystarczającej skuteczności monoterapii metforminą (lub innym lekiem) zaleca się dodanie drugiego leku obniżającego stężenie glukozy. • W ramach terapii dwulekowych zaleca się stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (z wyjątkiem glibenklamidu/gliburydu), inhibitorem DPP-4 lub inhibitorem SGLT-2. Można również zastosować inhibitory α-glukozydazy. W przypadku konieczności redukcji masy ciała zaleca się zastosowanie agonisty receptora GLP-1. • Przy wyborze odpowiedniego leku obniżającego stężenie glukozy należy uwzględnić cechy pacjenta (wiek, masa ciała, powikłania i czas trwania cukrzycy). 	
Terapia trójlekowa:	
<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku niewystarczającej skuteczności terapii dwulekowej zaleca się dodanie trzeciego leku obniżającego stężenie glukozy. • Najczęściej wybieranym lekiem w przypadku niewystarczającej skuteczności terapii dwulekowej jest insulina bazowa. Agonista receptora GLP-1 może być rozważony w przypadku niewystarczającej redukcji masy ciała. • Terapia trójlekowa złożona z leków doustnych może być skuteczna przed rozpoczęciem leczenia insuliną. 	

Na poniższym schemacie przedstawiono schemat postępowania u osób starszych, zgodnie z rekomendacjami IDF z 2013 r.⁵⁴

Rys 2. Algorytm leczenia osób starszych z cukrzycą typu 2 (IDF 2013).⁵⁴



Przejdźcie do kolejnych rzutów w leczeniu w przypadku braku osiągnięcia docelowej wartości; **podajcie podstawowe**; **podajcie alternatywne**; inne opcje (w porządku alfabetycznym).

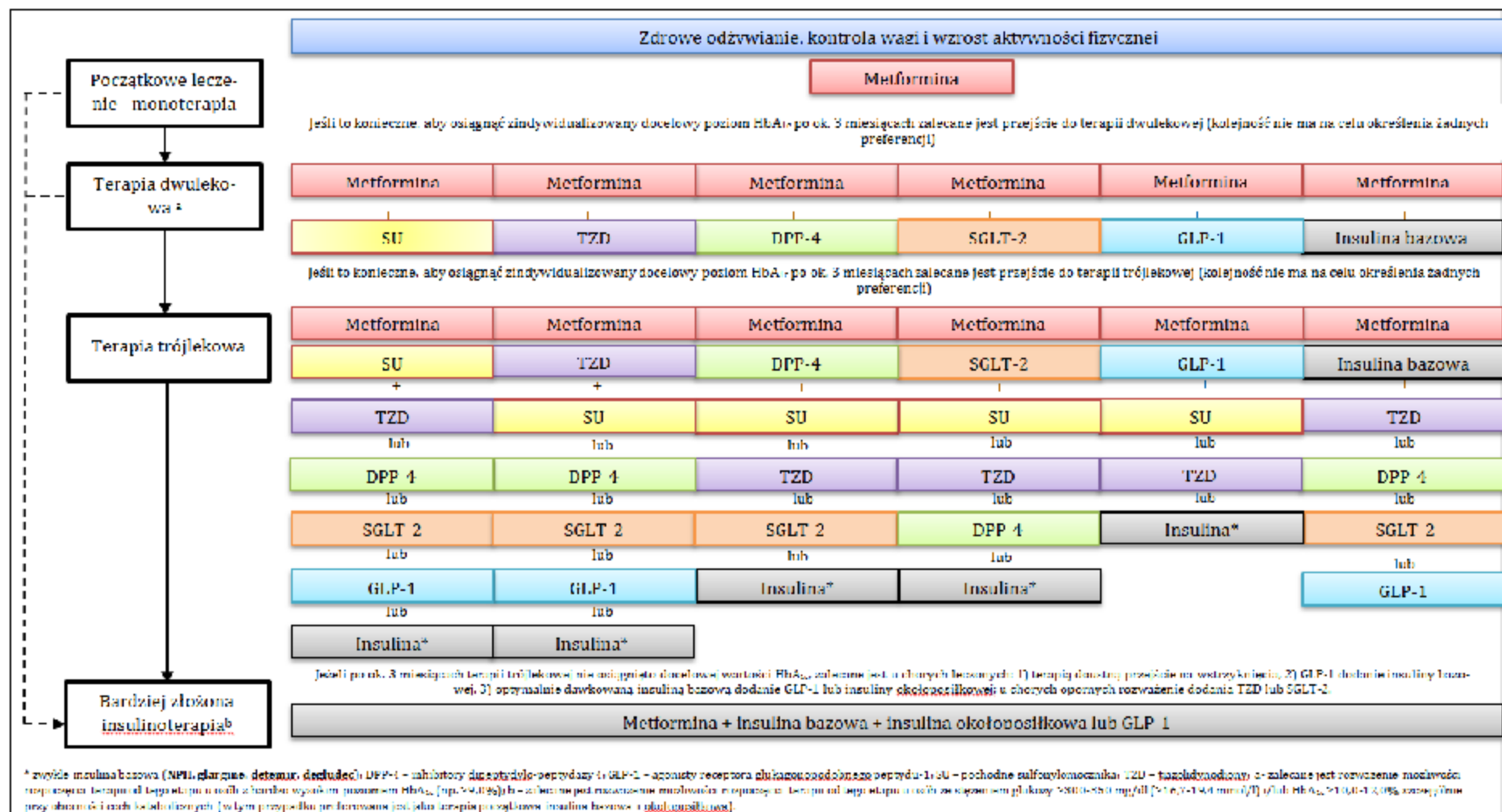
2.12.4 Wytyczne ADA i EASD 2012 oraz aktualizacja 2015

Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ang. *the American Diabetes Association*, ADA) i Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Cukrzycą (ang. *the European Association for the Study of Diabetes*, EASD) ^{55,56} w odniesieniu do farmakoterapii cukrzycy typu 2 obejmują czteroetapowy algorytm postępowania (Tab. 15, Rys. 4).

Tab. 15. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg ADA i EASD.

Etap	Postępowanie
Etap I	Monoterapia - leczenie metforminą od momentu diagnozy (lub wkrótce po diagnozie), chyba że istnieją przeciwwskazania do jej stosowania. Jeżeli po 3 miesiącach leczenia nie osiągnięto docelowego poziomu HbA _{1c} , należy przejść do etapu II.
Etap II	Należy rozważyć 1 z 6 opcji terapeutycznych dołączanych do leczenia metforminą: sulfonilomocznik, TZD, inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2 , agonistę receptora GLP-1 lub insulinę bazalną (kolejność nie określa preferencji terapeutycznych, wybór powinien być dostosowany do chorego). Jeżeli po 3 miesiącach leczenia nie osiągnięto docelowego poziomu HbA _{1c} , należy przejść do etapu III.
Etap III	Terapia trójlekowa.
Etap IV	Jeżeli po ok. 3 miesiącach terapii trójlekowej nie osiągnięto docelowej wartości HbA _{1c} , zalecane jest u chorych leczonych: 1) terapią doustną przejście na wstrzyknięcia, 2) GLP-1 dodanie insuliny bazowej, 3) optymalnie dawkowaną insuliną bazową dodanie GLP-1 lub insuliny okołoposiłkowej; u chorych opornych rozważenie dodania TZD lub SGLT-2 .

Rys 3. Terapia przeciwhiperglykemiczna w cukrzycy typu 2 zgodnie z wytycznymi ADA/EASD 2015.



2.12.5 Wytyczne ADA 2018⁵⁷

Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ang. *the American Diabetes Association*, ADA) dotyczące farmakologicznego i ogólnego leczenia cukrzycy typu 2 z 2018 roku przedstawiono poniżej:

Tab. 16. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg ADA 2018.

Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2018
Metformina (o ile jest tolerowana i nie ma przeciwwskazań do jej stosowania) zalecana jest jako preferowany lek rozpoczynający leczenie cukrzycy typu 2 (siła zaleceń A).
Długotrwałe stosowanie metforminy może być związane z wystąpieniem niedoboru witaminy B12 i zaleca się okresową kontrolę chorych leczonych metforminą w tym zakresie, w szczególności w przypadku chorych z anemią i neuropatią obwodową (siła zaleceń B).
Należy rozważyć rozpoczęcie terapii insuliną (w skojarzeniu z innymi lekami lub bez) u chorych z nowo zdiagnozowaną objawową cukrzycą typu 2 i/lub A1c \geq 10% (86 mmol/mol) i/lub stężeniem glukozy we krwi \geq 300 mg/dl (16,7 mmol/l) (siła zaleceń E).
U pacjentów z nowo zdiagnozowaną objawową cukrzycą typu 2 i A1c \geq 19% (75 mmol/mol) należy rozważyć terapię dwulekową w I linii (siła zaleceń E).
W przypadku chorych z miażdżycą, u których nie osiągnięto poprawy lub utrzymania odpowiedniego A1c podczas terapii lub terapii trójlekowej w ciągu 3 miesięcy zaleca się dodanie kolejnego leku przeciwhiperglykemicznego (siła zaleceń A).
Leczenie powinno być wybierane indywidualnie, po uwzględnieniu skuteczności, ryzyka wystąpienia hipoglikemii, wystąpienia miażdżycy, wpływu na masę ciała, potencjalnych działań niepożądanych, wpływu na czynność nerek, drogi podania (doustna lub podskórna), kosztów i preferencji pacjenta (siła zaleceń E).
U pacjentów z cukrzycą typu 2 i miażdżycą leczenie przeciwhiperglykemiczne powinno być rozpoczęte od modyfikacji stylu życia i terapii metforminą. W kolejnym etapie leczenia należy rozważyć terapię z udowodnionym korzystnym wpływem na ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych (obecnie empagliflozyna i liraglutyd) (siła zaleceń A).
U pacjentów z cukrzycą typu 2 i miażdżycą, w przypadku, gdy zmiana stylu życia i terapia metforminą są niewystarczające, należy rozważyć zastosowanie terapii kanagliflozyną w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (siła zaleceń C).
Zalecane jest ciągłe dostosowywanie terapii w razie potrzeby (siła zaleceń E).
U pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy nie osiągają docelowych wartości glikemii, intensyfikacja terapii, w tym insulinoterapia, nie powinna być opóźniona. (siła zaleceń B).
Terapię metforminą należy kontynuować w przypadku stosowania innych leków, w tym insuliny, jeśli jej stosowanie jest dobrze tolerowane i nie ma do niego przeciwwskazań (siła zaleceń A).

2.12.6 Wytyczne ACP 2017⁵⁸

Poniżej przedstawiono zalecenia Amerykańskiego Kolegium Lekarzy (ang. *American College of Physicians*, ACP) z 2017 roku.

Tab. 17. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 w g. ACP 2017.

Etap	Postępowanie
Monoterapia	ACP zaleca monoterapię metforminą jako początkową terapię farmakologiczną w leczeniu większości pacjentów z cukrzycą typu 2 (stopień re-komendacji: silny; wysoka jakość dowodów).
Terapia skojarzona	ACP zaleca dodanie pochodnej sulfonylomocznika, tiazolidynodionu, inhibitora SGLT-2 lub inhibitora DPP-4 do metforminy w celu poprawy kontroli glikemii, kiedy rozważa się drugą terapię doustną (stopień rekomendacji: słaba; umiarkowana jakość dowodów).

2.12.7 Wytyczne SIGN 2017⁵⁹

Zalecenia farmakologiczne Szkockiej Międzyuczelnianej Sieci ds. Formułowania Wytycznych (ang. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, SIGN) z 2017 roku dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 zebrano poniżej:

Tab. 18. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 w g. SIGN 2017.

Zalecenia Szkockiej Międzyuczelnianej Sieci ds. Formułowania Wytycznych 2017
Docelowy poziom HbA1c 7,0% (53 mmol/mol) u chorych z cukrzycą typu 2 jest zasadny w celu redukcji ryzyka chorób mikrokrążenia oraz makroangiopatii. Docelowy poziom HbA1c 6,5% (48 mmol/mol) może być odpowiedni w diagnostyce. Cel powinien być ustalany indywidualnie w celu zbalansowania korzyści i szkód, w szczególności hipoglikemii oraz przyrostu masy ciała.
U chorych z cukrzycą typu 2 należy rozważyć leczenie metforminą w I linii.
Pochodne sulfonylomocznika należy rozważyć jako terapię I linii w przypadku nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania.
Pochodna sulfonylomocznika powinna być stosowana jako terapia dodana do innego leku doustnego w II linii i może być stosowana jako składnik terapii trójlekowej.
Stosowanie pioglitazonu należy rozważyć w celu obniżenia poziomu HbA1c, zwykle jako składnik terapii dwu- lub trójlekowej.
Pioglitazonu nie należy stosować u pacjentów z niewydolnością serca.
Podczas długotrwałego stosowania pioglitazonu należy uwzględnić zwiększone ryzyko złamań.
Inhibitory DPP-4 mogą być stosowane w celu obniżenia poziomu HbA1c, zwykle jako składnik terapii dwu- lub trójlekowej.

Zalecenia Szkockiej Międzyuczelnianej Sieci ds. Formułowania Wytycznych 2017	
Stosowanie inhibitorów SGLT-2 należy rozważyć jako terapię dodaną do metforminy u chorych z cukrzycą typu 2.	
Dla chorych z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową, należy rozważyć leczenie inhibitorem SGLT-2 ze sprawdzoną korzyścią sercowo-naczyniową (obecnie empagliflozyna i kanagliflozyna).	
Zastosowanie agonisty receptora GLP-1 należy rozważyć u chorych z BMI ≥ 30 kg/m ² (lub równoważny współczynnik pochodzenia etnicznego) w połączeniu z doustnymi lekami obniżającymi stężenie glukozy lub insuliną bazową (lub lekami doustnymi i insuliną) w leczeniu trzeciej lub czwartej linii, w przypadku braku odpowiedniej kontroli glikemii po zastosowaniu tych leków.	
Stosowanie agonisty receptora GLP-1 może stanowić alternatywę dla insuliny u chorych, u których leczenie skojarzone doustnymi lekami obniżającymi stężenie glukozy było niewystarczające.	
Dla chorych z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową, należy rozważyć leczenie agonistą receptora GLP-1 ze sprawdzoną korzyścią sercowo-naczyniową (obecnie liraglutyd).	
Doustne leczenie metforminą należy kontynuować po rozpoczęciu leczenia insuliną w celu utrzymania lub poprawy kontroli glikemii.	
Podczas terapii insuliną i metforminą, zalecane jest podawanie insuliny NPH przed snem.	
Analogi insuliny bazowej należy rozważyć, jeżeli istnieją obawy dotyczące ryzyka hipoglikemii.	
Podczas początkowej terapii insuliną, zalecane jest podawanie insuliny bazowej przed snem i dostosowanie dawki do porannego stężenia glukozy (na czczo). Jeżeli poziom HbA1c nie osiąga wartości docelowej należy rozważyć dodanie insuliny posiłkowej.	
Rozpuszczalna insulina ludzka lub szybko działający analog insuliny mogą być użyte przy intensyfikacji insulinoterapii w celu poprawy lub utrzymania kontroli glikemii.	

2.12.8 Wytyczne CDA 2018⁶⁰

Poniżej przedstawiono zalecenia Kanadyjskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ang. *Canadian Diabetes Association, CDA*) z 2018 roku.

Tab. 19. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg CDA 2018.

Etap	Postępowanie
Leczenie osób z nowo zdiagnozowaną cukrzycą typu 2	<ul style="list-style-type: none"> Podczas diagnozy należy zainicjować zmianę stylu życia (stopień rekomendacji B, poziom 2). Metformina może być stosowana w trakcie diagnozy w połączeniu ze zmianą stylu życia (stopień rekomendacji D, konsensus). W przypadku braku osiągnięcia celu glikemicznego w ciągu 3 miesięcy po zmianie stylu życia należy rozpocząć leczenie przeciwglikemiczne w celu redukcji ryzyka wystąpienia zdarzeń mikronaczyniowych (stopień rekomendacji A, poziom 1A). Terapia

Etap	Postępowanie
	<p>metforminą stanowi preferowane leczenie I linii z powodu niskiego ryzyka hipoglikemii i przyrostu masy ciała (stopień rekomendacji A, poziom 1A) oraz długoterminowego stosowania w praktyce klinicznej (stopień rekomendacji D, konsensus).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeżeli poziom HbA1c jest wyższy niż 1,5% powyżej wartości docelowej w momencie diagnozy, jako terapię I linii należy rozważyć leczenie skojarzone metforminą i drugim lekiem przeciwhiperglikemicznym w celu zwiększenia prawdopodobieństwa osiągnięcia celu terapeutycznego (stopień rekomendacji B, poziom 2). • Osoby z dekompensacją metaboliczną (np. znaczna hiperglikemia, ketoza lub niezamierzona utrata masy ciała) powinny otrzymywać insulinę, w skojarzeniu z metforminą lub bez, w celu skorygowania względnego niedoboru insuliny (stopień rekomendacji D, konsensus).
<p>Leczenie osób z cukrzycą typu 2, u których nie osiągnięto celów glikemicznych po zastąpieniu leków przeciwhiperglikemicznych</p>	<ul style="list-style-type: none"> • W celu osiągnięcia docelowego poziomu HbA1c zalecane jest dostosowanie dawki stosowanych leków i/lub dodanie kolejnego leku przeciwhiperglikemicznego w ciągu 3-6 miesięcy (stopień rekomendacji D, konsensus). • Jeśli docelowy poziom glikemii nie został osiągnięty, należy dodać do stosowanej terapii lek z innej klasy. Wybór powinien być zindywidualizowany (stopień rekomendacji B, poziom 2). • U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową, u których nie osiągnięto celu glikemicznego oraz z eGFR > 30 ml/min/1,73 m² należy rozważyć dodanie leku przeciwhiperglikemicznego z potwierdzoną korzyścią sercowo-naczyniową w celu redukcji ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> ○ wystąpienia dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych (stopień rekomendacji A, poziom 1A dla empagliflozyny, stopień rekomendacji A, poziom 1A dla liraglutynu, stopień rekomendacji C, poziom 2 dla kanagliflozyny); ○ hospitalizacji z powodu niewydolności serca (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla empagliflozyny, stopień rekomendacji C, poziom 2 dla kanagliflozyny); ○ progresji nefropatii (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla empagliflozyny, stopień rekomendacji C, poziom 3 dla kanagliflozyny). • U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 bez choroby sercowo-naczyniowej, u których nie osiągnięto celu glikemicznego, zaleca się rozważenie dodania leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1) i/lub inhibitora SGLT-2 jako uzupełnienie terapii lekami pobudzającymi wydzielanie insuliny, insuliną i pochodnymi tiazolidynodionu w celu poprawy kontroli glikemii w przypadku, gdy priorytetami są: zmniejszenie ryzyka

Etap	Postępowanie
	<p>wystąpienia hipoglikemii i/lub konieczność przyrostu masy ciała (stopień rekomendacji A, poziom 1A).</p> <ul style="list-style-type: none">• U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 z dekompenzacją metaboliczną np. znaczna hiperglikemia, ketoza lub niezamierzona niezamierzona utrata masy ciała) należy zastosować terapię insuliną (stopień rekomendacji D, konsensus).• Insulina może być stosowana w dowolnym momencie leczenia cukrzycy typu 2 (stopień rekomendacji D, konsensus). W przypadku braku osiągnięcia celu glikemicznego podczas terapii bez insuliny należy rozważyć leczenie insuliną bazową w przypadku, gdy priorytetami są: zmniejszenie ryzyka wystąpienia hipoglikemii i/lub konieczność przyrostu masy ciała (stopień rekomendacji B, poziom 2).• U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną bazową, jeśli priorytetem jest zmniejszenie ryzyka hipoglikemii:<ul style="list-style-type: none">○ należy rozważyć dodanie długodziałających analogów insuliny (insulina glargine, insulina detemir, insulina degludec) zamiast insuliny NPH w celu redukcji ryzyka wystąpienia nocnej i objawowej hipoglikemii (stopień rekomendacji A, poziom 1A);○ należy rozważyć stosowanie insuliny degludec zamiast insuliny glargine U-100 w celu redukcji ogólnej i nocnej hipoglikemii (stopień rekomendacji B, poziom 2 u chorych z co najmniej 1 czynnikiem ryzyka wystąpienia hipoglikemii, stopień rekomendacji C, poziom 3 u pozostałych chorych) oraz ciężkiej hipoglikemii u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (stopień rekomendacji C, poziom 3);○ należy rozważyć stosowanie insuliny glargine U-300 zamiast insuliny glargine U-100 w celu zmniejszenia ogólnej i nocnej hipoglikemii (stopień rekomendacji C, poziom 3).• U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną należy dostosować dawki i/lub dodać kolejny lek (lub kolejne leki) przeciwhiperglikemiczne (doustne lub insulinę bolus), jeśli nie zostały osiągnięte cele glikemiczne (stopień rekomendacji D, konsensus):<ul style="list-style-type: none">○ należy rozważyć dodanie agonisty receptora GLP-1 przed rozpoczęciem leczenia insuliną bolus lub intensyfikacją leczenia insuliną w celu poprawy kontroli glikemii i redukcji masy ciała, a także zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w porównaniu z pojedynczym lub wielokrotnym podawaniem insuliny bolus (stopień rekomendacji C, poziom 3);○ należy rozważyć dodanie inhibitora SGLT-2 w celu poprawy kontroli glikemii i redukcji masy ciała, a także

Etap	Postępowanie
	<p>zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w porównaniu z dodaniem insuliny (stopień rekomendacji A, poziom 1A);</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ należy rozważyć dodanie inhibitora DPP-4 w celu poprawy kontroli glikemii bez przyrostu masy ciała lub zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w porównaniu z dodaniem insuliny (stopień rekomendacji A, poziom 1A). • W przypadku dodania insuliny bolus do leków przeciwhiperglikemicznych można użyć analogów szybko działających zamiast insuliny krótko działającej (regular) w celu poprawy kontroli glikemii (stopień rekomendacji B, poziom 2). • Terapię insuliną bolus można rozpoczynać stopniowo (1 podanie przy 1 posiłku i dodatkowe podania w razie potrzeby) w celu uzyskania zbliżonej redukcji A1c oraz mniejszego ryzyka hipoglikemii w porównaniu z rozpoczynaniem pełnego schematu basal-bolus (stopień rekomendacji B, poziom 2). • Należy poinformować chorych z cukrzycą typu 2 stosujących lub rozpoczynających terapię insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny o zapobieganiu, rozpoznawaniu i leczeniu hipoglikemii (stopień rekomendacji D, konsensus). • Stosowanie metforminy, leków zwiększających wydzielanie insuliny i inhibitorów SGLT-2 powinno być czasowo wstrzymane podczas ostrych chorób utrudniających przyjmowanie doustne lub podczas odwodnienia (stopień rekomendacji D, konsensus). • Stosowanie inhibitorów SGLT-2 powinno być czasowo wstrzymane przed poważnym zabiegiem chirurgicznym oraz podczas ostrych infekcji i poważnych chorób w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia kwasicy ketonowej (stopień rekomendacji D, konsensus).

2.12.9 Podsumowanie

Poniżej przedstawiono podsumowanie wytycznych klinicznych dotyczących stosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2.

Dapagliflozyna to pierwszy lek z grupy inhibitorów SGLT-2 dopuszczony do obrotu przez *European Medicines Agency* (EMA) 12 listopada 2012 r. Pierwszym lekiem z grupy inhibitorów SGLT-2 zatwierdzonym przed *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) była kanagliflozyna (29 marca 2013 r.), natomiast dapagliflozyna w Stanach Zjednoczonych została zarejestrowana 8 stycznia 2014 roku.

Tab. 20. Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2.

Wytyczne	Monoterapia	Terapia dwulekowa	Terapia trójlekowa	Insulinoterapia
PTD 2018	SGLT-2	MET + SGLT-2	MET + SU + SGLT-2	INS + SGLT-2 ± OADs

Wytyczne	Monoterapia	Terapia dwulekowa	Terapia trójlekowa	Insulinoterapia
NICE 2016	DPP-4 lub SU	MET + SGLT-2	MET + SU + SGLT-2	INS + SGLT-2 ± OADs
IDF 2017	DPP-4 lub SU	MET + SGLT-2	MET + SU + SGLT-2	INS + SGLT-2 ± OADs
ADA 2018	brak dedykowanych rekomendacji dla inhibitorów SGLT-2 (ogólny charakter wytycznych)			
ACP 2017	terapia skojarzona: zaleca się dodanie SU, SGLT-2 lub DPP-4 do MET			
SIGN 2017	stosowanie SGLT-2 należy rozważyć jako terapię dodaną do MET			
CDA 2018	stosowanie SGLT-2 należy rozważyć jako uzupełnienie terapii lekami pobudzającymi wydzielanie insuliny, insuliną i pochodnymi tiazolidynionu			

2.13 Rekomendacje refundacyjne agencji HTA - dapagliflozyna

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla dapagliflozyny w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Polska - <http://www.aotm.gov.pl/www/>;
- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia - <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Kanada - <http://www.cadth.ca/>;
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia - <https://www.fhi.no/en/>.

Tab. 21. Rekomendacje refundacyjne dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu, stan na 17.10.2018 r.

Organizacja, rok	Rekomendacja
AOTMiT⁶¹	Na podstawie Stanowiska nr 176/2013 ⁶² i Rekomendacji nr 110/2013 ⁶³ z dnia 26 sierpnia 2013 r. Rada Przejrzystości i Prezes AOTM nie rekomendują objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30

Organizacja, rok	Rekomendacja
	<p>tabletek powlekanych, EAN 5909990975884 w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii. Szczegółowe uzasadnienie stanowiska AOTM - patrz rozdz. 4.2.</p> <p>Na podstawie Stanowiska i Rekomendacji nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. Rada Przejrzystości i Prezes nie rekomendują objęcia refundacją dapagliflozyny w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 w wieku powyżej 18 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 30 kg/m²; • w skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 30 kg/m².⁷⁸
NICE ⁶⁴	<p>Dapagliflozyna jest rekomendowana przez NICE w leczeniu cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w terapii podwójnej w skojarzeniu z metforminą, tylko w przypadku stosowania zgodnego z zaleceniami dla inhibitorów DPP-4 zawartymi w wytycznych NICE CG87; • w skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi. <p>Dapagliflozyna w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika nie jest zalecana w leczeniu cukrzycy typu 2, z wyjątkiem udziału w badaniach klinicznych.</p>
SMC ⁶⁵	<p>Dapagliflozyna (Forxiga[®]) jest rekomendowana przez SMC w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, jako opcja alternatywna dla inhibitorów DPP-4; • w terapii podwójnej w skojarzeniu z metforminą, kiedy stosowanie samej metforminy wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii oraz stosowanie pochodnej sulfonilomocznika nie jest właściwe; • w skojarzeniu z insuliną, kiedy stosowanie samej insuliny w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.
AWMSG ⁶⁶	<p>Nie wydano rekomendacji, ponieważ produkt Forxiga[®] spełnia kryteria wykluczenia AWMSG: ostateczna rekomendacja NICE zostanie wydana w ciągu 12 miesięcy od daty dopuszczenia do obrotu.</p>

Organizacja, rok	Rekomendacja
NCPE ⁶⁷	Dapagliflozyna jest rekomendowana przez NICE w leczeniu cukrzycy typu 2: <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, • w terapii podwójnej w skojarzeniu z insuliną.
HAS	HAS rekomenduje stosowanie preparatu Forxiga 10 mg w leczeniu cukrzycy typu 2: <ul style="list-style-type: none"> • w terapii podwójnej w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika, • w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i insuliną. <p>HAS nie rekomenduje preparatu Forxiga 10 mg w leczeniu cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, • w terapii podwójnej w skojarzeniu z insuliną.
ZN	Nie odnaleziono rekomendacji.
G-BA	Nie odnaleziono rekomendacji.
IQWiG ⁶⁸	Zgodnie z <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> (G-BA) nie wykazano <u>dotychczas</u> korzyści wynikających ze stosowania: <ul style="list-style-type: none"> • dapagliflozyny w monoterapii w porównaniu do pochodnych sulfonilomocznika (glibenklamid, glimepiryd) u pacjentów, u których dieta i wysiłek fizyczny nie pozwalają na właściwą kontrolę glikemii oraz stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji; • dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do pochodnych sulfonilomocznika (glibenklamid, glimepiryd) w skojarzeniu z metforminą u pacjentów, u których stosowanie metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym nie pozwala na właściwą kontrolę glikemii; • dapagliflozyny w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (z wyjątkiem metforminy i insuliny) w porównaniu do metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (glibenklamid, glimepiryd) u pacjentów, u których stosowanie tylko tych leków w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym nie pozwala na właściwą kontrolę glikemii; • dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do metforminy w skojarzeniu z insuliną ludzką u pacjentów, u których stosowanie samej insuliny w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym nie pozwala na właściwą kontrolę glikemii.⁶⁹
Australian Government Department of Health	Nie odnaleziono rekomendacji.
PBAC ⁷⁰	PBAC rekomenduje stosowanie dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2: <ul style="list-style-type: none"> • w terapii podwójnej w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika.

Organizacja, rok	Rekomendacja
	PBAC nie rekomenduje stosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2: <ul style="list-style-type: none">• w terapii podwójnej w skojarzeniu z insuliną.
PHARMAC	Nie odnaleziono rekomendacji.
CADTH	Nie odnaleziono rekomendacji.
SBU	Nie odnaleziono rekomendacji.
FHI	Nie odnaleziono rekomendacji.

Dapagliflozyna w terapii podwójnej w skojarzeniu z metforminą rekomendowana jest przez NICE, SMC, HAS i PBAC i niezalecana - przez AOTMiT, natomiast w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika zalecana jest przez HAS i PBAC.

Dapagliflozyna w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika zalecana jest przez SMC, natomiast wg NICE tego typu terapia powinna być podawana chorym wyłącznie w ramach badań klinicznych.

Dapagliflozyna w terapii podwójnej w skojarzeniu z insuliną rekomendowana jest przez NICE i SMC oraz niezalecana - przez HAS i PBAC, w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i insuliną zalecana jest przez HAS, natomiast w skojarzeniu z insuliną i innymi lekami przeciwcukrzycowymi - przez NICE.

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących stosowania dapagliflozyny w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 wydanych przez CADTH. Zgodnie z G-Ba nie wykazano dodatkowych korzyści wynikających ze stosowania dapagliflozyny w porównaniu z wybranymi komparatorami w leczeniu cukrzycy typu 2.

Rekomendacje lokalnych brytyjskich urzędów, tj. *Hertfordshire Medicines Management Committee (HMMC)*⁷¹ oraz *Lancashire Medicines Management Group (LMMG)*⁷² są spójne ze stanowiskiem NICE. *Greater Manchester Medicines Management Group (GMMM)* rekomenduje finansowanie 3 leków z grupy inhibitorów SGLT-2, tj. dapagliflozyny, kanagliflozyny i empagliflozyny, w terapii skojarzonej w leczeniu cukrzycy typu 2 u chorych z niewystarczającą kontrolą glikemii.⁷³

Tab. 22. Podsumowanie rekomendacji refundacyjnych dla dapagliflozyny.

Wytyczne	SGLT-2	1 OAD + SGLT-2	2 OADs + SGLT-2	INS + SGLT-2 ± OADs
AOTMiT	-	NR: MET + DAPA	-	-
NICE	-	R: MET + DAPA	NR: MET + SU+ DAPA *	R: INS + DAPA ± OADs
SMC	-	R: MET + DAPA	R: MET + SU+ DAPA	R: INS + DAPA
HAS	NR	R: MET + DAPA R: SU + DAPA	-	R: INS + MET + DAPA NR: INS + DAPA
CADTH	-	-	-	-
PBAC	-	R: MET + DAPA R: SU + DAPA	-	NR: INS + DAPA
IQWiG	R#: DAPA	R#: MET + DAPA	R#: OADs+DAPA	R#: INS+DAPA

NR - rekomendacja negatywna; R - rekomendacja pozytywna; * wyjątek: udział w badaniach klinicznych; # nie wykazano dodatkowych korzyści wynikających ze stosowania dapagliflozyny w porównaniu z wybranymi komparatorami (szczegóły - patrz opis nad tabelką).

2.14 Warunki refundacji w wybranych krajach - dapagliflozyna

Obecnie w Polsce produkt Forxiga® (dapagliflozyna) nie jest objęty refundacją.

W poniższej tabeli zestawiono kraje wraz z informacją o statusie refundacyjnym dapagliflozyny.

Tab. 23. Zestawienie w krajach UE i EFTA z informacją o satytusie refundacyjnym dapagliflozyny.

Państwo	Refundacja dapagliflozyny
Austria	tak
Belgia	tak
Bułgaria	tak
Chorwacja	tak
Czechy	tak
Dania	tak
Estonia	tak
Finlandia	tak
Francja	brak komercjalizacji
Grecja	tak
Hiszpania	tak
Holandia	tak
Irlandia	tak
Islandia	tak
Litwa	tak
Luksemburg	tak
Łotwa	tak
Niemcy	tak
Norwegia	tak
Portugalia	tak
Rumunia	tak
Słowacja	tak
Słowenia	tak
Szwajcaria, Liechtenstein	tak
Szwecja	tak
Węgry	tak
Wielka Brytania	tak
Włochy	tak

3 Oceniana interwencja (I) – dapagliflozyna

Analizowaną interwencją jest dapagliflozyna (Forxiga®, ██████████) stosowana w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2.

Dane dotyczące dapagliflozyny opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA).³³

Tab. 24. Zestawienie danych dotyczących dapagliflozyny.

Nazwa międzynarodowa	dapagliflozin
Nazwa handlowa	Forxiga
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	Leki stosowane w cukrzycy. Inne leki obniżające stężenie glukozy, z wyjątkiem insuliny (A10BX09)
Postać	tabletki powlekane
Skład ilościowy i jakościowy	1 tabletkę powlekana: 5 mg lub 10 mg dapagliflozyny
Data dopuszczenia do obrotu	12 listopada 2012 r.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/12/795/006-010
Podmiot odpowiedzialny	AstraZeneca, S151, 85 Södertälje, Szwecja

3.1 Mechanizm działania

Dapagliflozyna jest bardzo silnym (K_i : 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem kotransportera glukozy-sodowego 2 (SGLT2).

SGLT2 ulega selektywnej ekspresji w nerkach, z jednoczesnym brakiem tego typu ekspresji w ponad 70 innych rodzajach tkanek (m.in. w wątrobie, tkance mięśniowej, tkance tłuszczowej, piersiach, pęcherzu moczowym i mózgu). SGLT2 jest głównym transporterem odpowiedzialnym za wchłanianie zwrotne glukozy z filtracji kłębuszkowej do krwi. W przebiegu cukrzycy typu 2, cały czas odbywa się w nerkach proces wchłaniania zwrotnego glukozy, pomimo istniejącej hiperglikemii. Dapagliflozyna poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo jak i po posiłku przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, prowadząc do wydalania glukozy z moczem. Wydalanie glukozy obserwowane jest po zastosowaniu pierwszej dawki i trwa w ciągu 24-godzinnej przerwy między kolejnymi dawkami i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Ilość glukozy usuwanej przez nerki dzięki mechanizmowi ich działania zależy od stężenia glukozy we krwi i stopnia filtracji kłębuszkowej (GFR). Dapagliflozyna nie zaburza prawidłowego endogennego wytwarzania glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny. W badaniach klinicznych dotyczących

produktu Forziga obserwowano poprawę wskaźnika HOMA beta-cell (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta).

Wydalenie glukozy z moczem indukowane przez dapagliflozynę związane jest z wydatkiem kalorii i zmniejszeniem masy ciała. Zahamowanie kotransportu glukozy i sodu przez dapagliflozynę związane jest również z łagodną diurezą i przemijającą natriurezą. Dapagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek peryferyjnych i jest ponad 1400 razy bardziej selektywna dla SGLT-2 niż dla SGLT-1, głównego transportera odpowiedzialnego za absorpcję glukozy w jelitach.

3.2 Zarejestrowane wskazania

Produkt Forziga jest wskazany w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18 lat:

W monoterapii

Jeśli dieta i wysiłek fizyczny nie pozwalają na właściwą kontrolę glikemii u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji.

W leczeniu skojarzonym

W skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną, jeśli ich stosowanie, wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym, nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

3.3 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Monoterapia i leczenie skojarzone

Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę, stosowana w monoterapii lub jako leczenie skojarzone z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną. W przypadku stosowania dapagliflozyny z insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny, takimi jak sulfonilomocznik, należy rozważyć zmniejszenie dawki tych leków, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Skuteczność dapagliflozyny zależy od czynności nerek, dlatego u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek jej skuteczność jest zmniejszona, a u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek skuteczność leku jest znikoma. Produkt leczniczy Forziga nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny [CrCl] < 60 ml/min lub oszacowany stopień filtracji kłębuszkowej [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m²). Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby zalecana dawka początkowa to 5 mg. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę można zwiększyć do 10 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Ogólnie, nie zaleca się dostosowywania dawki leku jedynie na podstawie wieku pacjenta. Ustalając dawkę należy wziąć pod uwagę czynność nerek i ryzyko niedoboru płynów. Ze względu na ograniczone doświadczenie w stosowaniu u pacjentów w wieku 75 lat i starszych, nie zaleca się rozpoczęcia leczenia dapagliflozyną.

Dzieci

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dapagliflozyny u dzieci poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt Forxiga może być przyjmowany raz na dobę, o każdej porze dnia, w trakcie lub między posiłkami. Tabletki należy połykać w całości.

3.4 Przedawkowanie

Dapagliflozyna nie wywiera toksycznego wpływu po zastosowaniu pojedynczych doustnych dawek do 500 mg (50-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) u zdrowych ochotników. U tych ochotników, przez okres zależny od dawki (co najmniej 5 dni dla dawki wynoszącej 500 mg), w moczu występowała glukoza, ale nie odnotowano przypadków odwodnienia, hipotensji lub nierównowagi elektrolitowej, jak również klinicznie znaczącego wpływu na odstęp QT. Częstość występowania hipoglikemii była taka sama, jak w grupie placebo. W badaniach klinicznych, w których stosowano dawki do 100 mg (10-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) raz na dobę przez okres 2 tygodni u zdrowych ochotników i ochotników z cukrzycą typu 2, częstość występowania hipoglikemii była nieznacznie większa niż w grupie placebo i nie była zależna od dawki. Odsetek działań niepożądanych, w tym odwodnienie lub hipotensja, był taki sam jak w grupie stosującej placebo. Nie obserwowano również klinicznie znaczących, zależnych od dawki zmian w wynikach badań laboratoryjnych, w tym stężenie elektrolitów i biomarkerów czynności nerek.

W przypadku przedawkowania należy podjąć właściwe leczenie podtrzymujące zgodne ze stanem klinicznym pacjenta. Nie prowadzono badań dotyczących usuwania dapagliflozyny za pomocą hemodializy.

3.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

We wstępnie zdefiniowanej sumarycznej analizie 12 badań klinicznych kontrolowanych placebo, 1193 ochotników stosowało dapagliflozynę w dawce 10 mg, a 1393 stosowało placebo. Całkowita częstość występowania działań niepożądanych (leczenie krótkotrwałe) u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg była taka sama jak w grupie placebo. Kilka działań niepożądanych spowodowało przerwanie terapii, a ich odsetek był podobny wśród badanych grup. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii dapagliflozyną w dawce 10 mg to: zwiększone stężenie kreatyniny we krwi (0,4%), zakażenia układu moczowego (0,3%), nudności (0,2%), zawroty głowy (0,2%), i wysypka (0,2%). U jednego ochotnika otrzymującego dapagliflozynę wystąpiło działanie niepożądane dotyczące wątroby, zdiagnozowane jako polekowe zapalenie wątroby i (lub) autoimmunologiczne zapalenie wątroby. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądany była hipoglikemia, która zależała od rodzaju stosowanej w każdym badaniu terapii podstawowej. Częstość występowania niegroźnej hipoglikemii była zbliżona w badanych grupach, w tym w grupie placebo, z wyjątkiem badań dotyczących terapii skojarzonej, dodaniu do istniejącej terapii sulfonilomocznikiem (SU) lub insuliną. Przypadki hipoglikemii obserwowano częściej w przypadku terapii skojarzonych z sulfonilomocznikiem i insuliną (patrz poniżej punkt Hipoglikemia).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane zostały zgłoszone podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo. Żadne z nich nie było zależne od dawki.

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania i systematyką układową (SOC). Częstość występowania została zdefiniowana zgodnie z poniższym schematem: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 25. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo.^a

Układy i narządy	Bardzo często	Często*	Nie zbyt często**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i jelit i powiązane zakażenia narządów płciowych ^{b,c} zakażenia układu moczowego ^b	świąd sromu i pochwy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania z SU lub insuliną) ^b	-	niedobór płynów ^{b,c} nadmierne pragnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	-	-	zaparcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	-	nadmierna potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	ból pleców	-
Zaburzenia nerek i układu moczowego	-	dysuria wielomocz ^d	nykturia
Badania laboratoryjne	-	dyslipidemia ^f zwiększony hematokryt ^g	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi zwiększenie stężenia mocznika we krwi

^a tabela przedstawia dane z badań klinicznych trwających do 24 tygodni (krótkotrwałe) bez względu na ochronę glikemiczną.

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

^c zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądka i jelit i powiązane zakażenia narządów płciowych dotyczą wcześniej zdefiniowanych określeń: zakażenia grzybicze sromu i pochwy, zakażenia pochwy, zapalenie żołądka i jelit, grzybicze zakażenia narządów płciowych, kandydoza sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądka wywołane przez *Candida*, kandydoza narządów płciowych, zakażenia narządów płciowych, zakażenia męskich narządów płciowych, zakażenie jelit, zakażenie sromu, bakteryjne zakażenie pochwy, ropień sromu.

^d wielomocz dotyczy następujących określeń: częstomocz, wielomocz, zwiększone wydalanie moczu.

^e niedobór płynów dotyczy min. wcześniej zdefiniowanych określeń: odwodnienie, hipowolemia, niedociśnienie.

^f średnie zmiany procentowe w stosunku do wartości wyjściowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. placebo wynosiły: całkowity cholesterol 1,4% vs. -0,4%; frakcja HDL cholesterolu 5,5% vs. 3,8%; frakcja LDL cholesterolu 2,7% vs. -1,9%; trójglicerydy -5,4% vs. -0,7%.

^g średnie zmiany wartości hematokrytu w stosunku do wartości wyjściowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg wynosiły 2,15% w stosunku do -0,40% w grupie placebo.

* zgłaszano u $\geq 2\%$ pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i $\geq 1\%$ częściej niż w grupie placebo.

** zgłaszano u $\geq 0,2\%$ ochotników i o $\geq 1\%$ częściej i co najmniej 3 ochotników więcej leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg bez względu na ochronę glikemiczną w porównaniu z placebo.

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia

Częstość występowania hipoglikemii zależy od rodzaju terapii podstawowej stosowanej w każdej z grup.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dapagliflozyny w monoterapii, w leczeniu skojarzonym z metforminą lub w leczeniu skojarzonym z sitagliptyną (z metforminą lub bez niej), częstość występowania zdarzeń lekkiej hipoglikemii była podobna ($< 5\%$) pomiędzy grupami leczonych pacjentów, z uwzględnieniem grupy placebo do 102 tygodni leczenia. We wszystkich badaniach klinicznych zdarzenia ciężkiej hipoglikemii występowały niezbyt często, a częstość ta była porównywalna we wszystkich grupach leczonych pacjentów, z uwzględnieniem grupy placebo. Częstość występowania hipoglikemii była większa w badaniach klinicznych, w których dodatkowo podawano sulfonilomocznik lub insulinę.

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo glimepiryd, częściej obserwowano lekką hipoglikemię w grupie pacjentów stosujących glimepiryd z dapagliflozyną w dawce 10 mg (6,0%), niż w grupie pacjentów stosujących glimepiryd z placebo (2,1%).

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo insulinę, w 24 i 104 tygodniu obserwowano zdarzenia ciężkiej hipoglikemii odpowiednio u 0,5% i 1,0% pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz u 0,5% pacjentów otrzymujących placebo i insulinę. W 24 i 104 tygodniu obserwowano zdarzenia lekkiej hipoglikemii odpowiednio u 40,3% i 53,1% pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz u 34,0% i 41,6% pacjentów otrzymujących placebo i insulinę.

Niedobór płynów

Reakcje związane z niedoborem płynów (w tym, odwodnienie, hipowolemia lub hipotensja) zgłaszano u 0,8% osobników stosujących 10 mg dapagliflozyny i u 0,4% pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie działania niepożądane związane z niedoborem płynów wystąpiły u $< 0,2\%$ pacjentów i były zrównoważone w obydwu grupach, z dapagliflozyną i z placebo.

Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołędzi prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych

Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i powięzane zakażenia narządów płciowych zgłaszano u 4,8% ochotników stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i u 0,9% ochotników stosujących placebo. Większość zdarzeń miało nasilenie łagodne do umiarkowanego, a pacjenci reagowali na rozpoczęte standardowe leczenie i rzadko dochodziło do przerwania stosowania dapagliflozyny. Zakażenia zgłaszano częściej u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio 6,9% i 1,5% dla dapagliflozyny i placebo), a osobnicy, którzy mieli podobne zakażenia w wywiadzie, częściej ulegali zakażeniom nawracającym.

Zakażenia układu moczowego

Zakażenia układu moczowego częściej zgłaszano w przypadku dapagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu z placebo (odpowiednio 4,3% vs. 3,7%). Większość zgłaszanych zakażeń było łagodnych do umiarkowanych, a ochotnicy zareagowali na standardowe leczenie. Zakażenia układu moczowego rzadko powodowały przerwanie stosowania dapagliflozyny. Zakażenia częściej zgłaszano wśród kobiet, a ochotnicy z zakażeniem układu moczowego w wywiadzie częściej ulegali zakażeniom nawracającym.

Parathormon (PTH)

Obserwowano niewielki wzrost stężenia parathormonu w surowicy, przy czym wzrost stężenia był większy u pacjentów z większą wartością wyjściową parathormonu. Po rocznym leczeniu pacjentów z normalną lub łagodnie zaburzoną czynnością nerek, pomiary gęstości kości nie wykazały utraty masy.

Nowotwory złośliwe

W badaniach klinicznych, ogólny odsetek pacjentów z nowotworami złośliwymi lub nowotworami o nieokreślonej złośliwości był zbliżony wśród leczonych dapagliflozyną (1,47%) i placebo lub lekiem porównawczym (1,35%), a w badaniach na zwierzętach nie obserwowano objawów działania rakotwórczego lub mutagennego. Rozważając przypadki nowotworów występujących w różnych narządach, ryzyko względne związane z dapagliflozyną przekroczyło 1 dla niektórych nowotworów (guzy pęcherza moczowego, prostaty, piersi) i było poniżej 1 dla innych (np. nowotwory krwi i układu chłonnego, jajnika, nerki), co nie wpłynęło na ogólny wzrost ryzyka wystąpienia nowotworu związanego z przyjmowaniem dapagliflozyny. Zwiększone lub zmniejszone ryzyko nie było znamienne statystycznie w żadnym z narządów. Ze względu na brak stwierdzonego rakotwórczego działania w badaniach nieklinicznych, jak również krótki czas, który występował między pierwszą ekspozycją na lek a zdiagnozowaniem nowotworów, związek przyczynowo-skutkowy jest mało prawdopodobny. Stwierdzona numeryczna przewaga nowotworów piersi, pęcherza moczowego i prostaty musi być interpretowana z ostrożnością, dlatego badania nad tym zagadnieniem będą kontynuowane po wprowadzeniu do obrotu.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

W tej grupie działania niepożądane związane z zaburzeniami czynności nerek lub ich niewydolnością wystąpiły u 2,5% pacjentów leczonych dapagliflozyną i u 1,1% pacjentów przyjmujących placebo. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym było zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. W większości przypadków te działania niepożądane były przemijające i odwracalne. U pacjentów w wieku ≥ 65 lat najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym dotyczącym niedoboru płynów był spadek ciśnienia krwi; dotyczyło to 1,5% pacjentów leczonych dapagliflozyną i 0,4% pacjentów przyjmujących placebo.

4 Interwencje alternatywne – komparatory (C)

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.⁷⁴

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.”

Uzasadnieniem wyboru komparatora jest również: skuteczność terapii, częstość jego stosowania w praktyce oraz cena.

4.1 Aktualny status finansowania

Obecnie w Polsce w wykazie leków refundowanych znajduje się sześć grup limitowych obejmujących leki stosowane w leczeniu cukrzycy:

Tab. 26. Refundowane substancje czynne w cukrzycy typu 2.⁷⁵

Grupa limitowa	Substancje czynne w ramach grupy
14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	<ul style="list-style-type: none"> • Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum • Insulini injectio neutralis • Insulinum aspartum • Insulinum glulisinum • Insulinum humanum • Insulinum isophanum • Insulinum lisprum • Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis • Insulinum lisprum, injectio neutralis
14.3, Hormony trzustki - długo działające analogi insuliny	<ul style="list-style-type: none"> • Insulinum detemirum • Insulinum glargine
15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	<ul style="list-style-type: none"> • Metformini hydrochloridum • Metforminum
16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	<ul style="list-style-type: none"> • Glizlazidum • Glimepiridum • Glipizidum
17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe -	<ul style="list-style-type: none"> • Acarbosum

Grupa limitowa	Substancje czynne w ramach grupy
inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza,	
85.0, Hormony trzustki - glukagon	<ul style="list-style-type: none"> • Glucagonum

Dodatkowo, zarejestrowane w Polsce (ale nierefundowane) są leki z grupy agonistów receptora GLP-1 (liraglutyd, dulaglutyd, eksenatyd), inhibitory SGLT-2 (preparaty dapagliflozyny, kanagliflozyny lub empagliflozyny), inhibitory DPP-4 (preparaty sitagliptyny, wildagliptyny, saksagliptyny oraz linagliptyny), glinidów (pochodnych metyglinidu i fenyloalaniny) - repaglinid oraz pochodna sulfonilomocznika - glikwidon. W 2010 roku wycofano z rynku w Europie rozyglitazon - lek będący przedstawicielem glitazonów (pochodne tiazolidynidionu).¹¹ Obecnie w Polsce dostępny jest (ale nierefundowany) jedyny przedstawiciel pochodnych tiazolidynidionu - pioglitazon.

Dapagliflozyna (Forxiga®) nie znajduje się w wykazie leków refundowanych i nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych.

Poszczególne preparaty refundowane w leczeniu cukrzycy wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania przedstawiono w aneksie nr 1.

4.2 Stanowiska AOTMiT w cukrzycy

W poniższej tabeli zebrano stanowiska wydane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w odniesieniu do leków stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 (nie uwzględniono leczenia powikłań cukrzycy), Tab. 27.

Pierwsza ocena produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna)

Na podstawie Stanowiska nr 176/2013⁷⁶ i Rekomendacji nr 110/2013⁷⁷ z dnia 26 sierpnia 2013 r. Rada Przejrzystości i Prezes AOTMiT nie rekomendują objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 5909990975884 w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

W uzasadnieniu podano, że lek Forxiga (dapagliflozyna) uzyskał dopuszczenie do obrotu w listopadzie 2012 roku, przez co jego kliniczna obecność na rynku była ograniczona. Odnaleziono tylko jedno wiarygodne badanie kliniczne spełniające warunki włączenia do analizy. Było to badanie typu *non-inferiority*, które wykazało w odniesieniu do większości punktów końcowych, istotne statystycznie różnice na korzyść terapii dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do pochodnej sulfonilomocznika i metforminy. Wnioskowana terapia była jednak znacznie bardziej kosztowna niż terapia komparatywna stosowana w aktualnej praktyce klinicznej. Ponadto, z uwagi na ograniczenia czasowe dostępności przedmiotowego produktu w lecznictwie profil bezpieczeństwa nie został jeszcze dokładnie poznany. Rozważając możliwość finansowania leku Forxiga ze środków publicznych należy zachować szczególną ostrożność mając na uwadze fakt, że w badaniach postmarketingowych leku sprawdzany jest potencjalny wzrost ryzyka nowotworów piersi, pęcherza moczowego i prostaty. Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę lek Forxiga nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w krajach UE i EFTA.

Druga ocena produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna)⁷⁸

Na podstawie Stanowiska i Rekomendacji nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. Rada Przejrzystości i Prezes nie rekomendują objęcia refundacją dapagliflozyny w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 w wieku powyżej 18 lat:

- w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$;
- w skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.

Uzasadnienie rekomendacji było następujące:

„Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa że brak skuteczności dapagliflozyny w omawianym wskazaniu w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych (tj. śmiertelność, występowanie powikłań sercowo-naczyniowych) i ograniczona skuteczność terapii w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych (tj. poziom hemoglobiny glikowanej, poziom glikemii, zmiana masa ciała pacjentów) nie uzasadniają prognozowanego wpływu na budżet płatnika publicznego, z którym wiązałyby się refundacja wnioskowanej technologii.

Za powyższym przemawia również fakt, że jedyne badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika do chwili obecnej nie zostało opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych w postaci pełnotekstowej, przez co wnioskowanie o efektywności klinicznej terapii na jego podstawie ma ograniczoną wiarygodność.

Przeprowadzone dodatkowo porównanie pośrednie, które samo w sobie obarczone jest dużą niepewnością wnioskowania, nie wykazało istotnych statystycznie różnic odnośnie: redukcji poziomu hemoglobiny glikowanej, redukcji poziomu glukozy na czczo. Wnioskowana technologia okazała się skuteczna względem insuliny glargine wyłącznie w ocenie drugorzędowych punktów końcowych (tj. zmiana masy ciała oraz zmiana ciśnienia krwi) w krótkim horyzoncie czasowym.

Ocena analizy ekonomicznej wskazuje, że efektywność kosztowa dapagliflozyny jest zależna przede wszystkim od wpływu dapagliflozyny na masę ciała. Co jest spójne z zastrzeżeniem NICE dotyczącym wyboru użyteczności związanej ze zmianą masy ciała oraz duża wrażliwość modelu wnioskodawcy na ten parametr.

Zmiana tego parametru (wpływ dapagliflozyny na masę ciała) w analizie wrażliwości sugeruje, że w przypadku przyjęcia wartości alternatywnych (na podstawie publikacji Bagust 2005), efektywność kosztowa terapii w perspektywie wspólnej przekracza próg opłacalności.”

Należy jednak podkreślić, iż od ostatniej rekomendacji AOTMiT dla dapagliflozyny minęły cztery lata, co pozwoliło na lepsze poznanie leku pod względem skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w praktyce klinicznej. Dodatkowo badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika zostało opublikowane w postaci pełnotekstowej a w związku z nową propozycją cenową możliwy jest ograniczony wpływ na budżet płatnika. Szczególnie należy podkreślić dostępność nowych dowodów naukowych w kontekście twardych punktów końcowych – duże randomizowane badanie DECLARE-TIMI 58⁹⁹.

Niezależnie do badania DECLARE TIMI-58⁹⁹ zostały opublikowane dwa badania obserwacyjne (CVD-REAL¹ oraz Nystrom 2017²) odnoszące się do skuteczności dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 w twardych punktach końcowych, co w kontekście podobnych wniosków z badań dla innych leków z grupy inhibitorów SGLT2 może to świadczyć o potencjalnym efekcie klasy. W metaanalizie opublikowanej w Lancet w listopadzie 2018 r. na podstawie 3 randomizowanych badań dla leków z grupy inhibitorów SGLT2 oceniających twarde punkt końcowe (w tym na podstawie badania DECLARE TIMI-58) wykazano szczególną korzyść w redukcji liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz efekt renoprotekcyjny, przy umiarkowanych korzyściach związanych z redukcją poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.³

Tab. 27. Stanowiska AOTM dla terapii stosowanych w leczeniu cukrzycy.

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
Rekomendacja nr 53/2017 z dnia 11 września 2017 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 88/2017 z dnia 11 września 2017 r.	Victoza (liraglutyd), leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m ²	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, pod warunkiem uwzględnienia uwag odnoszących się do okresu, po którym nastąpi ocena skuteczności terapii zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi w tym zakresie
Rekomendacja nr 54/2017 z dnia 19 września 2017 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 89/2017 z dnia 11 września 2017 r.	Trulicity (Dulaglutyd), leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonylomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m ²	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, pod warunkiem uwzględnienia uwag odnoszących się do: <ul style="list-style-type: none"> • wprowadzenia kryteriów niezbędnych do wykazania skuteczności leczenia warunkującej jego dalszą refundację (np. redukcja HbA1c o 1 punkt procentowy z równoczesnym obniżeniem masy ciała o co najmniej 3% po 6 miesiącach leczenia); • konieczności jasnego zdefiniowania pojęcia nieskuteczności wcześniejszego leczenia w odniesieniu do poziomu HbA1c (np. potwierdzona co najmniej w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy), warunkującej możliwość zastosowania dulaglutylu.
Rekomendacja nr 27/2017 z dnia 5 maja 2017 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 43/2017 z dnia 4 maja 2017 r.	Jardiance (empagliflozyna), leczenie pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych)	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance, empagliflozium, tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabletek, EAN 5909991138509, we wskazaniu: leczenie pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych), w ramach nowej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanego za odpłatnością w wysokości 30%, pod warunkiem obniżenia jego ceny, do spełniającej warunki ustawy o refundacji w zakresie tego poziomu odpłatności. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.
Rekomendacja nr 65/2016 z dnia 18 października 2016 r.	Tresiba Penfill, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów Penfill po 3 ml; Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 fabrycznie	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Tresiba Penfill, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów Penfill po 3 ml, EAN 5909991107833; Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 fabrycznie napętnionych wstrzykiwaczy po 3 ml, EAN 5909991107857; Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3 fabrycznie napętnione wstrzykiwacze po 3 ml, EAN 5909991107864, we wskazaniu: leczenie cukrzycy u dorosłych.

Nr i data wydania	Leki i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 109/2016 z dnia 17 października 2016 r.</p>	<p>napełnionych wstrzykiwaczy po 3 ml; Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze po 3 ml, we wskazaniu: - leczenie cukrzycy u dorosłych</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje natomiast objęcie refundacją ww. produktu leczniczego w leczeniu cukrzycy typu 1 u dorosłych, zaś w cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzycą o znanej przyczynie, w ramach istniejącej grupy limitowej (14.3 Hormony trzustki- długodziałające preparaty insuliny), pod warunkiem obniżenia ceny leku poniżej poziomu dostępnych w Polsce długodziałających analogów insuliny (glargine i detemir), do wydawania pacjentom za odpłatnością 30%.</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, po zapoznaniu się z dostępnymi dowodami naukowymi i wynikami analiz farmakoeconomicznych, stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne po spełnieniu wyżej określonych warunków.</p> <p>Postać farmaceutyczna oraz dawkowanie wnioskowanego produktu (insulina degludec, jako insulina bazowa przeznaczona jest do podskórnego podawania raz na dobę) są korzystne dla pacjenta, a objęcie leku refundacją poszerza zakres opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania w leczeniu cukrzycy. Jednak wyniki dla wielu punktów końcowych w przedstawionej analizie klinicznej nie wykazywały różnic istotnych statystycznie pomiędzy insuliną degludec a komparatorami (insuliną detemir i insuliną glargine, zarówno w cukrzycy typu 1, jak i 2), a tym samym wątpliwe jest uzyskanie przez pacjenta dodatkowych korzyści z drowotnych. Kliniczne istotne znaczenie dla pacjenta mają natomiast wyniki dotyczące obniżenia występowania epizodów hipoglikemii, przy czym w tym zakresie wyniki także były niejednoznaczne (wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść, jak i niekorzyść wnioskowanej interwencji). Odsetek ciężkich hipoglikemii był niższy w grupie IDeg. W odniesieniu do cukrzycy typu 1. i 2 analiza wykazała przewagę ocenianej technologii w porównaniu z insuliną glargine w poprawie jakości życia pacjentów.</p>
<p>Rekomendacja nr 60/2016 z 29 września 2016 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2016 z dnia 26 września 2016 r.</p>	<p>Abasaglar (insulina glargine) 100j./ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 10 wkładów po 3 ml we wskazaniu: - cukrzyca typu 2</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Abasaglar (insulina glargine) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, że poszerzenie wskazań refundacyjnych dla wnioskowanej interwencji byłoby niewłaściwe. Analogiczny wniosek dotyczący rozszerzenia refundacji insuliny glargine (produkt leczniczy Lantus) na całą populację pacjentów z cukrzycą typu 2 był przedmiotem oceny Agencji w 2014 roku, otrzymując negatywne stanowisko Rady Przejrzystości i negatywną rekomendację Prezesa Agencji. Dane przedstawione przez wnioskodawcę nie są wystarczające by uzasadniona była zmiana decyzji dotycząca rozszerzenia wskazań refundacyjnych insuliny glargine.</p> <p>Wytyczne kliniczne wskazują, że insuliny z grupy długodziałających analogów insuliny (ang. long acting analogues, LAA) mają podobną skuteczność jak insuliny NPH (ang. neutral protamine hagedorn, insulina bazalna o pośrednim i długim czasie działania). Wartość dodana wynika przede wszystkim z rzadszych iniekcji, co jest szczególnie ważne w przypadku pacjentów mających problemy z samodzielną iniekcją insuliny oraz ze zmniejszenia ryzyka występowania epizodów hipoglikemii. Pomimo dużej liczby badań, dowody na skuteczność insuliny glargine (IG) są umiarkowanej jakości. Dla wielu punktów końcowych wyniki metaanaliz odnoszące się do skuteczności nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej, a wyniki częściowo poszczególnych badań wskazywały czasem na odmienny kierunek zależności pomiędzy porównywanymi terapiami.</p>

Nr i data wydania	Leki i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja nr 29/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 r.</p>	<p>Komboglyze®, Saksagliptyna+Metforminy chloro wodorek, 2,5 mg + 1000 mg, 60 tabletek powlekanych oraz Komboglyze®, Saksagliptyna +Metforminy chloro wodorek, 2,5 mg + 850 mg, 60 tabletek powlekanych we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w dwulekowej terapii doustnej (kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach); • w trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika (kiedy stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach) 	<p>Większość porównań wskazała na efektywność kosztową schematów zawierających Abasaglar. Interpretując wyniki należy pamiętać o niewielkiej ilości dowodów naukowych wskazujących na wyższość ocenianej interwencji nad komparatorami, która jest podstawą do przeprowadzenia analizy użyteczności kosztów.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Komboglyze® w analizowanych wskazaniach.</p> <p>Na podstawie stanowiska Rady Przejrzystości brak jest dowodów naukowych do brej jakości, które wskazywałyby na istotny klinicznie wpływ w wnioskowanej technologii na pierwszorzędowe punkty końcowe w porównaniu do aktualnie refundowanych komparatorów, a ze względu na działanie immunosupresyjne niepewny staje się stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka zdrowotnego. Wnioskodawca w analizach wykazał statystycznie istotną skuteczność wnioskowanej technologii w odniesieniu do zmiany masy ciała, jednakże wynik ten nie stanowi zmiany o znaczeniu istotnym klinicznie.</p> <p>Zarówno opłacalność terapii wykazana w 40-letnim horyzoncie czasowym może nie mieć potwierdzenia w rzeczywistości płatnika publicznego z uwagi na ograniczenia modelu, jak i oszacowania wpływu na budżet płatnika przy proponowanych rozwiązaniach finansowych i efekcie zdrowotnym generowanym przez ocenianą terapię nie wskazują na zasadność refundacji Komboglyze® ze środków publicznych.</p>
<p>Rekomendacja nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr</p>	<p>Forxiga® (dapagliflozyna), 10 mg, 30 tabletek powlekanych; kod EAN 5909990975884, we wskazaniu: Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat;</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa że brak skuteczności dapagliflozyny w omawianym wskazaniu w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych (tj. śmiertelność, występowanie powikłań sercowo-naczyniowych) i ograniczona skuteczność terapii w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych (tj. poziom hemoglobiny glikowanej, poziom glikemii, zmiana masa ciała pacjentów) nie uzasadniają prognozowanego wpływu na budżet płatnika publicznego, z którym wiązałyby się refundacja wnioskowanej technologii. Za powyższym przemawia również fakt, że jedyne badanie oceniające</p>

Nr i data wydania	Leki i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r.</p>	<ul style="list-style-type: none"> W trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 30 kg/m²; W skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 30 kg/m². 	<p>skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika do chwili obecnej nie zostało opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych w postaci pełnotekstowej, przez co wnioskowanie o efektywności klinicznej terapii na jego podstawie ma ograniczoną wiarygodność.</p>
<p>Rekomendacja nr 245/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 344/2014 z dnia 17 listopada 2014 r.</p>	<p>Trajenta® (linagliptyna) (EAN: 5909990896141) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa), kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (terapia trzylekowa), kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Trajenta® w analizowanym wskazaniu. Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, iż odnalezione dowody naukowe nie wskazują na przewagę linagliptyny lub przewaga ta jest niewielka nad dotychczas stosowanymi terapiami. Linagliptyna jest lekiem z grupy DPP-4 (inhibitory dipeptydylo-peptydazy 4), stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 i o zbliżonej do nich skuteczności.</p> <p>Bardzo wysokie koszty terapii nie są uzasadnione istotną korzyścią kliniczną dla pacjenta. Zaproponowany przez wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka jest niewystarczający.</p>
<p>Rekomendacja nr 215/2014 z dnia 15 września 2014 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr</p>	<p>Levemir®, penfill®, 5x3 ml, EAN 5909990005741 we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Levemir®, penfill®, 5x3 ml, EAN 5909990005741 we wskazaniu cukrzyca typu 2. Prezes Agencji rekomenduje kontynuację refundowania wnioskowanej interwencji w leczeniu cukrzycy typu 2, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków w spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64).</p>

Nr i data wydania	Leki i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
268/2014 z dnia 15 września 2014 r.		
Rekomendacja nr 211/2014 z dnia 8 września 2014 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 262/2014 z dnia 8 września 2014 r.	Invokana, kanagliflozyna, tabl. powł., 100 mg, 30 tabl., EAN 5909991096106; Invokana, kanagliflozyna, tabl. powł., 300 mg, 30 tabl., EAN 5909991096168; we wskazaniach: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których kanagliflozyna może być zastosowana: 1. w dwulekowej terapii doustnej; w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 35 kg/m ² ; 2. w trójlekowej terapii doustnej; w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 35 kg/m ² .	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych Invokana, kanagliflozyna, tabl. powł., 100 mg, 30 tabl., EAN 5909991096106; Invokana, kanagliflozyna, tabl. powł., 300 mg, 30 tabl., EAN 5909991096168; we wskazaniach: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których kanagliflozyna może być zastosowana: 1. w dwulekowej terapii doustnej; w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 35 kg/m ² ; 2. w trójlekowej terapii doustnej; w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 35 kg/m ² .
Rekomendacja nr 212/2014 z dnia 8 września 2014 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 264/2014 i 265/2014 z dnia 8 września 2014 r.	Lantus (insulina glargine) (EAN: 5909990617555, 5909990895717) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lantus (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555 oraz Lantus (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717, we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2. Rada proponuje utrzymanie dotychczasowych wskazań do finansowania leku. Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego refundacja wnioskowanej technologii mogłaby z wielokrotnie obciążenie budżetu przeznaczanego na ochronę zdrowia, ze względu na fakt że większość chorych na cukrzycę typu 2 leczonych dotychczas z powodzeniem insuliną NPH i nie tylko, byłaby przekierowywana na leczenie insuliną glargine (Lantus). Ponadto w wielu przypadkach insulinoterapię cukrzycy typu 2 rozpoczynano by również od stosowania tego preparatu.

Nr i data wydania	Leki i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja nr 210/2014 z dnia 1 września 2014 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 261/2014 z dnia 1 września 2014 r.</p>	<p>Ristaben (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., EAN 5901549324730, we wskazaniach:</p> <p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonylomocznika z powodu: otyłości przy BMI > 35kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonylomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ristaben (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., EAN 5901549324730, we wskazaniach:</p> <p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonylomocznika z powodu: otyłości przy BMI > 35kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonylomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).</p>
<p>Rekomendacja nr 209/2014 z dnia 1 września 2014 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 260/2014 z dnia 1 września 2014 r.</p>	<p>Ristfor (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50mg/1000mg, 56 tabl., EAN 5901549324532; we wskazaniach:</p> <p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ristfor (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50mg/1000mg, 56 tabl., EAN 5901549324532; we wskazaniach:</p> <p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonylomocznika z powodu: otyłości przy BMI > 35kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy i sulfonylomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).</p>

Nr i data wydania	Leki i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonylomocznika z powodu: otyłości przy BMI > 35kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy i sulfonylomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).</p>	
<p>Rekomendacja nr 208/2014 z dnia 1 września 2014 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 259/2014 z dnia 1 września 2014 r.</p>	<p>Janumet (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50mg/1000mg, 56tabl, EAN 5909990929771 we wskazaniach:</p> <p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonylomocznika z powodu: otyłości przy BMI > 35kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Janumet (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50mg/1000mg, 56tabl, EAN 5909990929771 we wskazaniach:</p> <p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonylomocznika z powodu: otyłości przy BMI > 35kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonylomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).</p>

Nr i data wydania	Leki i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).	
<p>Rekomendacja nr 176/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 225/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.</p>	Januvia (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., we wskazanym leczeniu cukrzycy typu 2	<p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Januvia (sitagliptyna) (kod EAN: 5909990055920) we wskazaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku >70 lat z wieloletnią cukrzycą >20 lat) oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI > 35 kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych; leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat); <p>w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom za 30% odpłatnością,</p>
<p>Rekomendacja nr 175/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 224/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.</p>	Onglyza (saksagliptyna), tabletki powlekane, 5 mg, 30 tabl., w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Onglyza (saksagliptyna), tabl. powł., 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990729357, jako składnika dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> metforminą, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii; pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko samej pochodnej sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe; <p>lub jako składnika trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko tych leków (metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii; <p>w ramach nowej, wspólnej dla inhibitorów DPP-4, grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z odpłatnością 30%, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.</p>
<p>Rekomendacja nr 108/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r.</p>	Bydureon (eksenatyd), 2 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 4 x	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Bydureon (eksenatyd), 2 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 4 x jednodawkowy zestaw (1 fiolka + 1 strzykawka), EAN 5909990893584 w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po

Nr i data wydania	Leki i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 123/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r.	jednodawkowy zestaw (1 fiolka + 1strzykawka), EAN 5909990893584 w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonylomocznika z poziomem HbA _{1c} \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m ²	niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonylomocznika z poziomem HbA _{1c} \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m ²
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 162/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 240/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.	Eucreas (wildagliptyna+metforminy chlorowodorek) tabletki, 50 mg+1000 mg, 60 tabl.; Eucreas, wildagliptyna+metforminy chlorowodorek, tabletki, 50 mg+850 mg, 60 tabl. we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2: w leczeniu dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu i metforminą, w postaci oddzielnych tabletek w skojarzeniu z sulfonylomocznikiem (np. w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego, u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy i sulfonylomocznika.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Eucreas, wildagliptyna+metforminy chlorowodorek, tabletki, 50 mg+1000 mg, 60 tabl.; Eucreas, wildagliptyna+metforminy chlorowodorek, tabletki, 50 mg+850 mg, 60 tabl. we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2 dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu i metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, w skojarzeniu z sulfonylomocznikiem (np. w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego, u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy i sulfonylomocznika.
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 157/2013 z dnia 4 listopada 2013 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 233/2013 z dnia 4 listopada 2013 r.	Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990066575; Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990066582 w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990066575 oraz Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990066582, we wskazaniu: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2: a) w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z (...); b) w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z (...); w ramach (...), pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku
Rekomendacja Prezesa AOTM nr	Victoza (liraglutide) roztwór do wstrzykiwań we wkładzie 2 x 3 ml 6	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Victoza (liraglutyd) roztwór do wstrzykiwań we wkładzie 2 x 3 ml 6 mg/ml, kod EAN 5909990718207, we wskazaniu: dorośli pacjenci z

Nr i data wydania	Leki i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>129/2013 z dnia 23 września 2013 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 201/2013 z dnia 23 września 2013 r.</p>	<p>mg/ml, kod EAN 5909990718207, we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA_{1c} ≥ 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m².</p>	<p>cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA_{1c} ≥ 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m², w ramach odrębnej grupy limitowej.</p>
<p>Rekomendacja nr 110/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r.</p>	<p>Forxiga®, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga®, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 5909990975884 w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 92/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 146/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.</p>	<p>Levemir® (insulinum detemirum); roztwór do wstrzykiwań; 100 j./ml; 5 wkt x 3 ml, we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA_{1c} ≥ 8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Levemir® (insulinum detemirum); roztwór do wstrzykiwań; 100 j./ml; 5 wkt x 3 ml; EAN 5909990005741, we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA_{1c} ≥ 8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2013 z dnia 18 marca 2013 r.</p>	<p>Lantus® (insulina glargine) we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA_{1c} ≥ 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Lantus® (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml; 5 wkładów do wstrzykiwaczy OptiPen/Click® Star po 3 ml (kod EAN 5909990895717) oraz 5 wstrzykiwaczy SoloStar® po 3 ml (kod EAN 5909990617555), we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA_{1c} ≥ 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat.</p>
<p>Stanowisko RK nr 21/2012 z dnia 12 marca 2012 r.</p>	<p>Linagliptin (Trajenta®) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów (monoterapia i terapia skojarzona)</p>	<p>Rada uznaje za niezasadne zakwalifikowanie terapii produktem leczniczym Trajenta® (linagliptin) 5 mg, tabletki powlekane, 30 tabletek powlekanych we wskazaniu: „Leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów”;</p>

Nr i data wydania	Leki i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, u pacjentów, u których kontrola glikemii uzyskana wyłącznie za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych jest niewystarczająca i dla których metformina (MET) jest nieodpowiednia z powodu nietolerancji lub przeciwwskazana z powodu niewydolności nerek, • w terapii skojarzonej z MET, kiedy stosowanie wyłącznie MET w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, • w terapii skojarzonej z sulfonylomocznikiem i MET, kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii”, jako świadczenia finansowanego ze środków publicznych.
Stanowisko RK nr 48/14/2010 i 49/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r.	Sitagliptin (Januvia® i Xelevia®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonylomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowane tych leków nie wystarczą do odpowiedniej kontroli glikemii	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego preparatu Januvia® i Xelevia® (sitagliptin) w leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonylomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowane tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, z odpłatnością 50%.
Stanowisko RK nr 47/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r.	Eucreas® (wildagliptin/metformin hydrochloride) w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Eucreas® (wildagliptin/ metformin hydrochloride) w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, z odpłatnością 50%.
Stanowisko RK nr 24/9/2010 z dnia 12 kwietnia 2010 r.	Wildagliptyna (Galvus®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku wildagliptyna (Galvus®) w leczeniu cukrzycy typu 2 jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych z 50% odpłatnością.
Stanowisko RK nr 23/8/2010 z dnia 29 marca 2010 r.	Saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.
Stanowisko RK nr 20/6/2010 z dnia 15 marca 2010r.	Liraglutidum (Victoza®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku liraglutyd (VICTOZA®), roztwór do wstrzykiwań, 6mg/ml, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.

Nr i data wydania	Leki wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko RK nr 11/4/2010 z dnia 15 lutego 2010 r.	Eksenatyd (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.
Stanowisko RK nr 32/10/2009 z dnia 11 maja 2009 r.	Eksenatyd (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych.
Stanowisko RK nr 11/03/2009 z dnia 2 lutego 2009 r.	Sitagliptyna (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych sitagliptyny (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych.
Stanowisko RK nr 71/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	Insulina glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: <ul style="list-style-type: none"> • zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych, • zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.
Stanowisko RK nr 70/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	Insulina detemir (Levemir® Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny detemir (Levemir® Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: <ul style="list-style-type: none"> • zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych, • zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.
Stanowisko RK nr 69/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	Insulina glulizynowa (Apidra®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glulizynowej (Apidra®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: <ul style="list-style-type: none"> • zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych; • zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.
Uchwała RK nr 30/09/2008 z dnia 30 czerwca 2008r.	Rosiglitazon (Avandia®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia nieumieszczanie rosiglitazonu (Avandia®) na liście leków refundowanych w leczeniu cukrzycy typu 2.

4.3 Wybór komparatorów

Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego **etap II leczenia chorych z cukrzycą typu 2 (terapia doustna skojarzona)** obejmuje dwie opcje terapeutyczne:

- opcja 2a (terapia dwulekowa) zakłada dołączenie do metforminy pochodnej sulfonylomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), lub **inhibitora SGLT-2**, lub agonisty PPAR- γ ;
- opcja 2b (terapia trójlekowa) zakłada stosowanie metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonylomocznika, inhibitory α -glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agoniści receptora GLP-1, **inhibitory SGLT-2**, agonista PPAR- γ .

Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej.⁴⁴

W przypadkach, w których modyfikacja stylu życia i insulinoterapia skojarzona ze stosowaniem metforminy nie pozwalają osiągnąć pożądanego stopnia wyrównania metabolicznego, istnieje możliwość dołączenia do terapii leku inkretynowego lub **inhibitora SGLT-2**, lub agonisty PPAR- γ .⁴⁴

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem **populację docelową stanowią dorośli chorzy w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z wyłączeniem insuliny, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% w okresie 6 miesięcy.**

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Ograniczenie to zostało wypracowane w celu zapewnienia dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści ze stosowania dapagliflozyny. Dzięki tak zdefiniowanemu wskazaniu będzie możliwe odroczenie zastosowania insuliny w momencie, kiedy stan pacjenta wymagałby już jej włączenia do terapii. Jednocześnie ograniczenie to ma służyć zachowaniu całkowitej kontroli budżetu płatnika publicznego.

Uwzględniając polskie wytyczne leczenia cukrzycy jako komparator dla dapagliflozyny w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika należy rozważyć:

- inhibitory α -glukozydazy,
- inhibitory DPP-4,
- agonistów receptora GLP-1,
- agonistów PPAR- γ ,
- insulinę.

Pomimo pozytywnych rekomendacji AOTMiT dla inhibitorów DPP-4 (wildagliptyna, sitagliptyna, saksagliptyna) oraz agonistów receptora GLP-1 (liraglutyd, eksenatyd), ze

względu na brak decyzji refundacyjnych i umieszczenia leków w wykazie leków refundowanych, tym samym istotnie ograniczony dostęp dla pacjentów, leki nie stanowią aktualnej praktyki klinicznej w Polsce - oceniana interwencja nie będzie ich zastępować. W związku z powyższym, leki z grupy inhibitorów DPP-4 oraz agonistów receptora GLP-1 nie stanowią komparatora dla dapagliflozyny.

Agoniści PPAR- γ nie są obecnie refundowane w Polsce. Ze względu na brak refundacji, istotnie ograniczony dostęp dla pacjentów oraz negatywną rekomendację dla rozyglitazonu (agonista PPAR- γ), leki z tych grup nie zostały uwzględnione jako komparatory dla dapagliflozyny.

Spośród inhibitorów α -glukozydazy jedyną substancją czynną refundowaną w Polsce jest akarboza. Sprzedaż akarbozy stanowiła jedynie ok. 3,8% w odniesieniu do liczby sprzedanych opakowań i ok. 4,3% w odniesieniu do kwoty refundacji preparatów OAD refundowanych w leczeniu cukrzycy (koszt miesięcznej terapii akarbozą dla NFZ wynosi ok. 40 PLN)⁷⁹. Małe zużycie akarbozy potwierdzają wyniki badania Witek 2012 dotyczącego Narodowego Rejestru Chorych na Cukrzycę w Polsce (program pilotażowy)⁸⁰. W badaniu akarboza była stosowana u 8,6% chorych, przy czym w leczeniu skojarzonym z SUL u 1,4% chorych, a w skojarzeniu z MET u 0,6%). Ze względu na bardzo małe zużycie akarbozy można przewidywać, że w praktyce akarboza nie będzie zastępowana przez inne leki, w tym dapagliflozynę. Dodatkowo, zgodnie z treścią Zaleceń Klinicznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2018, akarboza jest lekiem o mniejszej skuteczności niż metformina oraz pochodne sulfonilomocznika. Mając na uwadze aktualnie bardzo ograniczone stosowanie akarbozy w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 nie uwzględniono tego leku jako komparatora dla dapagliflozyny.

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego⁴⁴ insulinoterapię należy rozpocząć od insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający). Stosowanie mieszanek insulinowych stanowi kolejny etap leczenia. Podstawowy komparator dla dapagliflozyny, po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, stanowi zatem insulina bazowa.

W grupie insulin bazowych, poza insuliną NPH, wytyczne wymieniają także analogi długodziałające - insulinę detemir i glarginę. Preparaty te otrzymały pozytywne rekomendacje AOTM i są refundowane w cukrzycy w ograniczonych wskazaniach.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących dapagliflozynę z insuliną bazową w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, jednak analiza danych klinicznych dla dapagliflozyny wskazuje, że dostępne są dowody naukowe pozwalające na porównanie pośrednie skuteczności dapagliflozyny z insuliną glarginę, w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.

W oparciu o rekomendację AOTMiT dla insuliny glarginę stosowanej w cukrzycy typu 1 i 2, leczenie insuliną glarginę związane jest z większą skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu ze stosowaniem insuliny NPH.⁸¹ W związku z tym, w analizie przedstawiono wyniki dla porównania pośredniego dapagliflozyny i insuliny glarginę. Wyższość

kliniczna dapagliflozyny nad insuliną glargine będzie wskazywać na dominację również względem insuliny NPH oraz dominację względem innych długo działających analogów insuliny.

Na podstawie wstępnego przeglądu systematycznego zidentyfikowano dane kliniczne, które dają możliwość przeprowadzenia porównań dapagliflozyny z aktywnym komparatorem (patrz tabela poniżej).

Tab. 28. Dostępne badania kliniczne umożliwiające porównanie dapagliflozyny z wybranym komparatorem w analizowanych wskazaniach.

Wskazanie	Badanie	Leki, do których dodawano terapię	Komparator	Typ porównania
terapia trójlekowa po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika	Matthaei 2015 oraz LEAD-5 ³²	metformina i pochodna sulfonilomocznika	insulina glargine	porównanie pośrednie

Uwzględniając obowiązujące w Polsce zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2018 r.,⁴⁴ status finansowania ze środków publicznych poszczególnych substancji czynnych stosowanych w cukrzycy oraz dostępne dowody naukowe o najwyższej wiarygodności, **komparator dla dapagliflozyny w warunkach polskich może stanowić insulina bazowa w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika - (porównanie pośrednie).**

Wybór komparatora potwierdził ██████████, który wskazał, że we wnioskowanym wskazaniu terapią stosowaną w obecnej praktyce klinicznej, najtańszą i najskuteczniejszą jest terapia insulina bazalna+metformina+pochodna sulfonilomocznika (INS+MET+SU) – patrz Aneks 2.

Naturalnym komparatorem dla dapagliflozyny są również inne leki z grupy inhibitorów SGLT-2 (kanagliflozyna, empagliflozyna), jednak z powodu braku refundacji w Polsce aktualnie nie stanowią one technologii alternatywnej, zwłaszcza w kontekście negatywnej rekomendacji AOTMiT dla kanagliflozyny (patrz rozdz. 4.2).

4.4 Insulina bazowa

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące insulin bazowych. Dane dotyczące analizowanych interwencji opracowano na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych dla preparatów Insulatard Penfill[®], Lantus[®] i Levemir[®],^{83,84,85}

Tab. 29. Zestawienie danych do dotyczących insulin.

Nazwa międzynarodowa	insulina izofanowa	insulina glargine	insulina detemir
Nazwa handlowa	Insulatard Penfill®	Lantus®	Levemir®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i analogi do wstrzykiwań, o pośrednim czasie działania, insulina (ludzka) (A10AC01)	Leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, produkty długo działające (A10AE04)	Leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i analogi insuliny do wstrzykiwań, długodziałające (A10AE05)
Postać	roztwór do wstrzykiwań, 100 jednostek międzynarodowych/ml	roztwór do wstrzykiwań, 100 jednostek/ml	roztwór do wstrzykiwań, 100 jednostek/ml
Opakowanie handlowe	opakowania po 1, 5 i 10 wkładów po 3 ml	roztwór w fiolce o pojemności 3 ml (opakowania po 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9 i 10 fiolek) roztwór w fiolce o pojemności 5 ml (opakowania po 1, 2, 5 i 10 fiolek) roztwór w fiolce o pojemności 10 ml (opakowania po 1, 2, 5 i 10 fiolek)	wielkości opakowań: 1, 5 lub 10 wkładów po 3 ml
Data dopuszczenia do obrotu	7 października 2002 r.	9 czerwiec 2000 r.	1 czerwiec 2004 r.
Data wydania ostatniego przedłużenia pozwolenia	18 września 2007 r.	17 lutego 2015 r.	16 kwietnia 2009 r.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/02/233/005-007	EU/1/00/134/001-037	EU/1/04/278/001-016
Podmiot odpowiedzialny	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsvaerd Dania	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main Niemcy	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dania

4.4.1 Mechanizm działania

Podstawowe działanie insuliny polega na regulowaniu metabolizmu glukozy. Insulina i jej analogi zmniejszają stężenie glukozy we krwi poprzez pobudzenie obwodowego zużycia glukozy, szczególnie przez mięśnie szkieletowe i tkankę tłuszczową oraz poprzez hamowanie wytwarzania glukozy w wątrobie. Insulina hamuje lipolizę w komórkach tłuszczowych, hamuje proteolizę i nasila syntezę białek.

Insulina izofanowa jest insuliną długo działającą. Początek działania występuje w ciągu 1 ½ godziny, działanie maksymalne występuje między 4. a 12. godziną, a całkowity czas działania wynosi około 24 godzin.

Insulina glargine jest analogiem insuliny ludzkiej o słabej rozpuszczalności w obojętnym pH. Rozpuszcza się całkowicie w kwaśnym pH roztworu do (pH 4). Po wstrzyknięciu do tkanki podskórnej kwaśny roztwór jest neutralizowany, powstaje mikroprecypitat, z którego uwalniane w sposób ciągły małe ilości insuliny glargine umożliwiają utrzymanie na stałym poziomie przewidywalnego stężenia leku z przedłużonym czasem działania.

Insulina detemir jest rozpuszczalnym, długo działającym analogiem insuliny o wydłużonym czasie działania, stosowanym jako insulina bazowa.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę insulin stosowanych w celu uzyskania insulinemii podstawowej - międzyposiłkowej.⁸⁶

Tab. 30. Charakterystyka insulin stosowanych w celu uzyskania insulinemii podstawowej - międzyposiłkowej.⁸⁶

Preparat	Początek działania	Szczyt działania	Całkowity czas działania
NPH	0,8-1 godz.	4-10 godz.	14-17 godz.
detemir	1,5 godz.	6-8 godz.	24 godz.
glargine	1,2-1,8 godz.	-	24 godz.

4.4.2 Zarejestrowane wskazania

W tabeli poniżej zestawiono wskazania dla insulin.

Tab. 31. Zestawienie wskazań dla insulin.

Insulina izofanowa	Insulina glargine	Insulina detemir
Leczenie cukrzycy.	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci od 2 lat i starszych.	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci od 2 lat i powyżej.

4.4.3 Dawkowanie i sposób podania

4.4.3.1 Insulina izofanowa

Dawkowanie insuliny izofanowej jest indywidualne i określane według zapotrzebowania pacjenta. Lekarz określa, czy potrzebne jest jedno czy kilka wstrzyknień w ciągu dnia. Insulina izofanowa może być stosowana w monoterapii lub równocześnie z insulinami szybko działającymi. W intensywnej insulinoterapii zawiesina może być stosowana jako podstawowa insulina - wieczorne i (lub) poranne wstrzyknięcie - z insulinami szybko działającymi podawanymi z posiłkami. W celu optymalnej kontroli glikemii należy monitorować stężenie glukozy we krwi.

Indywidualne zapotrzebowanie na insulinę wynosi zwykle od 0,3 do 1,0 j.m./kg mc./dobę. Dobbowe zapotrzebowanie na insulinę może być większe u pacjentów z opornością na insulinę (np. w okresie dojrzewania lub spowodowanej otyłością) i mniejsze u pacjentów ze szczątkową, endogenną produkcją insuliny.

U pacjentów z cukrzycą, prawidłowa kontrola stężenia glukozy we krwi spowalnia wystąpienie późnych powikłań cukrzycy. Zaleca się zatem dokładne monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w przypadku współistniejących chorób.

Podczas zmiany z produktów insulinowych o pośrednim lub długim czasie działania, może być konieczne dostosowanie dawki i czasu podania insuliny izofanowej.

Insulina izofanowa jest podawana we wstrzyknięciu podskórnym w udo, w tkankę podskórną brzucha, okolicę pośladka lub okolicę ramienia. Nigdy nie podawać zawiesin insuliny dożylnie.

4.4.3.2 Insulina glargine

Insulina glargine przeznaczona jest do stosowania raz na dobę, o dowolnej, ale zawsze o tej samej porze. Dawkowanie (dawkę oraz porę stosowania) należy ustalić indywidualnie. U pacjentów z cukrzycą typu 2 lek można stosować również w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Insulina glargine jest podawana podskórnie.

4.4.3.3 Insulina detemir

Siła działania analogów insuliny, w tym insuliny detemir wyrażana jest w jednostkach (j.), natomiast siła działania ludzkich insuliny wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.). 1 jednostka (j.) insuliny detemir odpowiada 1 jednostce międzynarodowej (j.m.) ludzkiej insuliny. Insulina detemir może być stosowana samodzielnie jako insulina bazowa (basal) lub w skojarzeniu z insuliną szybko działającą (bolus). Może także być stosowana w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi albo może być dodana do leczenia liraglutylem.

W skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi i po dodaniu do leczenia liraglutydem, zalecane jest stosowanie raz na dobę w dawce początkowej 10 j. lub 0,1-0,2 j./kg. Dawka insuliny detemir powinna być dostosowywana indywidualnie do potrzeb pacjenta.

Jeżeli insulina detemir stosowana jest jako insulina bazowa w schemacie basal-bolus, powinna być podawana raz lub dwa razy na dobę w zależności od zapotrzebowania pacjenta. Dawkę insuliny detemir należy dostosowywać indywidualnie.

Dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w czasie równocześnie występujących chorób.

Insulina detemir jest podawana tylko podskórnie. Insuliny detemir nie wolno podawać dożylnie, gdyż może spowodować ciężką hipoglikemię. Należy także unikać podania domięśniowego. Insulina detemir nie może być stosowana w pompach insulinowych.

Insulinę detemir podaje się we wstrzyknięciu podskórnym w okolicę brzucha, udo, ramię, okolicę mięśnia naramiennego lub okolicę pośladkową. Miejsca wstrzyknięć, należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii. Tak, jak w przypadku wszystkich insulinowych produktów leczniczych, długość działania będzie się różnić w zależności od dawki, miejsca wstrzyknięcia, przepływu krwi, temperatury i poziomu aktywności fizycznej. Wstrzyknięcie może być wykonane o dowolnej porze dnia, ale każdego dnia o tej samej porze. Pacjentom wymagającym dwóch dawek w celu osiągnięcia optymalnej kontroli stężenia glukozy we krwi na dobę, wieczorną dawkę można podawać wieczorem lub przed snem.

4.4.4 Przedawkowanie

Przedawkowanie insuliny może prowadzić do ciężkiej hipoglikemii, niekiedy długotrwałej i zagrażającej życiu. Nie można dokładnie określić dawki insuliny prowadzącej do hipoglikemii. Hipoglikemia może rozwijać się stopniowo, jeśli podano zbyt dużą dawkę w stosunku do zapotrzebowania pacjenta.

Łagodne objawy hipoglikemii można leczyć podając doustnie węglowodany. Może zająć konieczność zmiany dawki, schematu przyjmowania posiłków lub aktywności fizycznej.

W ciężkiej hipoglikemii ze śpiączką, drgawkami lub zaburzeniami neurologicznymi należy podać domięśniowo lub podskórnie glukagon lub dożylnie stężony roztwór glukozy. Pacjent powinien być obserwowany i otrzymać posiłek zawierający węglowodany, ponieważ hipoglikemia może nawrócić, mimo widocznej poprawy klinicznej.

4.4.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4.6 Działania niepożądane

4.4.6.1 Insulina izofanowa

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Hipoglikemia jest najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia. Częstość występowania hipoglikemii zmienia się w zależności od grupy pacjentów, wielkości dawki i kontroli glikemii.

Na początku leczenia insuliną mogą wystąpić zaburzenia refrakcji, obrzęk i miejscowa reakcja uczuleniowa (ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i świąd w miejscu wstrzyknięcia). Reakcje te są zwykle przemijające. Szybka poprawa kontroli glikemii może być związana ze stanem określanym jako ostra neuropatia bólowa, która zwykle przemija. Intensyfikacja leczenia insuliną z szybką poprawą kontroli glikemii może być związana z nasileniem się objawów retinopatii cukrzycowej, podczas gdy powolna poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko postępu retinopatii cukrzycowej.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane pochodzą z danych otrzymanych w badaniach klinicznych i są sklasyfikowane zgodnie z częstością MedDRA (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*) i klasyfikacją układowo-narządową. Kategorie częstości są zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Tab. 32. Ze stawienie działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego – insulina izofanowa.

System klasyfikacji narządowej	Częstość – działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często – pokrzywka, wysypka Bardzo rzadko – reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często – hipoglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko – neuropatia obwodowa (bolesna neuropatia)
Zaburzenia oka	Niezbyt często – zaburzenia refrakcji Niezbyt często – retinopatia cukrzycowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często – lipodystrofia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często – reakcje w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk

4.4.6.2 Insulina glargine

Wymienione poniżej działania niepożądane opisane w badaniach klinicznych zostały podane według klasyfikacji układów narządowych i według częstości występowania (bardzo często: $\geq 1/10$; często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$; bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$).

Hipoglikemia jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym w leczeniu insuliną, może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania.

Tab. 33. Ze stawienie działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego – insulina glargine.

System klasyfikacji narządowej MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
zaburzenia układu immunologicznego				reakcje alergiczne	
zaburzenia metabolizmu	hipoglikemia				
zaburzenia układu nerwowego					zaburzenia smaku
zaburzenia wzroku				zaburzenia widzenia,	

System klasyfikacji narządowej MedDRA	Bardzo często	Często	Nie zbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
				retinopatia	
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		lipohypertrofia	lipoatrofia		
zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego oraz tkanki łącznej					bóle mięśniowe
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		odczyny w miejscu wstrzyknięcia		obrzęki	

4.4.6.3 Insulina detemir

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów stosujących insulinę detemir spowodowane są głównie działaniem farmakologicznym insuliny. Szacuje się, że całkowity odsetek leczonych pacjentów, u których można spodziewać się działań niepożądanych wynosi 12%.

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia jest hipoglikemia.

Z badań klinicznych wynika, że ciężka hipoglikemia, zdefiniowana jako stan wymagający interwencji osób trzecich, zdarza się w przybliżeniu u 6% pacjentów leczonych insuliną detemir.

W trakcie leczenia insuliną detemir obserwuje się zwiększenie częstości występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu z ludzką insuliną. Do reakcji tych zalicza się ból, zaczerwienienie, pokrzywkę, stan zapalny, zasinienie, obrzęk oraz świąd w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia najczęściej są łagodne i przemijające, tj. ustępują podczas dalszego leczenia, w ciągu kilku dni lub tygodni.

Na początku leczenia insuliną mogą wystąpić zaburzenia refrakcji i obrzęk, reakcje te są zwykle przemijające. Szybka poprawa kontroli glikemii może być związana ze stanem określanym jako ostra neuropatia bólowa, która zwykle przemija. Intensyfikacja leczenia insuliną z szybką poprawą kontroli glikemii może być związana z nasileniem się objawów retinopatii cukrzycowej, podczas gdy długotrwała poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko postępu retinopatii cukrzycowej.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane pochodzą z danych otrzymanych z badań klinicznych i są sklasyfikowane zgodnie z częstością według MedDRA i klasyfikacją układowo-narządową. Kategorie częstości są zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Tab. 34. Zestawienie działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego – insulina detemir.

System klasyfikacji narządowej	Częstość – działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często – reakcje uczuleniowe, reakcje potencjalnie uczuleniowe, pokrzywka, wysypka, wykwity skórne Bardzo rzadko – reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często – hipoglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko – neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	Niezbyt często – zaburzenia refrakcji Niezbyt często – retinopatia cukrzycowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często – lipodystrofia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często – reakcje w miejscu wstrzyknięcia Niezbyt często – obrzęk

5 Efekty zdrowotne (0)

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu lub są istotne z perspektywy chorego. Przyjęto m.in. następujące punkty końcowe:

- zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}),
- zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG),
- zmiana poziomu glukozy po posiłku (PPG),
- zmiana masy ciała,
- zmiana całkowitej dobowej dawki insuliny (TDDI).

Według wytycznych PTD z 2018 r.⁴⁴ podstawowym celem leczenia cukrzycy jest uzyskanie stężeń glukozy z blizonych do wartości prawidłowych. Niezbędnym elementem monitorowania leczenia cukrzycy jest regularne oznaczanie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}). Odsetek HbA_{1c} odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi, w okresie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie. W przypadku braku osiągnięcia kontroli stężenia glukozy we krwi na docelowym poziomie intensyfikuje się leczenie. Cel leczenia cukrzycy stanowi także uzyskanie wartości docelowych w zakresie: ciśnienia tętniczego, lipidogramu oraz masy ciała.

Szczegółowa analiza badania UKPDS^{B7} wykazała, że istnieje liniowa zależność między śmiertelnością ogólną i spowodowaną cukrzycą oraz naczyniowymi powikłaniami cukrzycy a wartościami hemoglobiny glikowanej, glikemii i wielkością ciśnienia tętniczego.^{B8} U chorych z cukrzycą typu 2 ryzyko powikłań cukrzycowych jest silnie związane z hiperglikemią. Każde zmniejszenie HbA_{1c} może zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań, przy czym najniższe ryzyko obserwuje się u chorych z HbA_{1c} <6,0%. W ramach analizy *post hoc* badania UKPDS wykazano, że redukcja poziomu HbA_{1c} o 1 punkt procentowy przekłada się na redukcję: śmiertelności ogólnej o 14%, śmiertelności związanej z cukrzycą o 21%, powikłań mikronaczyniowych o 37%, amputacji (lub zgonów spowodowanych miażdżycą naczyń obwodowych) o 43%, udaru o 12%, niewydolności krążenia o 16%.^{B7}

Podstawowym celem nefarmakologicznego leczenia cukrzycy typu 2 jest dążenie do normalizacji masy ciała, jednak najczęściej stosowane leki przeciwcukrzycowe, np. pochodne sulfonilomocznika lub insulina, sprzyjają wzrostowi masy ciała, tym samym utrudniając uzyskanie optymalnej kontroli glikemii.^{B9} Metaboliczne powikłania otyłości, stanowią istotne ryzyko rozwoju miażdżycy, w tym choroby wieńcowej i zawału serca.⁹⁰ Z tego względu przy wyborze terapii należy uwzględnić także wpływ leczenia na masę ciała.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o raportowane w badaniach pierwotnych punkty końcowe, w tym m.in.:

- zdarzenia niepożądane, w tym epizody hipoglikemii,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane będące przedmiotem szczególnego zainteresowania,
- inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem.

6 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Dapagliflozyna (Forxiga[®], [REDACTED]) nie jest aktualnie refundowana w Polsce.

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Forxiga[®] ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych we wskazaniu refundacyjnym:

- 1) w skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c \geq 8%.

w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych chorych w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2 dla dostępnej prezentacji doustnej leku, tj. tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.

Zgodnie z art. 15. p. 2 ustawy refundacyjnej: „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne, zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
- 2) podobnej skuteczności.⁹¹

Dapagliflozyna nie spełnia powyższych kryteriów, ze względu na brak istniejącej grupy limitowej, w której byłyby substancje czynne o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie, ale zbliżonym mechanizmie działania (brak finansowania ze środków publicznych innych leków z grupy inhibitorów SGLT-2). Tym samym, dapagliflozyna kwalifikuje się do osobnej grupy limitowej.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, [REDACTED]

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu

epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;

2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:

- wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
- zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
- wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;

3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;

4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.⁹¹

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 12 września 2017 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2018 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2018 roku ustalono na 2 100 PLN.⁹² Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 11 września 2018 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2019 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2019 roku ustalono na 2 250 PLN.⁹³

[REDACTED]

[†] Zdefiniowana dawka dobową (DDD) dla dapagliflozyny wg Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization, WHO*) wynosi 10 mg.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7 Problem decyzyjny wg PICO

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analiz, którym jest ocena skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa i konsekwencji ekonomicznych stosowania dapagliflozyny (Forxiga[®], ██████████) w leczeniu cukrzycy typu 2.

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi AOTMiT^B oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań. Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce przedstawiono w rozdziale 4. Wybrany komparator dla dapagliflozyny stanowi insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika - w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika (porównanie pośrednie).

Wybór komparatora potwierdził ██████████, który wskazał, że we wnioskowanym wskazaniu terapię stosowaną w obecnej praktyce klinicznej, najtańszą i najskuteczniejszą jest terapia insulina bazalna+metformina+pochodna sulfonylomocznika (INS+MET+SU).

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Ograniczenie to zostało wypracowane w celu zapewnienia dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści ze stosowania dapagliflozyny. Dzięki tak zdefiniowanemu wskazaniu będzie możliwe odroczenie zastosowania insuliny w momencie, kiedy stan pacjenta wymagałby już jej włączenia do terapii. Jednocześnie ograniczenie to ma służyć zachowaniu całkowitej kontroli budżetu płatnika publicznego.

Ocena dapagliflozyny przez AOTMiT w leczeniu cukrzycy typu 2 była już dokonywana wcześniej,^{95,96} w tym zlecenie 240/2014 dotyczyło stosowania dapagliflozyny w cukrzycy *typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat*

- 1) *w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI ≥ 30 kg/m² - tj. we wskazani zbliżonym do rozpatrywanego w niniejszej analizie (w badaniach klinicznych włączonych do niniejszej *Analizy klinicznej* średnie BMI wyniosło > 30 kg/m²) i dotyczy porównania DAPA+MET+SU z INS+MET+SU.*
- 2) *w skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI ≥ 30 kg/m² - które nie jest przedmiotem tego wniosku refundacyjnego i nie jest rozpatrywane w niniejszej analizie*

Nowy wniosek refundacyjny dla dapagliflozyny:

- dotyczy tylko wskazania, które nie będzie generować dodatkowych wydatków płatnika publicznego, gdyż dapagliflozyna ma tu zastępować podanie insuliny w momencie intensyfikacji leczenia po niepowodzeniu terapii metformina+pochodne sulfonilomocznika,
- zawiera wyniki opublikowanego w postaci pełnotekstowej badania Matthaiei 2015 oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika,
- zawiera wnioski z opublikowanego w listopadzie 2018 roku badania randomizowanego DECLARE TIMI-58^{97, 98, 99, 100} oraz badań obserwacyjnych (CVD-REAL¹ oraz Nystrom 2017²) odnoszących się do skuteczności dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 w twardych punktach końcowych, co w kontekście podobnych wniosków z badań dla innych leków z grupy inhibitorów SGLT2 może to świadczyć o potencjalnym efekcie klasy. W metaanalizie opublikowanej w Lancet w listopadzie 2018 r. na podstawie 3 randomizowanych badań dla leków z grupy inhibitorów SGLT2 oceniających twarde punkt końcowe (w tym na podstawie DECLARE TIMI-58) wykazano szczególną korzyść w redukcji liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz efekt renoprotekcyjny, przy umiarowych korzyściach związanych z redukcją poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.³

Należy również zwrócić uwagę na fakt, że FDA dokonało ponownej oceny dapagliflozyny, w tym uzyskało potwierdzenie co do bezpieczeństwa leku i w dniu **8 stycznia 2014 r. zatwierdziło dapagliflozynę do stosowania u chorych z cukrzycą typu 2.**

Ponowną ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie odpowiednio 19 i 21 badań klinicznych, w których okres obserwacji obejmował 30 miesięcy. W procesie oceny przez FDA nowych dowodów naukowych wykluczono możliwość wpływu terapii dapagliflozyną na zwiększenie ryzyka występowania raka piersi. W analizie wykazano również, że stosowanie dapagliflozyny nie zwiększa ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Uznano za mało prawdopodobny wpływ dapagliflozyny na częstość występowania raka pęcherza moczowego, jednocześnie zalecając dalsze monitorowanie nowych przypadków w badaniach IV fazy w celu wykluczenia związku pomiędzy stosowaniem dapagliflozyny a częstością występowania raka pęcherza moczowego. Analiza wyników rutynowego monitorowania aktywności enzymów wątrobowych oraz analiza przyczyn w przypadkach znacznego uszkodzenia wątroby i zaburzeń czynności wątroby potwierdziła, że dapagliflozyna nie ma działania hepatotoksycznego (potencjalnie poważny przypadek polekowego uszkodzenia wątroby ostatecznie uznano za autoimmunologiczne zapalenie wątroby).¹⁰¹

W procesie postępowania rejestracyjnego zarówno FDA jak i EMA szczególną uwagę zwróciły na częstość i stopień nasilenia infekcji układu moczowo-płciowego. Obie agencje uznały, że w populacji badanej, powyższe zdarzenia najczęściej nie były istotne klinicznie i były łatwe do opanowania, a odpowiednim postępowaniem zmniejszającym ich częstość jest zamieszczenie stosownych informacji na ulotce dla chorego i monitorowanie.^{101, 102}

Pozytywne rekomendacje dla leku zawarte są w najnowszych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia cukrzycy typu 2 (m.in. PTD 2018, NICE 2016 – patrz rozdz. 2.13) i w rekomendacjach agencji oceny technologii medycznych (m.in. NICE, SMC, HAS – patrz rozdz. 2.14). Dostępność większej liczby dowodów klinicznych, w tym brak nowych sygnałów bezpieczeństwa spowodował, że **produkt Forxiga obecnie refundowany jest w 24 krajach Unii Europejskiej (m.in. w krajach takich jak Republika Czeska, Węgry, Łotwa, Litwa, Słowacja, Słowenia, Rumunia) oraz Islandii, Norwegii i Szwajcarii.**

Stosowanie dapagliflozyny w trójlekowej terapii doustnej w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych chorych z określonym poziomem HbA_{1c} ≥ 8% przyniesie choremu korzyści w postaci prawidłowej kontroli glikemii oraz zmniejszenia ryzyka powikłań związanych z cukrzycą, co może wpłynąć na zmniejszenie długości i częstości hospitalizacji oraz poprawę jakości życia poprzez odroczenie insulinoterapii lub odsunięcie w czasie jej intensyfikacji, a także zmniejszenie częstości występowania zdarzeń makro- i mikronaczyniowych. Co więcej, należy podkreślić wygodną i niebudzącą obaw drogę podania leku, tj. drogę doustną (dapagliflozyna ma postać tabletek powlekanych). W przypadku perspektywy płatnika należy zaznaczyć, że zmniejszenie ryzyka powikłań wpłynie na zmniejszenie kosztów leczenia (takich jak koszty opieki nad chorym w postaci kosztów hospitalizacji i wizyt specjalistycznych oraz koszty monitorowania poziomu glukozy we krwi), w tym kosztów odległych i pośrednich (m.in. związanych ze zwolnieniami lekarskimi, rentami, przedwczesnymi emeryturami, opieką sprawowaną nad chorymi przez bliskich oraz utratą produktywności z powodu przedwczesnego zgonu lub niezdolności do pracy).

Kontekst kliniczny analizy wg schematu PICO został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tab. 37. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli chorzy w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z wyłączeniem insuliny, z określonym poziomem HbA _{1c} ≥ 8% w okresie 6 miesięcy
interwencja (I)	dapagliflozyna (Forxiga®, ██████████), jako: składnik trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika – po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika

Kryterium	Charakterystyka
komparator (C)	insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika - w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika
efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności, m.in.: <ul style="list-style-type: none">• zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c})• zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG)• zmiana poziomu glukozy po posiłku (PPG)• zmiana masy ciała• zmiana całkowitej dobowej dawki insuliny (TDDI) ocena bezpieczeństwa, m.in.: <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane, w tym epizody hipoglikemii• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia• ciężkie zdarzenia niepożądane• zdarzenia niepożądane będące przedmiotem szczególnego zainteresowania• inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem

Aneks 1

Tab. 38 Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w cukrzycy¹⁰³.

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
14.1. Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich									
Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum	Insuman Comb 25, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909990915613	85,68	89,96	102,71	97,66	ryczałt	9,05
Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum	Mixtard 30 Penfill, zawieszina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909990238323	89,68	94,16	106,92	97,66	ryczałt	13,26
Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum	Mixtard 40 Penfill, zawieszina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909990347124	90,94	95,49	108,24	97,66	ryczałt	14,58
Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum	Mixtard 50 Penfill, zawieszina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909990348121	90,94	95,49	108,24	97,66	ryczałt	14,58
Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum	Polhumin Mix - 2, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909991022921	80,46	84,48	97,23	97,23	ryczałt	4,00
Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum	Polhumin Mix - 3, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909991023027	80,46	84,48	97,23	97,23	ryczałt	4,00
Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum	Polhumin Mix - 4, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909991023126	80,46	84,48	97,23	97,23	ryczałt	4,00

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum	Polhumix Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909991023324	80,46	84,48	97,23	97,23	ryczałt	4,00
Insulini injectio neutralis	Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909990237920	84,55	88,78	101,53	97,66	ryczałt	7,87
Insulini injectio neutralis	Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909990914715	85,68	89,96	102,71	97,66	ryczałt	9,05
Insulinum aspartum	NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	5909990879915	117,77	123,66	136,41	97,66	ryczałt	42,75
Insulinum aspartum	NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	5909990614981	117,77	123,66	136,41	97,66	ryczałt	42,75
Insulinum aspartum	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	5909990451814	117,77	123,66	136,41	97,66	ryczałt	42,75
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fioł.po 10 ml	5909990008483	72,10	75,71	85,87	65,11	ryczałt	23,96
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł.po 3 ml OPTIPEN	5909990008575	108,15	113,56	126,31	97,66	ryczałt	32,65
Insulinum glulisinum	Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrz.po 3 ml	5909990617197	108,15	113,56	126,31	97,66	ryczałt	32,65

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiołko 10 ml	5909990853014	53,92	56,62	66,78	65,11	ryczałt	4,87
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. po 3 ml	5909990853113	80,87	84,91	97,66	97,66	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Gensulin M40 (40/60), zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. po 3 ml	5909990853311	80,87	84,91	97,66	97,66	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Gensulin M50 (50/50), zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. po 3 ml	5909990853519	80,87	84,91	97,66	97,66	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Gensulin N, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiołko 10 ml	5909990852314	53,92	56,62	66,78	65,11	ryczałt	4,87
Insulinum humanum	Gensulin N, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. po 3 ml	5909990852413	80,87	84,91	97,66	97,66	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Gensulin R, rozwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiołko 10 ml	5909990852017	53,92	56,62	66,78	65,11	ryczałt	4,87
Insulinum humanum	Gensulin R, rozwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. po 3 ml	5909990852116	80,87	84,91	97,66	97,66	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Humulin M3 (30/70), zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. po 3 ml	5909990246014	82,78	86,92	99,67	97,66	ryczałt	6,01

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Insulinum humanum	Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909990246717	82,78	86,92	99,67	97,66	ryczałt	6,01
Insulinum humanum	Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909990247011	82,78	86,92	99,67	97,66	ryczałt	6,01
Insulinum humanum	Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	5909990672448	80,46	84,48	97,23	97,23	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Insuman Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	5909990672585	80,46	84,48	97,23	97,23	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Insuman Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	5909990672363	80,46	84,48	97,23	97,23	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Polhumlin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909991022525	80,46	84,48	97,23	97,23	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Polhumlin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909991022822	80,46	84,48	97,23	97,23	ryczałt	4,00
Insulinum isophanum	Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909990348923	85,88	90,17	102,92	97,66	ryczałt	9,26

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Insulinum isophanum	Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909990915019	85,68	89,96	102,71	97,66	ryczałt	9,05
Insulinum lisprum	Insulin Lispro Sanofi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j./ml	10 szt.	5909991333553	173,03	181,68	198,43	195,32	ryczałt	11,11
Insulinum lisprum	Liprolog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	5909990005536	173,02	181,67	198,42	195,32	ryczałt	11,10
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909990455010	115,35	121,12	133,87	97,66	ryczałt	40,21
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909990455614	115,35	121,12	133,87	97,66	ryczałt	40,21
Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909990692422	115,35	121,12	133,87	97,66	ryczałt	40,21
14.3. Hormony trzustki - długo działające analogi insuliny									
Insulinum detemirum	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml (Penfil)	5909990005741	201,48	211,55	228,26	178,86	30%	103,06
Insulinum glargine	Abasglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	5909991201982	320,76	336,80	357,72	357,72	30%	107,32

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Insulinum glargine	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar)	5909990895717	172,80	181,44	198,15	178,86	30%	72,95
Insulinum glargine	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	5909990617555	172,80	181,44	198,15	178,86	30%	72,95
Insulinum glargine	Toujeo, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j/ml	10 wstrzykiwaczy SoloStar po 1,5 ml	5909991231538	481,14	505,20	530,33	530,33	30%	159,10
15.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina									
Metformini hydrochloridum	Etform, tabletki powlekane, 1000 mg	120 tabl.	5909991352417	21,49	22,56	28,60	28,60	ryczałt	6,40
Metformini hydrochloridum	Etform, tabletki powlekane, 1000 mg	60 tabl.	5909991352400	10,75	11,29	15,15	14,81	ryczałt	3,54
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	30 tabl.	5909991271756	12,61	13,24	15,51	7,41	ryczałt	11,30
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 tabl.	5909991271763	25,23	26,49	30,35	14,81	ryczałt	18,74
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 tabl.	5909991271695	6,31	6,63	7,81	3,70	ryczałt	7,31
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 tabl.	5909991271701	12,61	13,24	15,51	7,41	ryczałt	11,30

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 tabl.	5909991271732	9,46	9,93	11,70	5,55	ryczałt	9,35
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 tabl.	5909991271749	18,92	19,87	23,02	11,11	ryczałt	15,11
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (3 blistera po 10 szt.)	5909990765423	5,50	5,78	8,05	7,41	ryczałt	3,84
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	60 szt. (6 blistera po 10 szt.)	5909990765430	11,23	11,79	15,65	14,81	ryczałt	4,04
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	30 szt. (3 blistera po 10 szt.)	5909990765379	2,86	3,00	4,18	3,70	ryczałt	3,68
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blistera po 10 szt.)	5909990765386	5,62	5,90	8,17	7,41	ryczałt	3,96
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 850 mg	30 szt. (3 blistera po 10 szt.)	5909990765393	4,47	4,69	6,69	6,29	ryczałt	3,60
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 850 mg	60 szt. (6 blistera po 10 szt.)	5909990765409	9,55	10,03	13,53	12,59	ryczałt	4,14
Metforminum	Etform 500, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blistera po 10 szt.)	5909990698141	5,62	5,90	8,17	7,41	ryczałt	3,96

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metforminum	Etform 500, tabl. powł., 500 mg	90 szt. (9 blister po 10 szt.)	5909990698172	8,42	8,84	12,00	11,11	ryczałt	4,09
Metforminum	Etform 850, tabl. powł., 850 mg	60 szt. (6 blister po 10 szt.)	5909990698257	7,99	8,39	11,89	11,89	ryczałt	3,20
Metforminum	Etform 850, tabl. powł., 850 mg	90 szt. (9 blister po 10 szt.)	5909990698271	11,99	12,59	17,10	17,10	ryczałt	4,08
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990078974	5,66	5,94	8,21	7,41	ryczałt	4,00
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990078974	5,66	5,94	8,21	7,41	30%	3,02
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	60 szt. (6 blister po 10 szt.)	5909990078981	11,87	12,46	16,32	14,81	ryczałt	4,71
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	60 szt. (6 blister po 10 szt.)	5909990078981	11,87	12,46	16,32	14,81	30%	5,95
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	90 szt. (9 blister po 10 szt.)	5909990078998	17,14	18,00	23,04	22,22	ryczałt	5,62
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	90 szt. (9 blister po 10 szt.)	5909990078998	17,14	18,00	23,04	22,22	30%	7,49

Substancja czynna	Nazwa postaci dawki	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990078943	3,22	3,38	4,56	3,70	ryczałt	4,06
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990078943	3,22	3,38	4,56	3,70	30%	1,97
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blister po 10 szt.)	5909990078950	6,42	6,74	9,01	7,41	ryczałt	4,80
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blister po 10 szt.)	5909990078950	6,42	6,74	9,01	7,41	30%	3,82
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	90 szt. (9 blister po 10 szt.)	5909990078967	8,56	8,99	12,14	11,11	ryczałt	4,23
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	90 szt. (9 blister po 10 szt.)	5909990078967	8,56	8,99	12,14	11,11	30%	4,36
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990079001	4,75	4,99	6,99	6,29	ryczałt	3,90
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	60 szt. (6 blister po 10 szt.)	5909990079025	9,50	9,98	13,48	12,59	ryczałt	4,09
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	90 szt. (9 blister po 10 szt.)	5909990079032	14,58	15,31	19,82	18,88	ryczałt	5,02

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metforminum	Glicophage, tabl. powł. 850 mg	60 szt.	5909990789306	9,55	10,03	13,53	12,59	ryczałt	4,14
Metforminum	Glicophage 1000 mg, tabl. powł. 1000 mg	30 szt. (2 blistero 15 szt.)	5909990717248	5,71	6,00	8,27	7,41	ryczałt	4,06
Metforminum	Glicophage 500 mg, tabl. powł. 500 mg	30 szt.	5909990789276	3,99	4,19	5,37	3,70	ryczałt	4,87
Metforminum	Glicophage 850 mg, tabl. powł. 850 mg	30 szt.	5909990789290	5,72	6,01	8,00	6,29	ryczałt	4,91
Metforminum	Glicophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	5909990864461	31,53	33,11	36,97	14,81	ryczałt	25,36
Metforminum	Glicophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt. (2 blistero 15 szt.)	5909990624751	7,87	8,26	9,44	3,70	ryczałt	8,94
Metforminum	Glicophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt. (4 blistero 15 szt.)	5909990624768	15,76	16,55	18,82	7,41	ryczałt	14,61
Metforminum	Glicophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 szt. (2 blistero 15 szt.)	5909990213429	11,77	12,36	14,13	5,55	ryczałt	11,78
Metforminum	Glicophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 szt. (4 blistero 15 szt.)	5909990213436	23,64	24,82	27,97	11,11	ryczałt	20,06

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metforminum	Metfogamma 1000, tabl. powł. 1000 mg	30 szt. (2 blistko 15 szt.)	5909990654598	5,40	5,67	7,94	7,41	ryczałt	3,73
Metforminum	Metfogamma 850, tabl. powł. 850 mg	30 szt. (3 blistko 10 szt.)	5909991032913	4,00	4,20	6,20	6,20	ryczałt	3,20
Metforminum	Metformax 1000, tabl. powł. 1000 mg	120 szt.	5909991252069	22,14	23,25	29,29	29,29	ryczałt	6,40
Metforminum	Metformax 1000, tabl. powł. 1000 mg	30 szt.	5909990053056	5,72	6,01	8,27	7,41	ryczałt	4,06
Metforminum	Metformax 1000, tabl. powł. 1000 mg	60 szt.	5909990933181	11,38	11,95	15,80	14,81	ryczałt	4,19
Metforminum	Metformax 1000, tabl. powł. 1000 mg	90 tabl.	5909990933198	16,84	17,68	22,72	22,22	ryczałt	5,30
Metforminum	Metformax 500, tabl. 500 mg	30 szt.	5909990126316	3,40	3,57	4,75	3,70	ryczałt	4,25
Metforminum	Metformax 500, tabl. 500 mg	30 szt.	5909990126316	3,40	3,57	4,75	3,70	30%	2,16
Metforminum	Metformax 500, tabl. 500 mg	60 szt.	5909990935253	5,69	5,97	8,24	7,41	ryczałt	4,03

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metforminum	Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	5909990935253	5,69	5,97	8,24	7,41	30%	3,05
Metforminum	Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	5909990450718	5,29	5,55	7,55	6,29	ryczałt	4,46
Metforminum	Metformax 850, tabl., 850 mg	60 szt.	5909990935260	9,69	10,17	13,67	12,59	ryczałt	4,28
Metforminum	Metformax 850, tabl., 850 mg	90 szt.	5909990935277	14,31	15,03	19,54	18,88	ryczałt	4,74
Metforminum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	5909990652112	7,88	8,27	9,45	3,70	ryczałt	8,95
Metforminum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	5909990933167	15,61	16,39	18,66	7,41	ryczałt	14,45
Metforminum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	5909990933174	23,38	24,55	27,70	11,11	ryczałt	19,79
Metforminum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	5909990705894	4,05	4,25	6,53	6,53	ryczałt	3,20
Metforminum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	5909990705474	2,05	2,15	3,33	3,33	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metforminum	Metformin Bluefish, tabl. powł. 850 mg	30 szt.	5909990705726	3,02	3,17	5,18	5,18	ryczałt	3,20
Metforminum	Metformin Galena, tabl. 500 mg	30 szt. (3 blistero 10 szt.)	5909990462018	2,81	2,95	4,13	3,70	ryczałt	3,63
Metforminum	Metformin Galena, tabl. 850 mg	30 szt. (2 blistero 15 szt.)	5909990928019	4,75	4,99	6,99	6,29	ryczałt	3,90
Metforminum	Metifor, tabl. 500 mg	30 szt. (3 blistero 10 szt.)	5909990495115	2,81	2,95	4,13	3,70	ryczałt	3,63
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powł. 1000 mg	120 szt. (8 blistero 15 szt.)	5909990221028	22,46	23,58	29,62	29,62	ryczałt	6,40
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powł. 1000 mg	30 szt. (2 blistero 15 szt.)	5909990220984	5,62	5,90	8,17	7,41	ryczałt	3,96
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powł. 1000 mg	60 szt. (4 blistero 15 szt.)	5909990220991	11,23	11,79	15,65	14,81	ryczałt	4,04
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powł. 1000 mg	90 szt. (6 blistero 15 szt.)	5909990221004	16,85	17,69	22,73	22,22	ryczałt	5,31
Metforminum	Siofor 500, tabl. powł. 500 mg	120 szt. (12 blistero 10 szt.)	5909990457236	11,23	11,79	15,65	14,81	ryczałt	4,04

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metforminum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	30 szt. (2 blister po 15 szt.)	5909990457212	3,24	3,40	4,58	3,70	ryczałt	4,08
Metforminum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blister po 10 szt.)	5909990457229	5,62	5,90	8,17	7,41	ryczałt	3,96
Metforminum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	90 tabl.	4013054024331	8,42	8,84	12,00	11,11	ryczałt	4,09
Metforminum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	120 szt. (8 blister po 15 szt.)	5909990457335	19,09	20,04	25,55	25,18	ryczałt	5,81
Metforminum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	30 szt. (2 blister po 15 szt.)	5909990457311	4,77	5,01	7,01	6,29	ryczałt	3,92
Metforminum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	60 tabl.	5909990457328	9,45	9,92	13,43	12,59	ryczałt	4,04
Metforminum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	4013054024348	14,32	15,04	19,55	18,88	ryczałt	4,75
16.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika									
Gliclazidum	Glicazon, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	5909991267155	9,72	10,21	12,58	8,23	ryczałt	7,55
Gliclazidum	Glicazon, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	5909991267162	9,72	10,21	12,58	8,23	ryczałt	7,55

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Gliclazidum	Diabrezide, tabl. 80 mg	40 szt. (2 blistko 20 szt.)	5909990359912	9,18	9,64	11,30	5,49	ryczałt	9,01
Gliclazidum	Diagen, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	5909990795093	14,15	14,86	17,23	8,23	ryczałt	12,20
Gliclazidum	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt. (2 blistko 30 szt.)	5909990443017	21,55	22,63	25,00	8,23	ryczałt	19,97
Gliclazidum	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	5909990774746	21,38	22,45	24,82	8,23	ryczałt	19,79
Gliclazidum	Diazidan, tabl. 80 mg	60 szt. (3 blistko 20 szt.)	5909990911127	13,82	14,51	16,89	8,23	ryczałt	11,86
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	120 tabl.	5909991200237	25,81	27,10	31,09	16,46	ryczałt	21,03
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	5909990647224	14,42	15,14	17,51	8,23	ryczałt	12,48
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	90 szt.	5909990647231	21,60	22,68	25,99	12,35	ryczałt	18,44
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	5909991056100	14,04	14,74	17,11	8,23	ryczałt	12,08

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	5909991056131	28,08	29,48	33,47	16,46	ryczałt	23,41
Gliclazidum	Gliclada, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 90 mg	30 tabl.	5909991267230	19,39	20,36	23,67	12,35	ryczałt	16,12
Gliclazidum	Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	5909991004002	9,57	10,05	12,42	8,23	ryczałt	7,39
Gliclazidum	Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	90 tabl.	5909991004026	17,82	18,71	22,02	12,35	ryczałt	14,47
Gliclazidum	Gliclazide Zentiva, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	5909991205867	9,67	10,15	12,52	8,23	ryczałt	7,49
Gliclazidum	Glikuron, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	5909991256548	9,18	9,64	12,01	8,23	ryczałt	6,98
Gliclazidum	Glikuron, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	5909991263171	18,36	19,28	23,27	16,46	ryczałt	13,21
Gliclazidum	Ozichide MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	5909991226299	12,92	13,57	15,93	8,23	ryczałt	10,90
Gliclazidum	Ozichide MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 tabl.	5909991226305	25,84	27,13	31,12	16,46	ryczałt	21,06

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Gliclazidum	Salson, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	5909991267186	8,91	9,36	11,73	8,23	ryczałt	6,70
Gliclazidum	Salson, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 tabl.	5909991267193	17,82	18,71	22,70	16,46	ryczałt	12,64
Gliclazidum	Symazide MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	5909990828340	14,04	14,74	17,11	8,23	ryczałt	12,08
Gliclazidum	Symazide MR 60, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	5909991257392	9,57	10,05	12,42	8,23	ryczałt	7,39
Glimepiridum	Amaryl 1, tabl. 1 mg	30 szt.	5909990744817	4,61	4,84	6,09	4,12	ryczałt	5,17
Glimepiridum	Amaryl 2, tabl. 2 mg	30 szt.	5909990744916	7,78	8,17	10,53	8,23	ryczałt	5,50
Glimepiridum	Amaryl 3, tabl. 3 mg	30 szt.	5909990745012	12,96	13,61	16,92	12,35	ryczałt	9,37
Glimepiridum	Amaryl 4, tabl. 4 mg	30 szt.	5909990745111	11,88	12,47	16,46	16,46	ryczałt	6,40
Glimepiridum	Avaron, tabl. 1 mg	30 szt. (2 blist po 15 szt.)	5909991090715	3,19	3,35	4,60	4,12	ryczałt	3,68

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Glimepiridum	Avaron, tabl. 2 mg	30 szt. (2 blister po 15 szt.)	5909991090814	6,75	7,09	9,45	8,23	ryczałt	4,42
Glimepiridum	Avaron, tabl. 3 mg	30 szt. (2 blister po 15 szt.)	5909991090913	9,99	10,49	13,80	12,35	ryczałt	6,25
Glimepiridum	Avaron, tabl. 4 mg	30 szt. (2 blister po 15 szt.)	5909991091019	13,93	14,63	18,62	16,46	ryczałt	8,56
Glimepiridum	Diaril, tabl. 1 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990566082	4,10	4,31	5,56	4,12	ryczałt	4,64
Glimepiridum	Diaril, tabl. 2 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990566105	6,70	7,04	9,41	8,23	ryczałt	4,38
Glimepiridum	Diaril, tabl. 3 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990566129	9,61	10,09	13,40	12,35	ryczałt	5,85
Glimepiridum	Diaril, tabl. 4 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990566143	11,83	12,42	16,41	16,41	ryczałt	6,40
Glimepiridum	Glibetic 1 mg, tabl. 1 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909991097615	3,89	4,08	5,33	4,12	ryczałt	4,41
Glimepiridum	Glibetic 2 mg, tabl. 2 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909991097516	7,86	8,25	10,62	8,23	ryczałt	5,59

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Glimepiridum	Glibetic 3 mg, tabl, 3 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909991097417	11,56	12,14	15,45	12,35	ryczałt	7,90
Glimepiridum	Glibetic 4 mg, tabl, 4 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909991097318	13,82	14,51	18,51	16,46	ryczałt	8,45
Glimepiridum	Glidamid, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990430543	6,64	6,97	9,34	8,23	ryczałt	4,31
Glimepiridum	Glidamid, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990430567	13,35	14,02	18,01	16,46	ryczałt	7,95
Glimepiridum	GlimeHexal 1, tabl, 1 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990337453	3,24	3,40	4,65	4,12	ryczałt	3,73
Glimepiridum	GlimeHexal 2, tabl, 2 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990337521	6,48	6,80	9,17	8,23	ryczałt	4,14
Glimepiridum	GlimeHexal 3, tabl, 3 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990338078	9,72	10,21	13,52	12,35	ryczałt	5,97
Glimepiridum	GlimeHexal 4, tabl, 4 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990338146	12,96	13,61	17,60	16,46	ryczałt	7,54
Glimepiridum	GlimeHexal 6, tabl, 6 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990338207	20,52	21,55	26,79	24,69	ryczałt	11,70

Substancja czynna	Nazwa postaci dawkowej	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 1 mg	30 szt.	5909990718566	2,48	2,60	3,85	3,85	ryczałt	3,20
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 2 mg	30 szt.	5909990719501	4,97	5,22	7,59	7,59	ryczałt	3,20
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 3 mg	30 szt.	5909990719570	7,18	7,54	10,85	10,85	ryczałt	4,80
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990719648	8,64	9,07	13,06	13,06	ryczałt	6,40
Glimepiridum	Glimepiride Genoptim, tabl., 1 mg	30 szt.	5909991075378	2,72	2,86	4,11	4,11	ryczałt	3,20
Glimepiridum	Glimepiride Genoptim, tabl., 2 mg	30 szt.	5909991075590	5,44	5,71	8,08	8,08	ryczałt	3,20
Glimepiridum	Glimepiride Genoptim, tabl., 3 mg	30 szt.	5909991075798	8,10	8,51	11,82	11,82	ryczałt	4,80
Glimepiridum	Glimepiride Genoptim, tabl., 4 mg	30 szt.	5909991075996	10,80	11,34	15,33	15,33	ryczałt	6,40
Glimepiridum	Glimorion, tabl., 1 mg	30 szt.	5909991325282	2,43	2,55	3,80	3,80	ryczałt	3,20

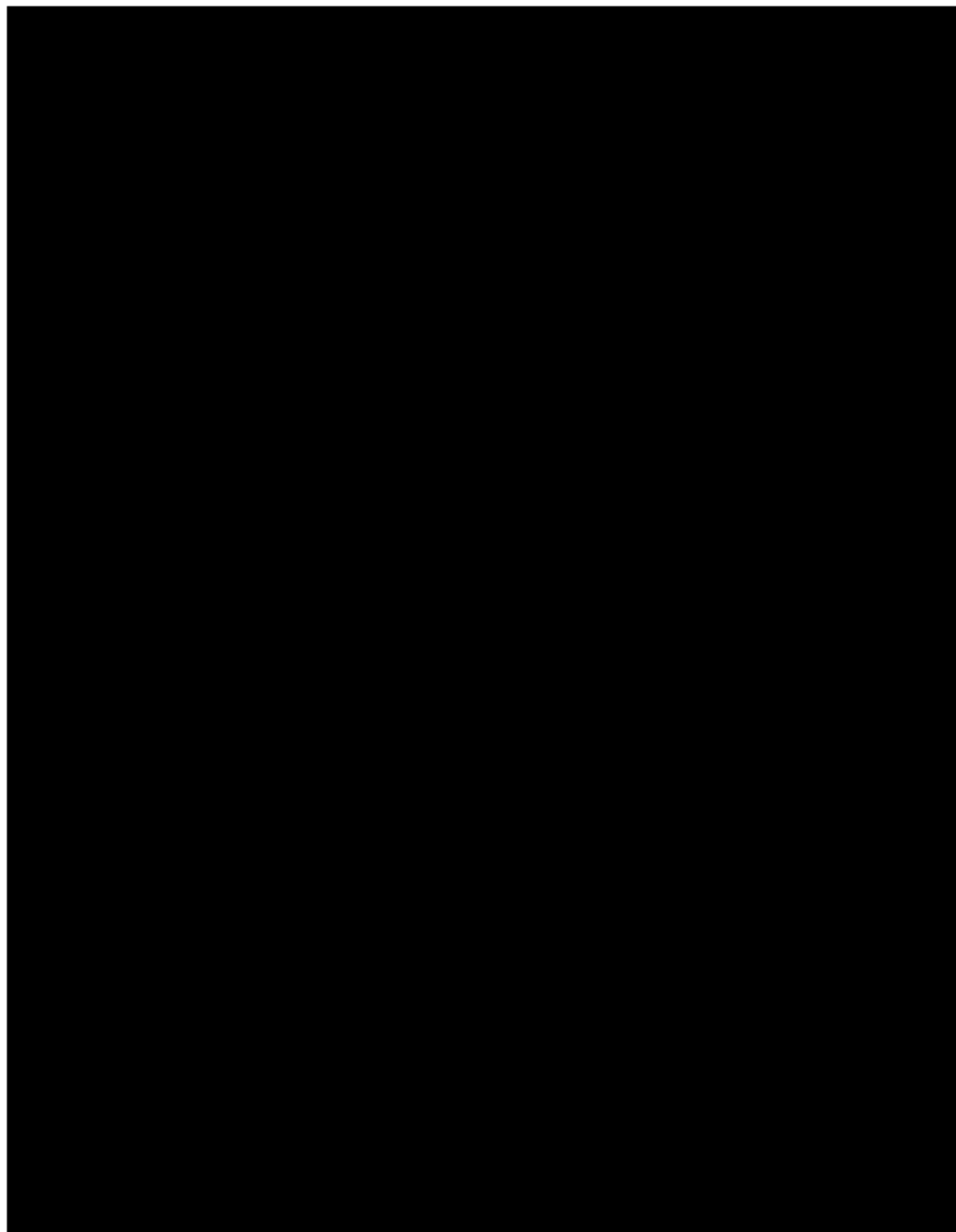
Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Glimepiridum	Glimerion, tabl. 2 mg	30 szt.	5909991325305	4,59	4,82	7,19	7,19	ryczałt	3,20
Glimepiridum	Glimerion, tabl. 3 mg	30 szt.	5909991325312	6,91	7,26	10,57	10,57	ryczałt	4,80
Glimepiridum	Glimerion, tabl. 4 mg	30 szt.	5909991325329	8,64	9,07	13,06	13,06	ryczałt	6,40
Glimepiridum	Glitoprel, tabl. 1 mg	30 szt. (3 blistero 10 szt.)	5909990085903	3,12	3,28	4,53	4,12	ryczałt	3,61
Glimepiridum	Glitoprel, tabl. 2 mg	30 szt. (3 blistero 10 szt.)	5909990085927	5,69	5,97	8,34	8,23	ryczałt	3,31
Glimepiridum	Glitoprel, tabl. 3 mg	30 szt. (3 blistero 10 szt.)	5909990085934	8,61	9,04	12,35	12,35	ryczałt	4,80
Glimepiridum	Glitoprel, tabl. 4 mg	30 szt. (3 blistero 10 szt.)	5909990085941	11,56	12,14	16,13	16,13	ryczałt	6,40
Glimepiridum	Synglic, tabl. 1 mg	30 szt. (3 blistero 10 szt.)	5909990570348	3,02	3,17	4,43	4,12	ryczałt	3,51
Glimepiridum	Synglic, tabl. 2 mg	30 szt. (3 blistero 10 szt.)	5909990570355	5,70	5,99	8,36	8,23	ryczałt	3,33

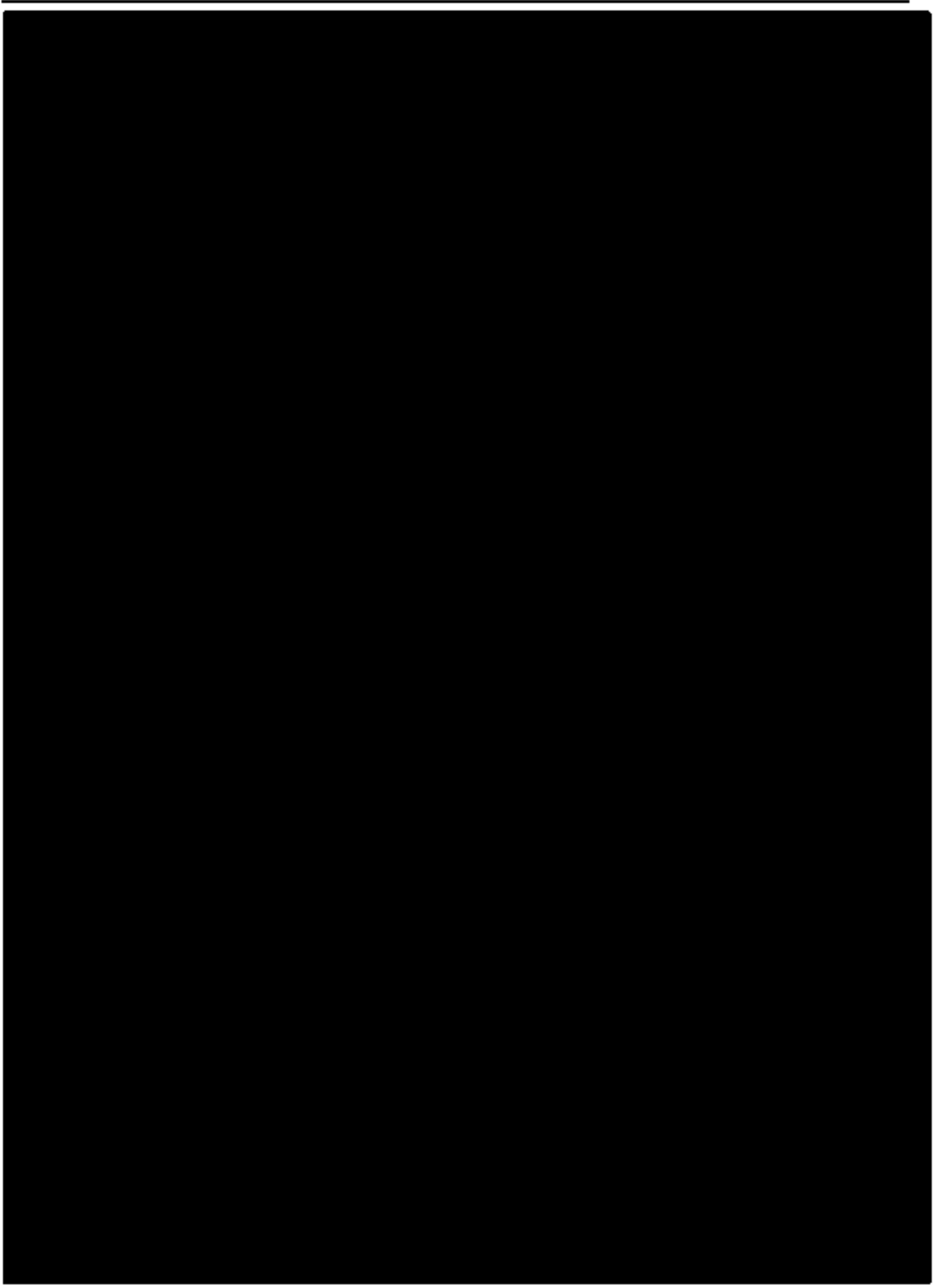
Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Glimepiridum	Synglic, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990570362	7,68	8,06	11,37	11,37	ryczałt	4,80
Glimepiridum	Synglic, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990573196	10,80	11,34	15,33	15,33	ryczałt	6,40
Glimepiridum	Synglic, tabl., 6 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990570379	17,82	18,71	23,95	23,95	ryczałt	9,60
Glipizidum	Glipizide BP, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990791712	5,35	5,62	6,87	4,12	ryczałt	5,95
Acarbosum	Adeksa, tabl., 100 mg	30 szt.	5909990893423	10,15	10,66	14,29	14,29	30%	4,29
Acarbosum	Adeksa, tabl., 50 mg	30 szt.	5909990893386	5,19	5,45	7,55	7,15	30%	2,55
Acarbosum	Glicobay 100, tabl., 100 mg	30 szt. (2 blister po 15 szt.)	5909990285518	13,28	13,94	17,57	14,29	30%	7,57
Acarbosum	Glicobay 50, tabl., 50 mg	30 szt. (2 blister po 15 szt.)	5909990285419	10,26	10,77	12,87	7,15	30%	7,87
Acarbosum	Glicobay 50, tabl., 50 mg	90 szt. (6 blister po 15 szt.)	5909990335541	32,94	34,59	39,29	21,44	30%	24,28
B5.0. Hormony trzustki - glukagon									

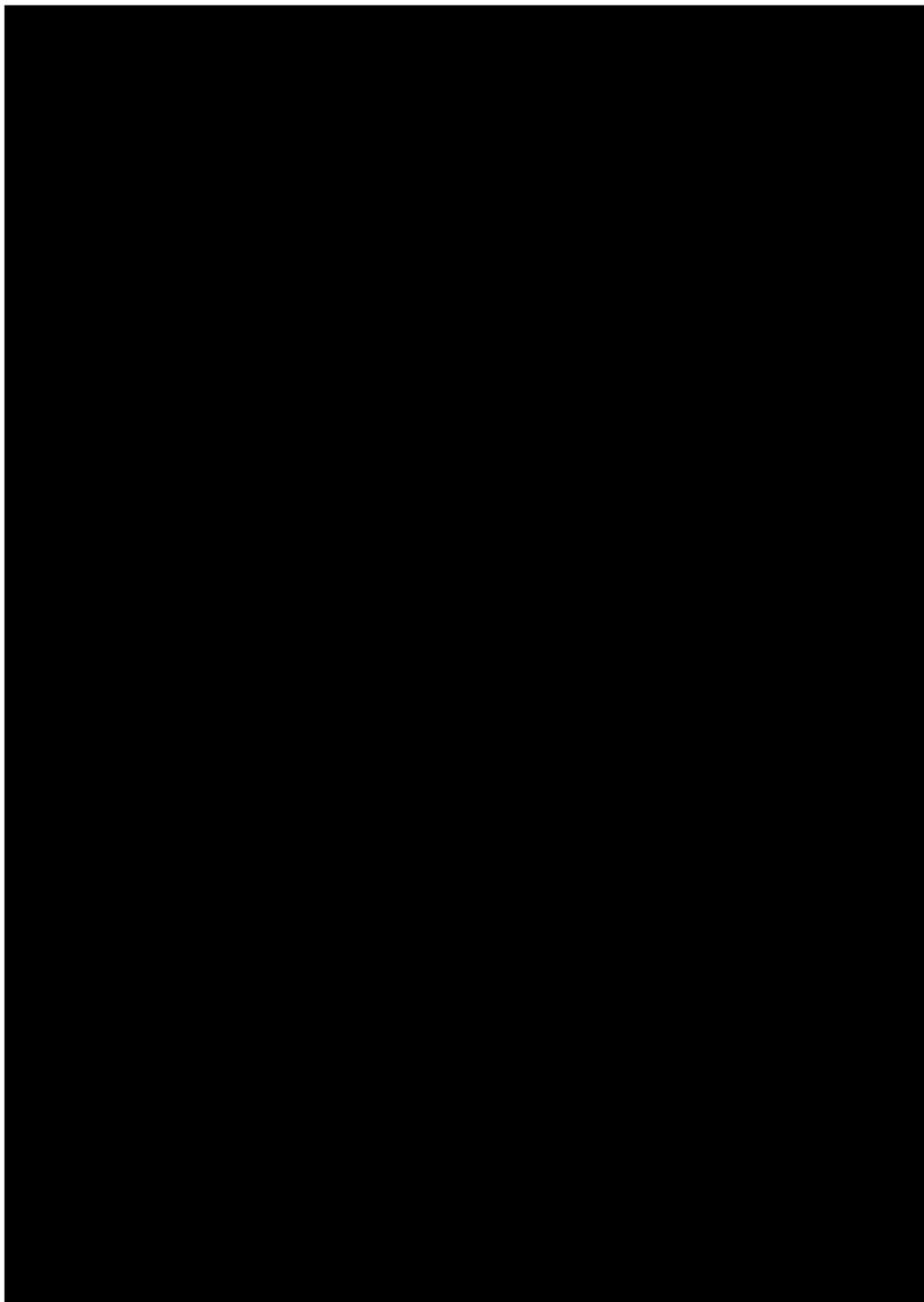
Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Glucagonum	GlucaGen 1 mg HypoKit, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol	5909990693313	51,82	54,41	64,35	64,35	ryczałt	3,20

Aneks 2. Opinia prof. K. S

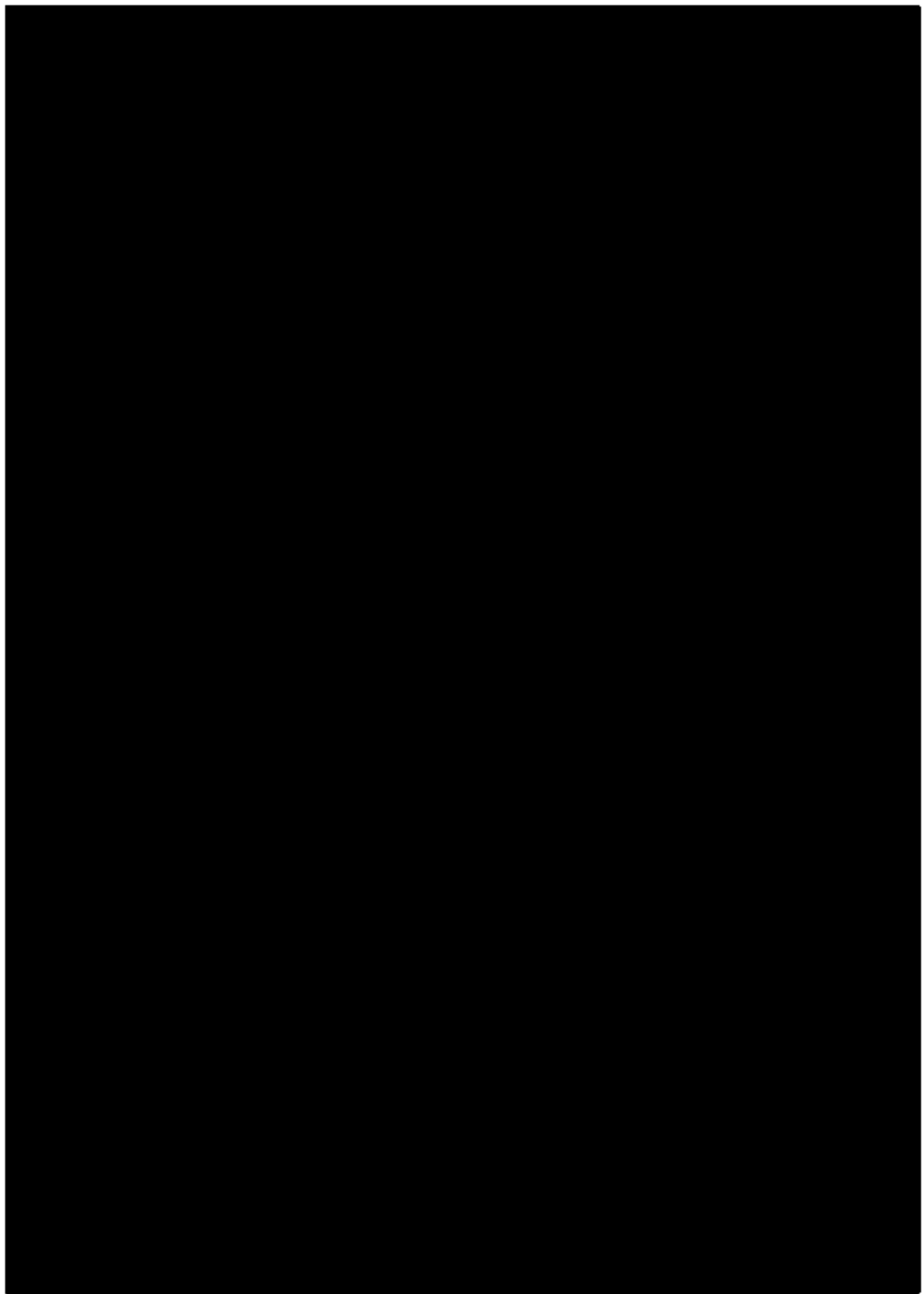
Prośba o opinię skierowana do [REDACTED]:







Opinia [REDACTED]:



Spis tabel

Tab. 1. Cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 1 i typu 2.....	19
Tab. 2. Występowanie cukrzycy typu 2 w różnych krajach świata (szacunkowe liczby bezwzględne, mln).....	20
Tab. 3. Liczebność populacji Polski i oszacowanie chorych z cukrzycą w kolejnych latach na podstawie danych GUS. ^{23,24}	21
Tab. 4. Szacowana liczebność populacji chorych z cukrzycą typu 2 w Polsce w kolejnych latach. ^{23,24,25}	22
Tab. 5. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ za lata 2015-2017.	23
Tab. 6. Częstość występowania nefropatii u pacjentów z cukrzycą typu 2 w Polsce.	24
Tab. 7. Odsetek pacjentów z cukrzycą typu 2 w Polsce bez nefropatii.....	24
Tab. 8. Udział MET+SU w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 w Polsce (Witek 2012 ³¹).	25
Tab. 9. Odsetek pacjentów z niewystarczająco kontrolowanym poziomem glikemii (HbA1c \geq 8%).....	25
Tab. 10. Odsetki pacjentów z HbA1c \geq 8% przyjęte w analizie podstawowej, scenariuszu minimalnym oraz scenariuszu maksymalnym.	25
Tab. 11. Roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku po nieskuteczności metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika.....	26
Tab. 12. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg. PTD 2018.	32
Tab. 13. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg NICE 2016.	34
Tab. 14. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg IDF 2017.....	36
Tab. 15. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg ADA i EASD.	39
Tab. 16. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg ADA 2018.	41
Tab. 17. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg. ACP 2017.....	42
Tab. 18. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg SIGN 2017.....	42
Tab. 19. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg CDA 2018.	43
Tab. 20. Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2.....	46
Tab. 21. Rekomendacje refundacyjne dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu, stan na 17.10.2018 r.	47
Tab. 22. Podsumowanie rekomendacji refundacyjnych dla dapagliflozyny.	51
Tab. 23. Zestawienie w krajach UE i EFTA z informacją o satysfakcji refundacyjnym dapagliflozyny.....	52
Tab. 24. Zestawienie danych dotyczących dapagliflozyny.....	53
Tab. 25. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo. ³	57
Tab. 26. Refundowane substancje czynne w cukrzycy typu 2.....	61
Tab. 27. Stanowiska AOTM dla terapii stosowanych w leczeniu cukrzycy.....	66
Tab. 28. Dostępne badania kliniczne umożliwiające porównanie dapagliflozyny z wybranym komparatorem w analizowanych wskazaniach.	80
Tab. 29. Zestawienie danych dotyczących insuliny.....	81
Tab. 30. Charakterystyka insuliny stosowanych w celu uzyskania insuliny mii podstawowej - międzyposiłkowej. ³⁶	83
Tab. 31. Zestawienie wskazań dla insuliny.....	83

Tab. 32. Zestawienie działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego – insulina izofanowa.....	87
Tab. 33. Zestawienie działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego – insulina glargine.....	87
Tab. 34. Zestawienie działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego – insulina detemir.....	89
.....	94
.....	94
Tab. 37. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	98
Tab. 38 Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w cukrzycy.....	100

Spis rycin

Rys 1. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2.	34
Rys 2. Algorytm leczenia osób starszych z cukrzycą typu 2 (IDF 2013). ⁵⁴	38
Rys 3. Terapia przeciwhiperglukemiczna w cukrzycy typu 2 zgodnie z wytycznymi ADA/EASD 2015.....	40

Piśmiennictwo

- ¹ Persson F, Nyström T, Jørgensen ME, Carstensen B, Gulseth HL, Thuresson M, Fenici P, Nathanson D, Eriksson JW, Norhammar A, Bodegard J, Birkeland KI. Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy: A multinational observational study. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Feb;20(2):344-351.
- ² Nyström T, Bodegard J, Nathanson D, Thuresson M, Norhammar A, Eriksson JW. Novel oral glucose-lowering drugs are associated with lower risk of all-cause mortality, cardiovascular events and severe hypoglycaemia compared with insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Jun;19(6):831-841.
- ³ Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2018 Nov 9. pii: S0140-6736(18)32590-X. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X. [Epub ahead of print]
- ⁴ WHO ATC/DDD Index 2014. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [dostęp 17.07.2014 r.].
- ⁵ Jonsson B. Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002;45:85-12.
- ⁶ Kawalec P, Pilc A. Analiza kosztów leczenia powikłań cukrzycy poniesionych przez płatnika w Polsce w 2002 roku. *Diabetologia Praktyczna* 2004;5(1):9-14.
- ⁷ Najwyższa Izba Kontroli. Informacja o wynikach kontroli – profilaktyka i leczenie cukrzycy typu 2. KZD.430.007.2017. <https://www.nik.gov.pl/plik/id,16361,vp,18887.pdf> [stan na 05.11.2018 r.].
- ⁸ Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, 2016. www.aotm.gov.pl [dostęp 22.10.2018 r.].
- ⁹ World Health Organization. About Diabetes. http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/index.html [stan na 23.10.2018 r.].
- ¹⁰ Gajewski P, Solnica B, Sieradzki J. Definicja, rozpoznawanie i klasyfikacja cukrzycy. Raport Grupy Konsultacyjnej WHO (1999). <http://www.mp.pl/artykuly/1161> [stan na 26.10.2018 r.].
- ¹¹ Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2016. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
- ¹² Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Lantus (insulinum glargine) w terapii cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku 2-6 lat oraz w terapii cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4350-1/2013. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/AWA/014_AWA_OT_4350_1_LANTUS_2013.03.07.pdf [stan na 23.10.2018 r.].
- ¹³ Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. World Health Organization 1999. http://www.staff.ncl.ac.uk/philip.home/who_dmg.pdf [stan na 20.10.2018 r.].
-

- ¹⁴ American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2014 Jan;37 Suppl 1:S81-90.
- ¹⁵ DeFronzo RA. Od triumwiratu do „złowieszczygo oktetu”: nowy model leczenia cukrzycy typu 2. *Diabetologia Praktyczna* 2009, tom 10, 3, 106-34.
- ¹⁶ Filipek B. Postępy w farmakoterapii cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego w cukrzycy. *Farm Pol* 2009;65(6):425-38.
http://www.ptfarm.pl/pub/File/FP/6_2009/10_postepy%20w%20farmakoterapii%20cukrzycy%20typu%202.pdf [stan na 23.10.2018 r.].
- ¹⁷ Korzeniowska K, Jabłeczka A. Cukrzyca (Część II). *Farmacja Współczesna* 2009;2:36-41.
http://www.akademiamedycyny.pl/farmacja/archiwum/200901_farmacja_cukrzyca.pdf [stan na 23.10.2018 r.].
- ¹⁸ International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas Update 2013. Sixth edition.
http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf [stan na 23.10.2018 r.].
- ¹⁹ Gębska-Kuczerowska A, Wysocki MJ, Gajewska M, Gorynski P. Wybrane dane epidemiologiczne i chorobowość szpitalna z powodu cukrzycy w Polsce w latach 2005-2009, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego-PZH, Warszawa 27.09.2011 za International Diabetes Federation.: <http://www.idf.org> (6.11.2010).
- ²⁰ Chojnowski P, Wasyluk J, Grabska-Liberek I. Cukrzyca – epidemiologia i patogeneza. *Postępy Nauk Medycznych* 6/2009, s. 420-428.
- ²¹ Grzeszczak W. Patogeneza i leczenie chorych na cukrzycę typu 2. Co nowego opublikowano na ten temat w pierwszej połowie 2010 roku? *Choroby Serca i Naczyń* 2010, tom 7, nr 3, 118-25.
- ²² Nowakowski A. Epidemiologia cukrzycy. *Diabetologia Praktyczna* 2002, tom 3, nr 4, 181-185.
- ²³ Główny Urząd Statystyczny, Stan Zdrowia Ludności Polski w 2009 roku, Warszawa 2011.
http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/ZO_stan_zdrowia_2009.pdf [stan na 23.10.2018 r.]
- ²⁴ Główny Urząd Statystyczny. Prognoza ludności na lata 2008-2035.
http://old.stat.gov.pl/gus/5840_5744_PLK_HTML.htm [stan na 23.10.2018 r.].
- ²⁵ Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małeckie M. The Polish Diabetes Registry for Adults — a pilot study. Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce — program pilotażowy. *Diabetologia Kliniczna* 2012;1(1):3-11.
- ²⁶ AOTM. Wniosek o objęcie refundacją leku Galvus (wildagliptyna) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna, październik 2013.
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/254/AWA/254_AWA_OT_4350_20_Galvus_cukrzyca_typu_2_2013.10.24.pdf [dostęp 23.10.2018 r.].
- ²⁷ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Victoza (liraglutyd) we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c ≥ 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m². Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4350.12.2017. Data ukończenia: 31 sierpnia 2017.
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/080/AWA/80_AWA_OT_4350_12_Victoza_liraglutyd_2017%2008%2031.pdf [dostęp 20.10.2018 r.]
- ²⁸ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Trulicity (dulaglutyd) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c ≥ 8% oraz BMI ≥ 35 kg/m². Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4350.11.2017. Data ukończenia: 31 sierpnia 2017 r.
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/078/AWA/OT.4350.11.2017_TRULICITY_dulaglutidum_AWA_31.08.2017_BIP.pdf [dostęp 20.10.2018 r.]
-

-
- ²⁹ Sieradzki J, Grzeszczak W, Karnafel W, Wierusz-Wysocka B, Manikowski A, Szymoński T. Badanie PolDiab. Część I. Analiza leczenia cukrzycy w Polsce. *Diabet. Prak.* 2006;7(1):8-15.
- ³⁰ Bała MM, Płaczkiewicz-Jankowska E, Topór-Mądry R, Leśniak W, Jaeschke R, Sieradzki J, Grzeszczak W, Banasiak W; ARETAEUS Study Group. Bała MM, Płaczkiewicz-Jankowska E, Topór-Mądry R, Leśniak W, Jaeschke R, Sieradzki J, Grzeszczak W, Banasiak W; ARETAEUS Study Group. Is newly diagnosed type 2 diabetes treated according to the guidelines? Results of the Polish ARETAEUS1 study. *Pol Arch Med Wewn.* 2011 Jan-Feb;121(1-2):7-17.
- ³¹ Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małecki M. The Polish Diabetes Registry for Adults - a pilot study. *Diabet. Klin.* 2012;1,1:3-11.
- ³² Andel M, Grzeszczak W, Michalek J, Medvescek M, Norkus A, Rasa I, Niewada M, Kamiński B, Kraml P, Madacsy L and the DEPAC Group. A multinational, multi-centre, observational, cross-sectional survey assessing diabetes secondary care in Central and Eastern Europe (DEPAC Survey). *Diabetic Medicine*, 2008;25:1195-1203.
- ³³ European Medicines Agency (EMA). Charakterystyka Produktu Leczniczego: Forxiga®. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf [stan na 20.11.2018 r.].
- ³⁴ Sieradzki J, Koblik T, Nazar M. Próba oceny postępów w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2 na podstawie badań przesiewowych HbA1c wykonanych w latach 2002 i 2005. *Diabet. Prakt.* 2008; 9: 132-139.
- ³⁵ Czech A. Postępy w diagnostyce i leczeniu ostrych oraz przewlekłych powikłań cukrzycy. *Przew Lek* 2009; 1: 14-21.
- ³⁶ Karnafel W. Przewlekłe powikłania cukrzycy - patogeneza, implikacje kliniczne. *Przew Lek* 2000, 9, 61-61-68.
- ³⁷ Haffner S, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
- ³⁸ Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
- ³⁹ Sieradzki J. Postępy w diabetologii w 2003 roku. *Medycyna Praktyczna* 2004;1:129-37. <http://www.mp.pl/artykuly/?aid=16305> [stan na 23.10.2018 r.].
- ⁴⁰ Bodegard J, Sundström J, Sennblad B, Östgren CJ, Nilsson PM, Johansson G. Changes in body mass index following newly diagnosed type 2 diabetes and risk of cardiovascular mortality: a cohort study of 8486 primary-care patients. *Diabetes Metab.* 2013 Sep;39(4):306-13.
- ⁴¹ The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145-54.
- ⁴² Garca-Estévez DA1, Araújo-Vilar D, Saavedra-González A, Fiestras-Janeiro G, Cabezas-Cerrato J. Analysis of the relationship between body mass index, insulin resistance, and beta-cell function: a cross-sectional study using the minimal model. *Metabolism.* 2004 Nov;53(11):1462-6.
- ⁴³ Czech A, Tatoń J. Epidemia cukrzycy oraz kosztów ekonomiczno-społecznych- dlaczego w Polsce nie wykorzystuje się skutecznych programów prewencji cukrzycy typu 2-„Inertia Preventiva”. *Medycyna Metaboliczna.* 2010;14(1):43-8.
-

- ⁴⁴ Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. http://www.cukrzyca.info.pl/aktualnosci/zalecenia_kliniczne_dotyczace_postepowania_u_chorych_na_cukrzyce_2018_stanowisko_polskiego_towarzystwa_diabetologicznego [stan na 23.10.2018 r.].
- ⁴⁵ Walicka M, Czerwińska E, Marcinowska-Suchowierska E. Leczenie cukrzycy typu 2 z wyłączeniem insuliny. *Postępy Nauk Medycznych* 5/2009, s. 355-363.
- ⁴⁶ Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2018). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018. *Diabetologia Praktyczna* 2018;4(1):1-94.
- ⁴⁷ National Institute for Health and Care Excellence, Type 2 diabetes in adults: management. NICE guidelines [NG28]. December 2015, <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28> [dostęp: 26.10.2018 r.]
- ⁴⁸ National Institute for Health and Care Excellence. Algorithm for blood glucose lowering therapy in adults with type 2 diabetes. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/algorithm-for-blood-glucose-lowering-therapy-in-adults-with-type-2-diabetes-pdf-2185604173> [dostęp: 26.10.2018 r.]
- ⁴⁹ NICE clinical guideline 87. Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes. May 2009. http://www.acdiabetis.org/docs/consens/NICE_Clinical%20Guideline_87_T2D_2009.pdf [dostęp: 26.10.2018 r.]
- ⁵⁰ NICE clinical guideline 66. Type 2 diabetes. May 2008. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg66> [dostęp: 26.10.2018 r.]
- ⁵¹ National Institute for Health and Care Excellence. Exenatide prolonged-release suspension for injection in combination with oral antidiabetic therapy for the treatment of type 2 diabetes NICE technology appraisal guidance 248. NICE 2012. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta248> [dostęp: 26.10.2018 r.]
- ⁵² National Institute for Health and Care Excellence. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus. NICE technology appraisal guidance 203. NICE 2010. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta203> [dostęp: 26.10.2018 r.]
- ⁵³ International Diabetes Federation, 2017. IDF Clinical Practice Recommendations for Managing Type 2 Diabetes in Primary Care. <https://www.idf.org/e-library/guidelines/128-idf-clinical-practice-recommendations-for-managing-type-2-diabetes-in-primary-care.html> [dostęp 26.10.2018 r.]
- ⁵⁴ International Diabetes Federation, 2013. IDF Global Guideline for Managing Older People with Type 2 Diabetes. <https://www.idf.org/e-library/guidelines/78-global-guideline-for-managing-older-people-with-type-2-diabetes.html> [dostęp 26.10.2018 r.]
- ⁵⁵ Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012 Jun;35(6):1364-79.
- ⁵⁶ Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(1):140-9.
- ⁵⁷ American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S73-S85.

⁵⁸ Qaseem A, Barry MJ, Humphrey LL, Forciea MA1; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017 Feb 21;166(4):279-290.

⁵⁹ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2017), Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes. A national clinical guideline. <http://www.sign.ac.uk/assets/sign154.pdf> [dostęp 26.10.2018 r.]

⁶⁰ Canadian Diabetes Association. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes.* 2018;42(Suppl 1):S1-S325. <http://guidelines.diabetes.ca/docs/CPG-2018-full-EN.pdf> [dostęp 26.10.2018 r.]

⁶¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). <http://www.aotm.gov.pl> [stan na 22.10.2018 r.]

⁶² Stanowisko Rady Przejrzystości nr 176/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii”.

⁶³ Rekomendacja nr 110/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

⁶⁴ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <http://www.nice.org.uk/> [stan na 24.10.2018 r.]

⁶⁵ Scottish Medicines Consortium (SMC). <https://www.scottishmedicines.org.uk> [stan na 24.10.2018 r.]

⁶⁶ All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). <http://www.awmsg.org/> [stan na 24.10.2018 r.]

⁶⁷ National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE). <http://www.ncpe.ie/drugs/dapagliflozin-forxiga/> [stan na 24.10.2018 r.]

⁶⁸ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). <https://www.iqwig.de/> [stan na 24.10.2018 r.]

⁶⁹ Gemeinsamer Bundesausschuss. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1730/2013-06-06_AM-RL-XII_Dapagliflozin_BAnz.pdf [dostęp 24.10.2018 r.]

⁷⁰ Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product> [stan na 24.10.2018 r.]

⁷¹ Hertfordshire Medicines Management Committee (HMMC). <http://www.hertsvalleysccg.nhs.uk/uploads/file/Pharmacy/Local%20Decisions/Dapagliflozin%20for%20T2DM%20TA288%20201309%20%20%28HMMC%29.pdf> [dostęp 24.10.2018 r.]

⁷² Lancashire Medicines Management Group (LMMG). <http://www.lancsmmg.nhs.uk/medicines/dapagliflozin/> [dostęp 24.10.2018 r.]

⁷³ Greater Manchester Medicines Management Group (GMMM). <http://gmmg.nhs.uk/docs/nts/NTS%20Recommendation%20SGLT2%20%28dapagliflozin%2>

0canagliflozin%20and%20empagliflozin%29%20Inhibitors%20for%20Type%202%20Diabetes.pdf [dostęp 24.10.2018 r.].

⁷⁴ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz. U. nr 12, poz. 388.

⁷⁵ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-pazdziernika-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r> [dostęp 26.10.2018 r.]

⁷⁶ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 176/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii”.

⁷⁷ Rekomendacja nr 110/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

⁷⁸ Rekomendacja nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Forxiga (dapagliflozyna), 10 mg, 30 tabletek powlekanych, we wskazaniu: Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat: w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI ≥ 30 kg/m²; w skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI ≥ 30 kg/m².

⁷⁹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-pazdziernika-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r> [dostęp 26.10.2018 r.]

⁸⁰ Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małeckie M. The Polish Diabetes Registry for Adults — a pilot study. *Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce — program pilotażowy*. *Diabetologia Kliniczna* 2012;1(1):3–11.

⁸¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją leku Lantus, Insulinum glargine, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml: 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy Opti-Pen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717 oraz 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555, we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2

do 6 lat. Marzec 2013 r.

http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/REK/RP_32_2013_Lantus_06.pdf [stan na 24.10.2018 r.].

⁸² Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, Zdravkovic M, Ravn GM, Simó R; Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009 Oct;52(10):2046-55.

⁸³ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). Charakterystyka Produktu Leczniczego: Insulatard Penfill®. http://leki.urpl.gov.pl/files/InsulatardPenfill_zawiesina_wklad_100mjml.pdf [stan na 24.10.2018 r.]

⁸⁴ European Medicines Agency (EMA). Charakterystyka Produktu Leczniczego: Lantus®. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000284/WC500036082.pdf [stan na 24.10.2018 r.].

⁸⁵ European Medicines Agency (EMA). Charakterystyka Produktu Leczniczego: Leve mir®. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000528/WC500036662.pdf [stan na 24.10.2018 r.].

⁸⁶ Szczeklik-Kumala Z, Czech A, Bernas M. Nowe ujęcie insulinoterapii w cukrzycy typu 2. *Przew Lek* 2009; 2:42-47.

⁸⁷ Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000 Aug 12;321(7258):405-12.

⁸⁸ Sieradzki J. Cele leczenia cukrzycy typu 2 w świetle światowych wytycznych. Możliwości ich osiągnięcia w praktyce klinicznej. *Diabetologia Praktyczna* 2001, tom 2, supl. C, 17-23.

⁸⁹ Czupryniak L, Nieznaj M, Szymańska-Garbacz E, Saryusz-Wolska M. Wpływ insulinoterapii na masę ciała u chorych na cukrzycę typu 2. Czy należy obawiać się leczenia insuliną osób otyłych? *Przew Lek*. 2008;3:35-38.

⁹⁰ Sieradzki J. Otyłość a cukrzyca. *Przew Lek*. 2000;7:90-97.

⁹¹ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> [dostęp 24.10.2018 r.].

⁹² Rozporządzenie Rady Ministrów w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2018 r. (z dnia 12września 2017 r.). <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20170001747> [stan na 30.10.2018 r.]

⁹³ Rozporządzenie Rady Ministrów w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2019 r. (z dnia 11września 2018 r.). <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20170001747> [stan na 30.10.2018 r.]

⁹⁴ WHO ATC/DDD Index 2014. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [dostęp 17.07.2014 r.].

⁹⁵ Zlecenie MZ nr 144/2013. Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 590999097584. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Biuletyn Informacji Publicznej, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 29.10.2018 r.].

⁹⁶ Zlecenie MZ nr 240/2014. Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 5909990975884. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Biuletyn Informacji Publicznej, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 29.10.2018 r.].

⁹⁷ AstraZeneca. Farxiga achieved a positive result in the Phase III DECLARE-TIMI 58 trial, a large cardiovascular outcomes trial in 17,000 patients with type-2 diabetes. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2018/farxiga-achieved-a-positive-result-in-the-phase-iii-declare-timi-58-trial-a-large-cardiovascular-outcomes-trial-in-17000-patients-with-type-2-diabetes-24092018.html> [stan na 29.10.2018 r.].

⁹⁸ ClinicalTrials.gov. Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI58). NCT01730534. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01730534> [stan na 29.10.2018 r.].

⁹⁹ Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Bansilal S, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JP, Gause-Nilsson IA, Langkilde AM, Johansson PA, Sabatine MS. The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Trial. *Am Heart J*. 2018 Jun;200:83-89. doi: 10.1016/j.ahj.2018.01.012. Epub 2018 Feb 7.

¹⁰⁰ Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP, Cahn A, Kato ET, Silverman MG, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Gause-Nilsson IAM, Langkilde AM, Johansson PA, Sabatine MS, Wiviott SD. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics. *Diabetes Obes Metab*. 2018 May;20(5):1102-1110. doi: 10.1111/dom.13217. Epub 2018 Feb 14.

¹⁰¹ U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. APPLICATION NUMBER: 202293Orig1s000. Summary Review. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/202293Orig1s000SumR.pdf [dostęp 24.10.2018 r.].

¹⁰² European Medicines Agency (EMA) . http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002322/WC500136025.pdf [dostęp: 24.10.2018 r.]

¹⁰³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r. <https://www.govpl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-pazdziernika-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r> [dostęp 26.10.2018 r.]