



# **Forxiga® (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2**

**Analiza problemu decyzyjnego**

Warszawa, 2023



### **Autorzy**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

### **Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. z o. o.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel. /fax +48 22 468 05 34  
*kontakt@healthquest.pl*  
*http://www.healthquest.pl*

### **Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

### **Zamawiający**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Ul. Postępu 14,  
02-676 Warszawa  
tel. +48 22 2457300  
fax. +48 22 4853007  
www.astrazeneca.pl

## Spis treści

<b>Słowa kluczowe</b> .....	<b>4</b>
<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>5</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>7</b>
<b>1 Cel analizy</b> .....	<b>14</b>
<b>2 Problem zdrowotny</b> .....	<b>16</b>
2.1 Patogeneza i czynniki ryzyka .....	16
2.2 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	17
2.3 Klasyfikacja.....	27
2.4 Objawy .....	28
2.5 Historia naturalna .....	30
2.6 Rokowanie .....	32
2.7 Rozpoznanie i diagnostyka .....	33
2.8 Leczenie .....	34
2.9 Wytyczne kliniczne w cukrzycy typu 2.....	36
2.9.1 Wytyczne PTD 2023.....	36
2.9.2 Wytyczne ADA 2023.....	41
2.9.3 AACE/ACE 2020.....	44
2.9.4 Wytyczne ESC i EASD 2019.....	47
2.9.5 Wytyczne ADA i EASD 2023 .....	49
2.9.6 Wytyczne NICE 2022 .....	53
2.9.7 Wytyczne CDA 2020.....	56
2.9.8 Wytyczne IDF 2017 .....	60
2.9.9 Wytyczne SIGN 2017 .....	61
2.9.10 Podsumowanie.....	62
2.10 Definicja populacji docelowej (P) .....	64
2.10.1 Liczebność populacji docelowej.....	65
██ .....	71
<b>3 Oceniana interwencja (I) - dapagliflozyna</b> .....	<b>75</b>
3.1 Charakterystyka interwencji .....	75
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	77

---

3.1.2	Przeciwwskazania .....	78
3.1.3	Przedawkowanie .....	78
3.1.4	Działania niepożądane .....	78
3.2	Status refundacyjny w Polsce .....	84
3.2.1	Warunki refundacji .....	85
3.2.2	Uzasadnienie grupy limitowej i ceny .....	86
3.2.3	Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach .....	88
3.2.4	Wcześniejsze oceny przez AOTMiT .....	96
3.2.5	Refundowane technologie medyczne .....	127
<b>4</b>	<b>Interwencje alternatywne - komparatory (C) .....</b>	<b>130</b>
4.1	Uzasadnienie wyboru komparatorów .....	130
<b>5</b>	<b>Efekty zdrowotne (O) .....</b>	<b>134</b>
5.1	Rodzaj i jakość dowodów .....	135
<b>6</b>	<b>Problem decyzyjny wg PICO - podsumowanie .....</b>	<b>136</b>
	<b>Aneks 1 Preparaty refundowane w cukrzycy .....</b>	<b>143</b>
	<b>Spis tabel .....</b>	<b>176</b>
	<b>Spis rysunków .....</b>	<b>178</b>
	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>179</b>

## **Słowa kluczowe**

dapagliflozyna, cukrzyca typu 2, analiza problemu decyzyjnego

## Skróty i akronimy

ADA	Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. <i>American Diabetes Association</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> )
CADTH	Canadian Expert Drug Advisory Committee
CDA	Kanadyjskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. <i>Canadian Diabetes Association</i> )
CVD	choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>cardiovascular disease</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	Haute Autorité de Santé
HbA <sub>1c</sub>	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>
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/ hipoglikemizujące (ang. <i>oral antidiabetic drugs</i> )
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> )
PPAR- $\gamma$	aktywowany przez proliferatory peroksyosomów 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	po pochodne sulfonilomocznika
TZD	tiazolidynodion
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )



## Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych dapagliflozyny (Forxiga®, AstraZeneca) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA<sub>1c</sub> ≥7% oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

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 według danych z raportu Narodowego Funduszu Zdrowia w 2018 roku było blisko 2,7 mln dorosłych chorych z cukrzycą leczonych farmakologicznie**, z czego blisko 90% stanowili chorzy z cukrzycą typu 2.<sup>12</sup> Dodatkowo, obserwuje się stałą tendencję wzrostową - **wzrost o 31% od 2013 r.** (2,02 mln chorych w 2013 r.). Świadczenia finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w 2018 r. z powodu cukrzycy zostały udzielone 1,77 mln dorosłych pacjentów. Wartość refundacji udzielonych świadczeń wyniosła w 2018 r. 376,4 mln PLN (tylko z rozpoznaniem głównym, co niedoszacowuje kosztów świadczeń związanych z powikłaniami cukrzycy). **Łączna wartość refundacji leków stosowanych w leczeniu cukrzycy oraz pasków do oznaczania glukozy we krwi wyniosła w 2018 r. 1,44 mld PLN, czyli około 18% budżetu na refundację apteczną leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w 2018 r.**<sup>12</sup>

**Cukrzyca jest powszechnym i istotnym problem zdrowotnym, łącznie z kosztami pośrednimi stanowi duże obciążenie dla płatnika.**

Ocena dapagliflozyny przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w leczeniu cukrzycy typu 2 była już dokonywana wcześniej, w efekcie czego dapagliflozyna jest refundowana we wskazaniu: „Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

- 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
- 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub

- 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:  
 -wiek  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość.<sup>67</sup>

Wnioskowane dla dapagliflozyny rozszerzenie polega na:

- możliwości leczenia chorych już w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (a nie dopiero po dwóch lekach doustnych) oraz
- na przyjęciu definicji niekontrolowanej cukrzycy zgodnie z wytycznymi PTD (tj. zniesienie dotychczasowego limitu na poziomie  $HbA_{1c} \geq 7,5\%$  i przyjęcie  $\geq 7\%$ ) zarówno dla dapagliflozyny w skojarzeniu z lekami doustnymi jak i w skojarzeniu z insuliną.

Rozszerzenie wskazania jest podyktowane treścią najaktualniejszych wytycznych - zarówno krajowych (Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego<sup>35</sup> z 2023 r.) jak i zagranicznych w tym między innymi ADA<sup>36</sup>, ADA i EASD<sup>39,40,41,42,43</sup> z 2023 r. oraz NICE z 2022 r. w myśl których, inhibitory SGLT-2 (w tym dapagliflozyna) jako klasa leków są rekomendowane u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym na każdym etapie leczenia cukrzycy. Powyższe rekomendacje są związane z ich udowodnioną redukcją liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych wykazaną w dużych badaniach klinicznych.

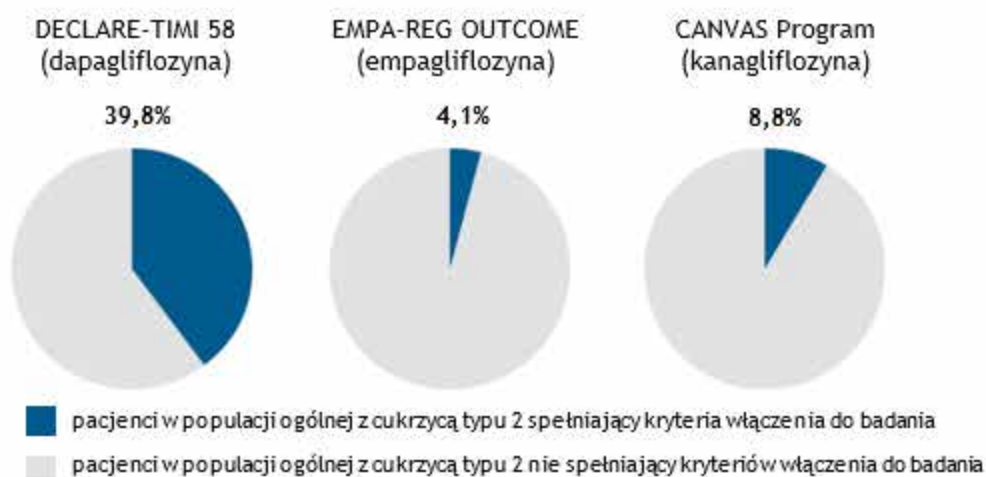
Jednocześnie utrzymany został warunek bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.<sup>38</sup>

Tab. 1. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą wg ESC/EASD z 2019 r.<sup>38</sup>

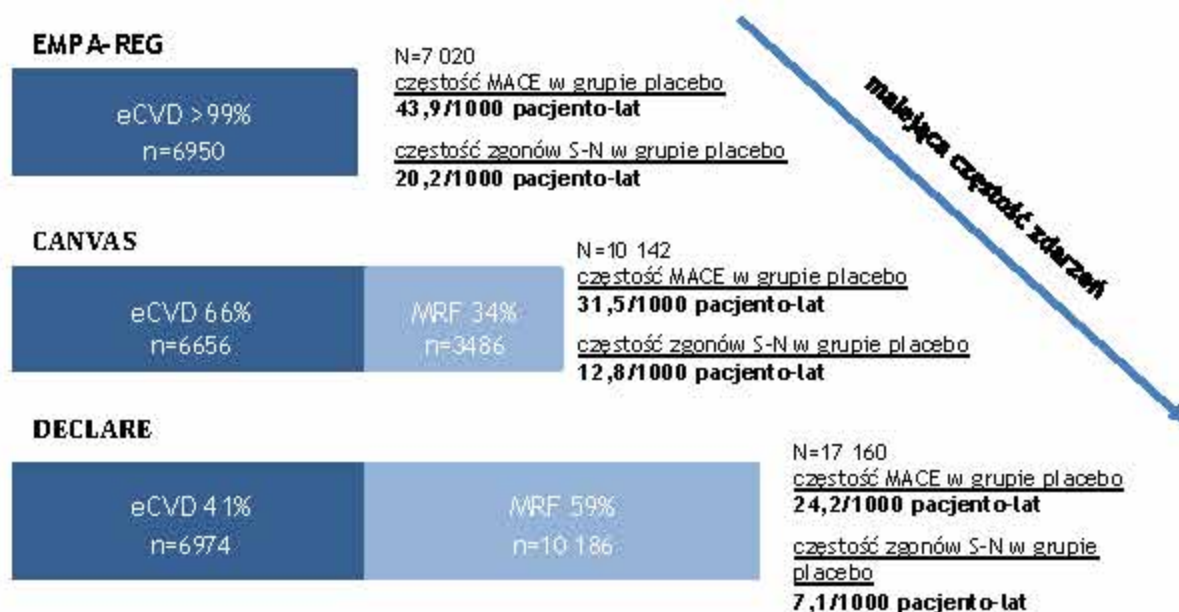
<b>Bardzo wysokie ryzyko</b>	chorzy z cukrzycą i rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub z innymi uszkodzeniami narządowymi (białkomocz, eGFD $< 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , przerost lewej komory serca lub retinopatia) lub 3 i więcej czynników ryzyka, tj. wiek, NT, dyslipidemia, palenie tytoniu, otyłość lub cukrzyca typu 1 wcześniej rozpoznana trwająca $\geq 20$ lat.
<b>Wysokie ryzyko</b>	chorzy z cukrzycą trwającą $> 10$ lat bez powikłań i obecnym jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego
<b>Umiarkowane ryzyko</b>	młodzi chorzy (z cukrzycą typu 1 $< 35$ r.ż. lub z cukrzycą typu 2 $< 50$ r.ż.) trwającą $< 10$ lat, bez innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego

Wspomniana rekomendacja jest związana z udowodnioną redukcją liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych wykazaną w dużych badaniach klinicznych podczas stosowania inhibitorów SGLT-2 - w tym w szczególności w badaniu DECLARE-TIMI 58 dla dapagliflozyny, które jako jedyne badanie dla flozyn badało najbardziej liczną grupę pacjentów (17 tys.) i w największym odsetku badało skuteczność i bezpieczeństwo w populacji pacjentów z czynnikami ryzyka (60%) przez co najwierniej odzwierciedla populację pacjentów z codziennej praktyki klinicznej, jak obrazują to poniższe ryciny.

Rys. 1. Reprezentatywność populacji w badaniach DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozyna), EMPA-REG (empagliflozyna) i CANVAS (kanagliflozyna) w populacji ogólnej.<sup>84</sup>



Rys. 2. Różnice w populacjach między badaniami DECLARE, EMPA-REG i CANVAS - odsetek chorych z potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową.<sup>1,2,84,85</sup>



eCVD - rozpoznana choroba układu krążenia (ang. *established cardiovascular disease*); MRF - wiele czynników ryzyka (ang. *multiple risk factor*); MACE - poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe; S-N - sercowo-naczyniowe

Wnioskowane zniesienie ograniczenia w dostępie do leczenia dapagliflozyną związanego z wysokim poziomem hemoglobiny glikowanej (co najmniej HbA<sub>1c</sub> 7,5%), jest podyktowane oczekiwaniem środowiska diabetologicznego co do spójności z rekomendowanym przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne ogólnym celem wyrównania glikemii u chorych z cukrzycą, który wynosi nie więcej niż HbA<sub>1c</sub> 7% ( $\leq 53$  mmol/mol).

W związku z powyższym, wnioskowane jest następujące wskazanie refundacyjne dla dapagliflozyny:

*cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA<sub>1c</sub> ≥7% oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:*

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

Nowy wniosek refundacyjny dla dapagliflozyny opiera się na wynikach z opublikowanego w listopadzie 2018 roku badania randomizowanego DECLARE TIMI-58 odnoszącym się do skuteczności dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 ocenianej w ramach twardych punktów końcowych w populacji chorych najbardziej odpowiadających praktyce klinicznej (w porównaniu do innych badań oceniających stosowanie konkretnych inhibitorów SGLT-2). Tym samym badanie dla dapagliflozyny daje najlepsze podstawy do uogólniania wyników z próby klinicznej na warunki praktyki klinicznej.

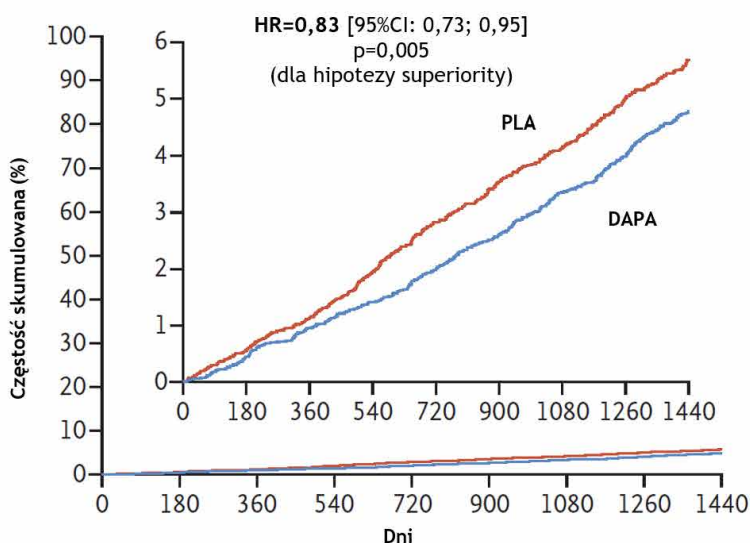
Wnioskowane wskazanie w znacznej mierze pokrywa się z populacją badania DECLARE-TIMI 58 (chorzy z cukrzycą typu 2 z potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową lub obecnością wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego<sup>84</sup>) i jest zgodne ze standardami praktyki klinicznej wskazywanymi w wytycznych.

W badaniu DECLARE TIMI-58 porównywano stosowanie DAPA i placebo **w dodaniu do leczenia hipoglikemizującego (do standardowej terapii) u chorych z udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub wysokim ryzykiem CV** (chorzy w wieku ≥ 55 lat z ≥ 1 tradycyjnym ryzykiem).

Zgodnie z wynikami badania DECLARE-TIMI 58 stosowanie dapagliflozyny przyniesie choremu korzyści w postaci zmniejszenia częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca (redukcja ryzyka o 17%, patrz wykres poniżej), częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz częstości występowania złożonych „nerkowych” punktów końcowych.

Rys. 3. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca - DECLARE-TIMI 58.84

Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca



Korzyści obserwowane w DECLARE-TIMI 58 w ramach twardych punktów końcowych spowodują zmniejszenie kosztów leczenia, w tym bezpośrednich kosztów związanych z opieką szpitalną 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).

W kontekście najwyższej w Europie liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca i ponad trzykrotnie częstszych hospitalizacji z powodu niewydolności serca niż średnia europejska (726 hospitalizacji na 100 tys. ludności, w porównaniu do średniej europejskiej na poziomie 233 na 100 tys.), dapagliflozyna powoduje 27% redukcję częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca, dzięki czemu stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną zarówno w wymiarze klinicznym jak i ekonomicznym.

Wprowadzenie finansowania dapagliflozyny będzie również powodowało modyfikację dotychczasowej terapii, w szczególności w przypadku chorych leczonych wcześniej insuliną. Zgodnie z badaniem randomizowanym Wilding 2014<sup>3</sup> obserwowano zmniejszenie dawki przyjmowanej insuliny u wnioskowanej populacji chorych przyjmujących dodatkowo dapagliflozynę, w porównaniu do chorych stosujących insulinę z placebo.

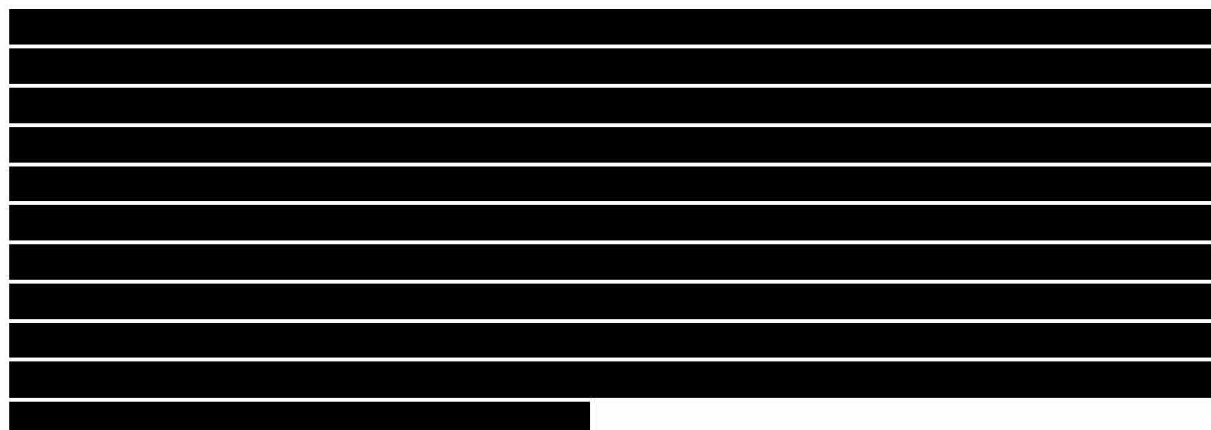
Dodatkowo, co zostało potwierdzone w wielu wcześniejszych badaniach klinicznych dla dapagliflozyny, „podstawowe” korzyści dla chorego związane z leczeniem hipoglikemizującym, będą obejmować poprawę kontroli glikemii, obniżenie masy ciała i ciśnienia tętniczego.

Analiza w subpopulacji chorych z przebyłym wcześniej zawałem mięśnia sercowego z badania DECLARE-TIMI 58 wykazała większą redukcję ryzyka występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny; MACE) niż w pełnej populacji. W przypadku takiego zawężenia (do chorych po wyłącznie po zawale serca) oraz próbując zestawiać wyniki

z wyniki dla pozostałych leków z tej grupy, wartości HR dla MACE są zbliżone i **wskazują na efekty klasy**. W subpopulacji po zawale serca obserwowano redukcję ryzyka MACE dzięki stosowaniu DAPA o 16% (HR=0,84 [95% CI 0,72; 0,99]).<sup>4</sup> Wyniki badania DECLARE-TIMI 58 zarówno w populacji ogólnej, jak i w subpopulacjach chorych wskazują na wysokie korzyści stosowania dapagliflozyny u chorych z cukrzycą typu 2 z ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Potwierdzeniem korzyść klinicznych z pojedynczych badań jest metaanaliza opublikowana w Lancet w listopadzie 2018 r. na podstawie 3 randomizowanych badań dla leków z grupy inhibitorów SGLT-2 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 nefroprotekcyny: zmniejszenie o 11% ryzyka wystąpienia MACE (HR=0,89 [95%CI: 0,83; 0,96], p=0,0014) oraz zmniejszenie o 45% ryzyka postępu chorób nerek (HR=0,55 [95%CI: 0,48; 0,64], p<0,0001).<sup>5</sup>

**Inhibitory SGLT-2 zalecane są na wszystkich etapach leczenia cukrzycy** (tj. w monoterapii, terapii podwójnej, potrójnej i z insuliną) we wszystkich zidentyfikowanych wytycznych. W szczególności podkreślany jest ich korzystny i udowodniony wpływ w zakresie redukcji występowania chorób sercowo-naczyniowych, z tego powodu są preferowaną opcją terapeutyczną m.in. u chorych ze współistniejącą niewydolnością serca czy miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową.



Uwzględniając wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu cukrzycy typu 2, obecną praktykę kliniczną i status finansowania w Polsce ze środków publicznych poszczególnych substancji czynnych stosowanych w cukrzycy typu 2, **komparator dla dapagliflozyny we wnioskowanej populacji w warunkach polskich, bez względu na etap leczenia stanowi placebo, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowego leczenia (optymalizacja leczenia)**.

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy oceny technologii medycznej - określony w ramach analizy **schemat PICO** (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 2. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA <sub>1c</sub> ≥7% oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub</li> <li>2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub</li> <li>3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.</li> </ol>
interwencja (I)	dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca) dodana do dotychczasowego leczenia hipoglikemizującego
komparator (C)	kontynuacja dotychczasowego leczenia (placebo)
efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, tj. zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny),</li> <li>• zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF,</li> <li>• złożony „nerkowy” punkt końcowy (≥40% zmniejszenie EGFR do &lt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych),</li> <li>• zgon niezależnie od przyczyny,</li> <li>• hospitalizacje z powodu niewydolności serca,</li> <li>• zawał mięśnia sercowego,</li> <li>• udar niedokrwienny,</li> <li>• zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,</li> <li>• zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe,</li> <li>• złożony „nerkowy” punkt końcowy (≥40% zmniejszenie EGFR do &lt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek),</li> <li>• poziom hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>),</li> <li>• masa ciała,</li> <li>• skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP),</li> <li>• rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP);</li> </ul> ocena bezpieczeństwa, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie,</li> <li>• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,</li> <li>• najważniejsze zdarzenia niepożądane,</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane występujące z częstością ≥ 2% w którymkolwiek ramieniu badania</li> </ul>
typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania randomizowane z grupą kontrolną,</li> <li>• badania wtórne,</li> <li>• badania oceniające efektywność praktyczną</li> </ul>

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych dapagliflozyny (Forxiga®, AstraZeneca) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA<sub>1c</sub> ≥7% oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

Analizowane wnioskowane wskazanie jest rozszerzeniem względem istniejącego wskazania refundacyjnego dla dapagliflozyny.

Rozszerzenie polega na:

- możliwości leczenia chorych już w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (a nie dopiero po dwóch lekach doustnych) oraz
- na przyjęciu definicji niekontrolowanej cukrzycy zgodnie z wytycznymi PTD (tj. zniesienie dotychczasowego limitu na poziomie HbA<sub>1c</sub> ≥7,5% i przyjęcie ≥7%) zarówno dla dapagliflozyny w skojarzeniu z lekami doustnymi jak i w skojarzeniu z insuliną.

Rozszerzenie wskazania jest podyktowane treścią najaktualniejszych wytycznych - zarówno krajowych (Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego<sup>35</sup> z 2023 r.) jak i zagranicznych w tym między innymi ADA<sup>36</sup>, ADA i EASD<sup>39,40,41,42</sup> z 2023 r. oraz NICE z 2022<sup>43</sup> r. w myśl których, **inhibitory SGLT-2 (w tym dapagliflozyna) jako klasa leków są rekomendowane u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym na każdym etapie leczenia cukrzycy niezależnie od kontroli glikemii.** Powyższe rekomendacje są związane z ich udowodnioną redukcją liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych wykazaną w dużych badaniach klinicznych.

Wnioskowane zniesienie ograniczenia w dostępie do leczenia dapagliflozyną związanego z wysokim poziomem hemoglobiny glikowanej (co najmniej HbA<sub>1c</sub> 7,5%), jest podyktowane oczekiwaniem środowiska diabetologicznego co do spójności z rekomendowanym przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne ogólnym celem wyrównania glikemii u chorych z cukrzycą, który wynosi nie więcej niż **HbA<sub>1c</sub> 7% (≤53 mmol/mol).**

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).<sup>6</sup>

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 Problem zdrowotny

**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).<sup>7,8</sup>

**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.<sup>7</sup>

### 2.1 Patogeneza i czynniki ryzyka

Osoby, u których rozwija się cukrzyca typu 2, dziedziczą zestaw genów powodujących oporność tkanki na działanie insuliny. W wątrobie insulinoooporność 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 insulinoooporność objawia się jako zaburzony wychwyt glukozy po spożyciu posiłku zawierającego węglowodany i powoduje wzrost wartości glikemii poposiłkowej. Chociaż insulinoooporność 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 insulinoooporność, które - jeśli nałożą się na uwarunkowaną genetycznie oporność na działanie insuliny - powodują znaczne obciążenie komórek beta trzustki, zmuszonych zwiększać produkcję insuliny tak, aby przezwyciężyć oporność na działanie tego hormonu. Dopóki komórki beta zwiększają produkcję insuliny na tyle, aby przezwyciężyć insulinoooporność, 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.<sup>9</sup>

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

- starzenie się społeczeństwa (wiek > 45 lat),
- nadwagę (BMI  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>),
- otyłość brzuszną (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>),
- 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,  $\beta$ -adrenolityki).<sup>10</sup>

## 2.2 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Cukrzyca to pierwsza niezakaźna choroba uznana przez ONZ za epidemię XXI wieku. Najnowsze dane Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej pokazują, że liczba chorych na cukrzycę w wieku 20-79 lat wzrosła z 151 mln (4,6% światowej populacji) w 2000 roku do 537 mln (10,5% światowej populacji) w 2021 r. Szacuje się, że w 2030 roku liczba chorych może sięgnąć 643 milionów, a w 2045 r. nawet 783 milionów (odpowiednio 11,3% i 12,2% światowej populacji).<sup>11</sup> Na świecie na cukrzycę choruje o 17,7 mln więcej mężczyzn niż kobiet. Według rokowań IDF do roku 2045 liczba ta zwiększy się do 783 milionów. Analizując dane dotyczące Europy, w roku 2021 na cukrzycę chorowało 61,4 mln osób (9,2% populacji europejskiej), a według szacunkowych doniesień do roku 2045 liczba ta wzrośnie o ok. 8 mln.<sup>11</sup>

Liczbę zgonów z powodu cukrzycy oszacowano na 6,7 miliona (chorzy w wieku 20-79 lat), a całkowite wydatki zdrowotne w związku z cukrzycą na 966 miliardy USD (założono, że wydatki te są średnio 2 razy wyższe od liczebności chorych z cukrzycą).<sup>11</sup>

### Epidemiologia

Zaobserwowano, że nowe przypadki cukrzycy znacznie częściej pojawiają się w krajach o niskich i średnich dochodach niż w krajach o wysokich dochodach na osobę. Według *NCD Risk Factor Collaboration*, regionem o najwyższym odsetku osób chorych na cukrzycę, zgodnie z danymi na rok 2016, była Oceania. Odsetek cukrzyków wynosił tam 13% dla każdej płci. Z kolei regionem o najniższym odsetku osób chorych na cukrzycę była Afryka Subsaharyjska, gdzie odsetek ten, zarówno dla kobiet jak i mężczyzn, był równy 5%. W regionie Europy Środkowej i Wschodniej odsetek dorosłych z cukrzycą wynosił dla mężczyzn 8,7% (95%CI: 5,3%-13%) oraz 9,7% (95% CI: 6%-14,6%) dla kobiet. W przypadku kobiet był to trzeci region, za Oceanią oraz Azją Środkową, Afryką Północną i Bliskim Wschodem, o najwyższym odsetku dorosłych kobiet z cukrzycą. W przypadku mężczyzn, Europa Środkowa i Wschodnia jest czwartym z dziewięciu analizowanych regionów o najniższym odsetku chorych mężczyzn. Według danych NCD-RisC z 44 krajów europejskich na rok 2014, krajem o najniższym odsetku dorosłych osób z cukrzycą była Szwajcaria z odsetkiem dorosłych chorych z cukrzycą na poziomie 6,9% (95% CI: 3,8%-11,3%) dla

mężczyzn oraz 4,4% (95% CI: 2,3%-6,9%) dla kobiet. Krajem o najwyższym odsetku dorosłych osób z cukrzycą była Gruzja, gdzie chorowało 15% mężczyzn (95% CI: 8,4%-23,2%) oraz 15% kobiet (95% CI: 8,8%-22,6%). Polska była wśród 44. krajów europejskich na 13. miejscu pod względem największego odsetka dorosłych osób z cukrzycą wśród mężczyzn oraz na 15. miejscu pod względem największego odsetka osób z cukrzycą wśród kobiet.<sup>12</sup>

Według danych NFZ na 2018<sup>12</sup> rok w Polsce było 2,9 mln zdiagnozowanych chorych na cukrzycę, z czego 1,3 mln stanowili mężczyźni, a 1,6 mln kobiety. Powyższa dysproporcja wynika prawdopodobnie z większego udziału kobiet w całkowitej populacji, dłuższej oczekiwanej długości życia u kobiet (odsetek chorych na cukrzycę znacząco wzrasta z wiekiem) oraz z mniej efektywnego wykrywania cukrzycy u mężczyzn<sup>13</sup>.

Według raportu<sup>13</sup> Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego Państwowego Zakładu Higieny (NIZP-PZH) z 2019 r. chorobowość cukrzycy w Polsce w 2017 r. wyniosła 8,0%, co stanowi 2,5 mln dorosłych chorych z cukrzycą. Wg NIZP-PZH faktyczna liczba chorych była większa, m. in. ze względu na fakt, że niektórzy chorzy nie mają rozpoznanej choroby, co stanowi bardzo poważny problem w zakresie zdrowia publicznego oraz w zakresie finansowym.

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<sup>14</sup>). 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.

#### **Raport NFZ z 2019 r.**

**Zgodnie z raportem NFZ na temat cukrzycy z 2019 r.**<sup>12</sup>, w Polsce w 2014 roku na cukrzycę chorowało 2,55 mln dorosłych osób (4-letnia chorobowość rejestrowana na podstawie danych o zrealizowanych świadczeniach), a w 2018 r. liczba ta wzrosła do 2,86 mln. Wśród dorosłych dominowały osoby powyżej 55 r.ż.

Jednocześnie w 2018 r. **raportowano 2,65 mln dorosłych chorych z cukrzycą leczonych farmakologicznie - wzrost o 31% od 2013 r. (od 2,02 mln chorych w 2013 r.)**.<sup>12</sup>

Osoby chore stanowiły w 2018 r. 9,1% populacji dorosłych. W przypadku dzieci i młodzieży w 2018 r. chorowało 22,0 tys. osób, co stanowiło 3,2% populacji dzieci i młodzieży.<sup>12</sup> Poniżej zebrano dane przedstawione w raporcie NFZ (na podstawie danych NFZ i GUS) odnośnie występowania cukrzycy wśród osób dorosłych w Polsce (w oparciu o dane o udzielonych świadczeniach), w tym standaryzowane względem wieku i płci współczynnik chorobowości.

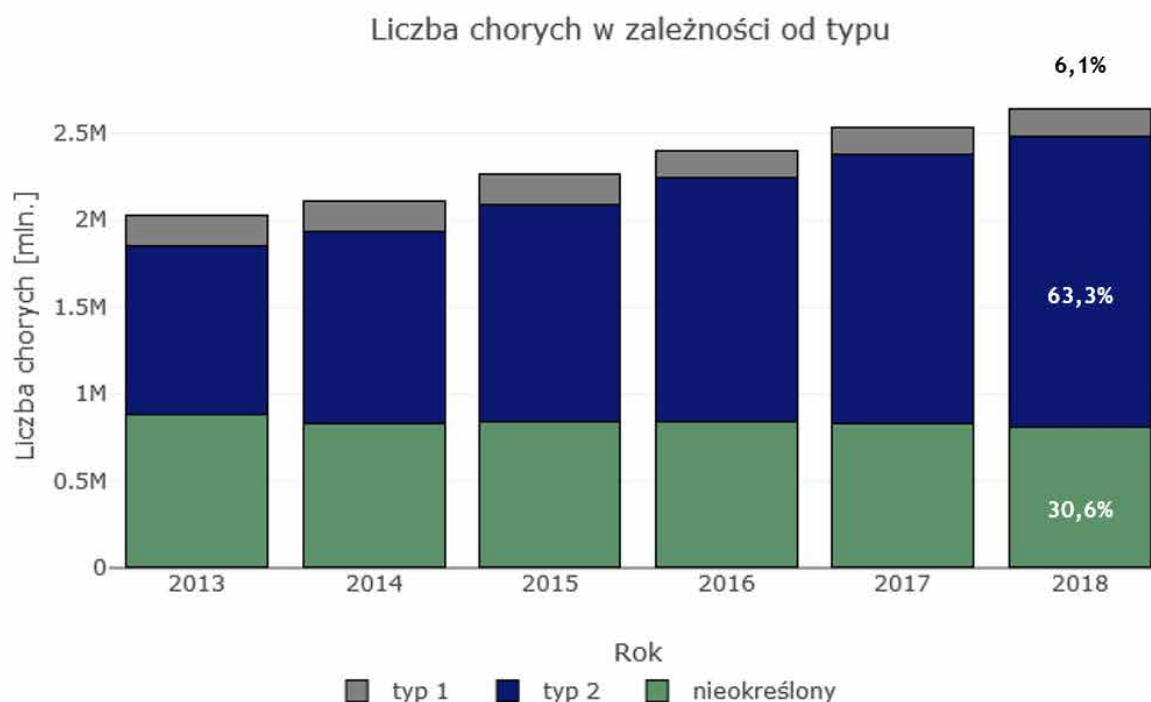
Tab. 3. Występowanie cukrzycy wśród osób dorosłych w Polsce (na podstawie danych o udzielonych świadczeniach, dane NFZ i GUS).<sup>12</sup>

Rok	Liczba chorych w tys. - ogółem (K/M)	% populacji dorosłych	Współczynnik chorobowości na 1000 dorosłych - ogółem (K/M)	Standaryzowany względem wieku i płci współczynnik chorobowości na 1 000 dorosłych - ogółem (K/M)
2013	2 485 (1 397/ 1 088)	7,9%	78,9 (84,9/ 72,3)	77,6 (84,6/ 71,1)
2014	2 550 (1 423/ 1 127)	8,1%	80,9 (86,3/ 74,9)	78,2 (83,7/ 72,3)
2015	2 613 (1 446/ 1 167)	8,3%	82,9 (87,7/ 77,5)	78,9 (83,8/ 73,5)
2016	2 709 (1 492/ 1 217)	8,6%	85,9 (90,5/ 80,8)	80,5 (85,2/ 75,4)
2017	2 794 (1 532/ 1 262)	8,9%	88,7 (93,0/ 83,9)	81,9 (86,4/ 77,0)
2018	2 864 (1 564/ 1 300)	9,1%	91,0 (95,1/ 86,5)	82,9 (87,3/ 78,1)

K - kobiety, M - mężczyźni.

Na podstawie danych epidemiologicznych z raportu NFZ nie jest możliwe jednoznaczne określenie liczby chorych z cukrzycą typu 2 - 30,6% chorych nie miało zaraportowanego typu cukrzycy - patrz rys. poniżej.

Rys. 4. Udział poszczególnych typów cukrzycy w kolejnych latach (<http://analizy.mz.gov.pl:8080/app/cukrzyca>).



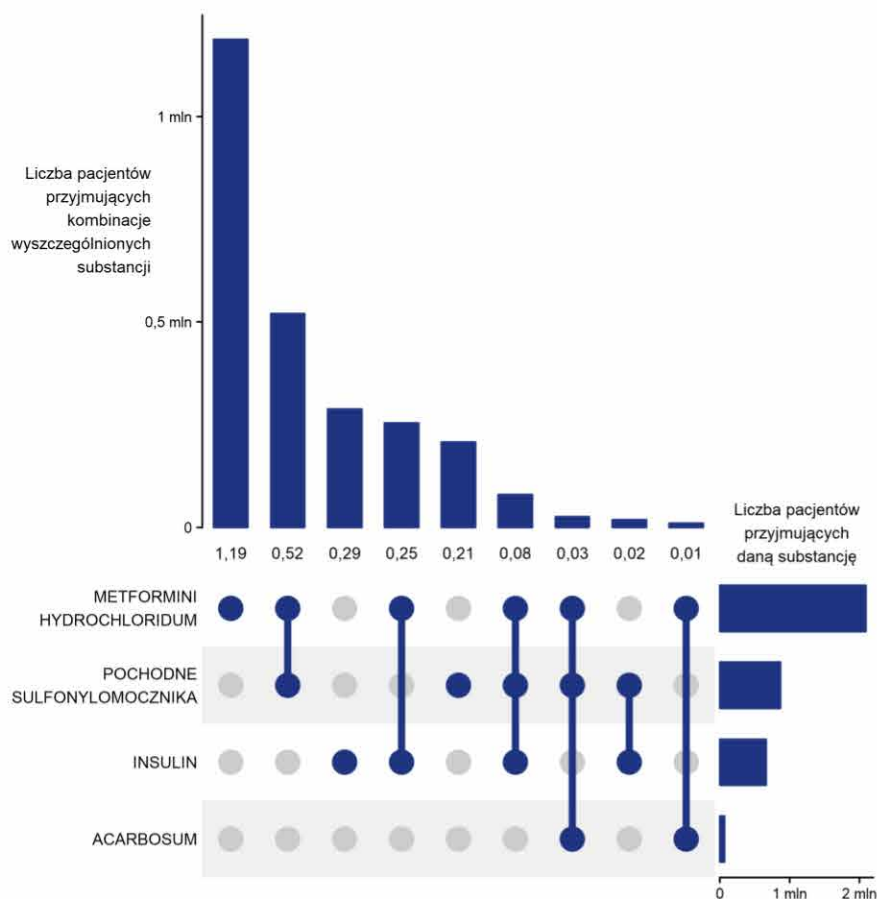
Źródło: opracowanie DAiS na podstawie danych NFZ

Stąd, odsetek pacjentów z cukrzycą typu 2 oszacowano w oparciu o dane ze wspomnianego raportu, na podstawie zużycia insuliny stosowanych w monoterapii. Z liczby chorych z cukrzycą stosujących leczenie farmakologiczne odjęto chorych leczonych samą insulina (w oparciu o dane z raportu NFZ, patrz wykres poniżej), zakładając, że odpowiadają oni chorym z cukrzycą typu 1 (założenie upraszczające). W efekcie odsetek chorych z cukrzycą typu 2 wyniósł 88,85%.

**Przyjmując powyższe założenie liczba chorych z cukrzycą typu 2 w 2018 r. mogła wynosić 2,33 mln chorych leczonych farmakologicznie.**

Wartość ta jest zbliżona do oszacowania liczby chorych przez proporcjonalne rozłożenie chorych z nieokreślonym typem cukrzycy (0,81 mln chorych) na chorych z cukrzycą typu 1 i 2. Tak oszacowana liczebność chorych wynosi 2,42 mln (1,68 mln chorych z rozpoznaną cukrzycą typ 2 oraz 0,74 mln wśród chorych z pierwotnie nieokreślonym typem cukrzycy).

**Rys. 5. Najczęstsze kombinacje wykupionych substancji czynnych, stosowanych w leczeniu cukrzycy, przez dorosłych pacjentów (2018 r.).<sup>12</sup>**

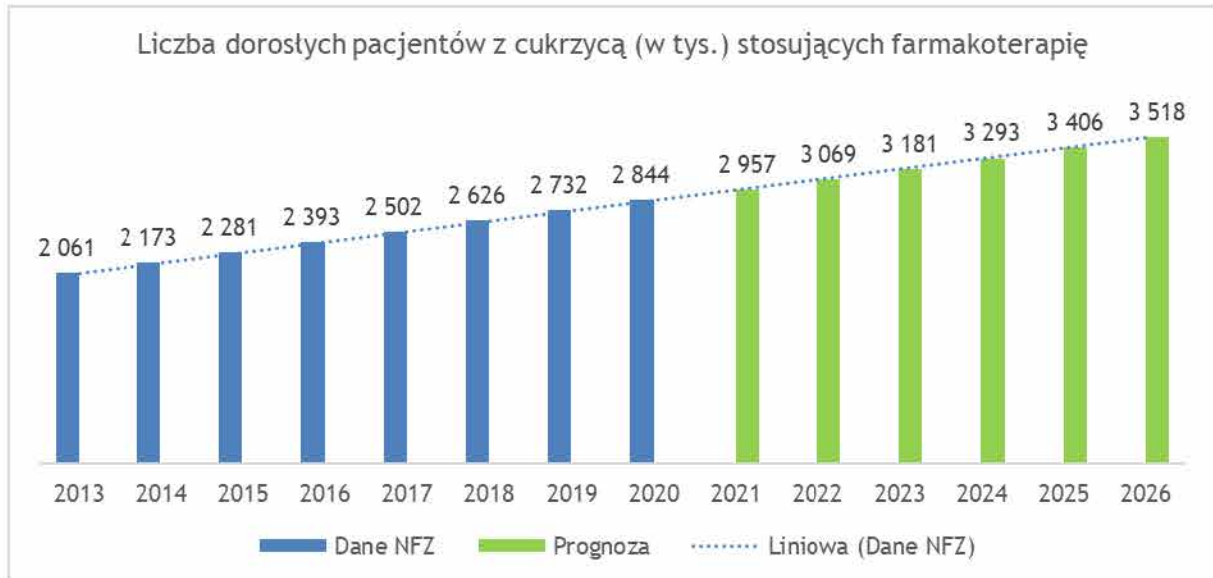


Źródło: wykres 4.9 z raportu NFZ na temat cukrzycy.<sup>12</sup>

W oparciu o powyższe dane można oszacować, że chorych z cukrzycą, stosujących farmakoterapię, jest obecnie 3 181 tys. a w kolejnych latach będzie 3 293 tys. (rok 2024) oraz 3 406 tys. (rok 2025), czyli przyjmując, że 88,85% z tego dotyczy cukrzycy typu 2,

chorych z cukrzycą typu 2 (stosujących farmakoterapię), byłoby 2 836 tys. w 2023 r., 2 926 tys. w 2024 r. i 3 026 tys. w 2025 r.

**Rys. 6. Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą (w tys.) stosujących farmakoterapię - dane NFZ dla lat 2013-2018 ekstrapolowane zgodnie z trendem liniowym na lata 2019-2026.<sup>12</sup>**



Źródło: wykres 4.9 z raportu NFZ na temat cukrzycy.<sup>12</sup>

Powyższe dane zestawiono z danymi AOTMiT pozyskanymi z bazy SWIAD NFZ na potrzeby AWA Maysiglu.<sup>15</sup>

Zgodnie z prezentowanymi wynikami w AWA<sup>15</sup> z rozpoznaniem cukrzycy typu 2 (ICD-10 E11 (cukrzyca insulinoniezależna, cukrzyca typu 2) w okresie 2014 - 2021 było 3 612 142 pacjentów. Liczba pacjentów dotyczy pacjentów, którzy przynajmniej jeden raz otrzymali receptę na dowolny lek stosowany w cukrzycy.

W oparciu o prezentowane w AWA<sup>15</sup> dane nie zidentyfikowano wyraźnego trendu wzrostowego. Dlatego w tym wariancie, w kolejnych latach przyjęto założenie, że liczba pacjentów jest stała.

Liczebność chorych z cukrzycą typu 2 rozszerzono o chorych niestosujących farmakoterapii, ale stosujących dietę i ćwiczenia fizyczne. Zgodnie z badaniem Witek 2012<sup>14</sup> odsetek chorych z cukrzycą typu 2 leczonych za pomocą diety i wysiłku fizycznego wynosi 1,8%, podczas gdy odsetek chorych stosujących farmakoterapię wynosi 97,6% - patrz tabela poniżej. W związku z powyższym liczbę chorych z cukrzycą typu 2 stosujących farmakoterapię należało powiększyć o 1,84% (tj.  $[97,6\% + 1,8\%] / 97,6\%$ ).

**Tab. 4. Udział poszczególnych terapii w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 w Polsce.<sup>14</sup>**

Terapia	Udział*
dieta i wysiłek fizyczny	1,8%
doustne leki przeciwcukrzycowe	42,2%
Insulina	55,4%
% chorych stosujących leki przeciwcukrzycowe	97,6%

\* kategorie sumują się do 99,4% - pozostałe 0,6% stanowi brak jakiejkolwiek terapii (0,3%) oraz dieta (0,3%).

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego<sup>35</sup> z 2023 roku odpowiednia kontrola glikemii występuje u chorych z  $HbA_{1c} \leq 7\%$ . Na podstawie wyników badania Witek 2012<sup>14</sup> oszacowano, że poziom glikemii jest niewystarczająco kontrolowany ( $HbA_{1c} > 7\%$ ) u 47,9% chorych z cukrzycą typu 2.

W oparciu o przedstawione powyżej dane oszacowano liczbę chorych z cukrzycą typu 2 z niewystarczająco kontrolowaną glikemią (1,4-1,8 mln) – patrz tabela poniżej.

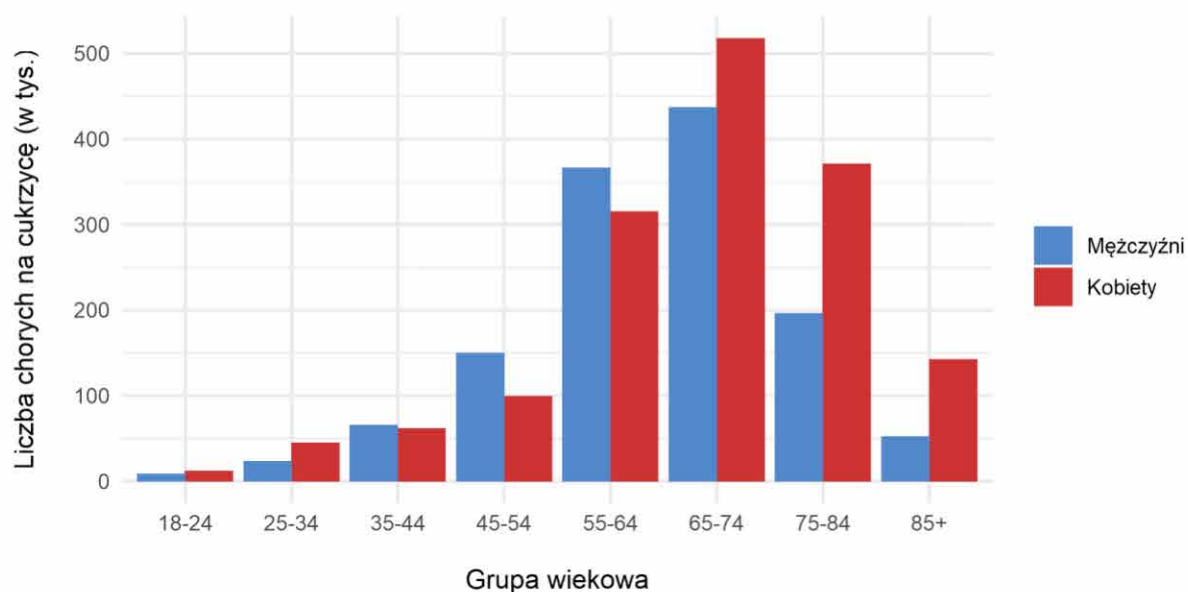
**Tab. 5. Oszacowanie rocznej liczebności populacji z cukrzycą typu 2 z niewystarczającą kontrolą glikemii (na podstawie ekstrapolowanych danych z raportu NFZ i danych AOTMiT/SWIAD NFZ).<sup>12,15</sup>**

Cukrzyca typu 2	Dane z raportu NFZ, ekstrapolowane			Dane AOTMiT/ SWIAD NFZ
	2023 I rok	2024 II rok	2025 I rok	stałe
Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą stosujących farmakoterapię	3 181 100	3 293 300	3 405 500	3 612 142
Chorzy z cukrzycą typu 2, %	88,85%	88,85%	88,85%	
Rozszerzenie populacji o chorych niestosujących farmakoterapii, ale stosujących dietę i ćwiczenia fizyczne	101,84%	101,84%	101,84%	101,84%
Chorzy z niewystarczającą kontrolą glikemii ( $HbA_{1c} > 7\%$ )	47,9%	47,9%	47,9%	47,9%
<b>Liczba chorych z cukrzycą typu 2 z niewystarczającą kontrolą glikemii</b>	<b>1 378 758</b>	<b>1 427 388</b>	<b>1 476 018</b>	<b>1 762 052</b>

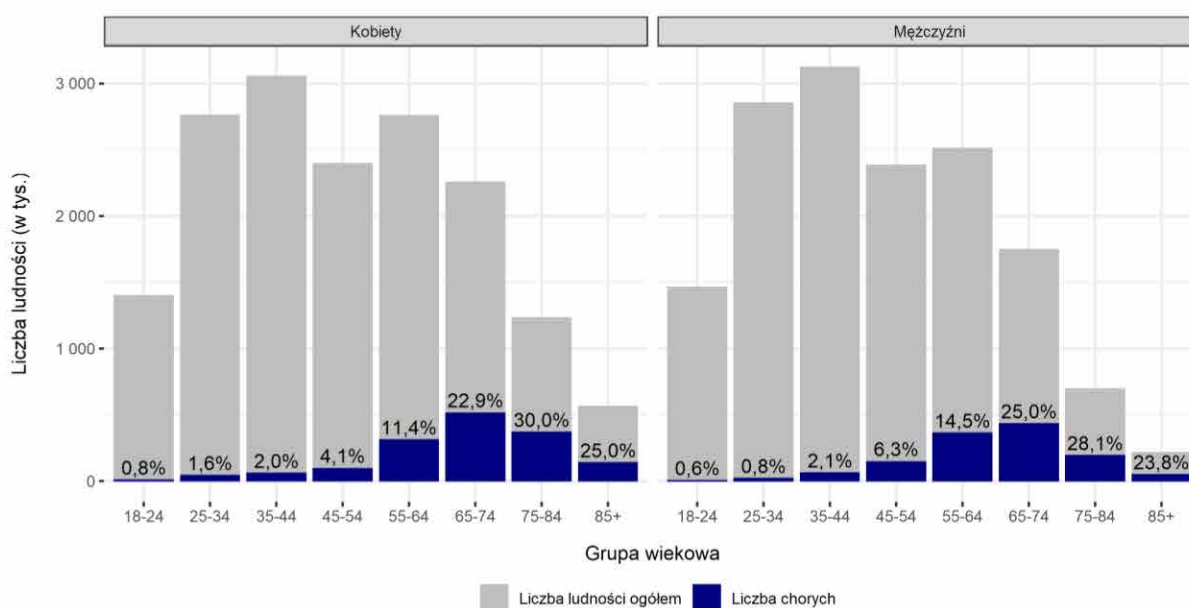
Zgodnie z raportem NFZ wśród dorosłych najliczniejszą grupę chorych na cukrzycę w 2018 r. stanowiła grupa kobiet w wieku od 65 do 74 lat (patrz wykres poniżej). Dla obydwu płci odsetek chorych w całej populacji wzrastał wraz z grupą wiekową aż do 85. r.ż. (patrz kolejny wykres).<sup>12</sup>



Rys. 7. Liczba dorosłych osób chorych na cukrzycę wg płci i grup wiekowych (2018 r.; na podstawie danych NFZ).<sup>12</sup>



Rys. 8. Liczba i odsetek dorosłej ludności chorej na cukrzycę wg płci i grup wiekowych (2018 r.; na podstawie danych NFZ i GUS).<sup>12</sup>



W latach 2013-2018 zachorowalność rejestrowana na cukrzycę (obliczona na podstawie danych o zrealizowanych świadczeniach) wzrosła wśród osób dorosłych o 13,7% - patrz tabela poniżej. Jedynie w połowie za ten wzrost odpowiada zmiana struktury demograficznej.<sup>12</sup>

Tab. 6. Zachorowalność i współczynnik zapadalność na cukrzycę wśród dorosłych w Polsce (na podstawie danych o udzielonych świadczeniach, dane NFZ i GUS).<sup>12</sup>

Rok	Zachorowalność w tys. - ogółem (K/M)	Współczynnik zapadalności na 1000 dorosłych - ogółem (K/M)
2013	301,4 (163,0/ 138,4)	9,6 (9,9/ 9,2)
2014	326,0 (176,2/ 149,8)	10,3 (10,7/ 10,0)
2015	331,3 (177,7/ 153,5)	10,5 (10,8/ 10,2)
2016	341,4 (184,2/ 157,2)	10,8 (11,2/ 10,4)
2017	337,0 (181,9/ 155,1)	10,7 (11,0/ 10,3)
2018	342,6 (184,0/ 158,6)	10,9 (11,2/ 10,6)

K - kobiety, M - mężczyźni.

### Obciążenie chorobą

W 2018 r. liczba dorosłych osób, którym udzielono świadczenia z rozpoznaniem cukrzycy (głównym lub współistniejącym) wyniosła 2,18 mln. W porównaniu do roku 2013 stanowi to wzrost o 14,2% - patrz tabela poniżej. Wśród osób poniżej 18 r.ż. udzielono świadczeń 15,8 tys. chorym. Recepty na leki stosowane w leczeniu cukrzycy lub paski do oznaczania glukozy we krwi zrealizowało w 2018 r. 2,85 mln osób (2,63 mln dorosłych oraz 20,2 tys. dzieci i młodzieży).<sup>12</sup>

Tab. 7. Świadczenia udzielone osobom dorosłym z rozpoznaniem cukrzycy (głównym lub współistniejącym) w latach 2013-2018 w Polsce (na podstawie danych NFZ).<sup>12</sup>

Rok	Liczba pacjentów łącznie (w tys.)	Podstawowa opieka zdrowotna		Ambulatoryjna opieka specjalistyczna		Lecznictwo szpitalne	
		Liczba porad (w tys.)	Liczba pacjentów (w tys.)	Liczba porad (w tys.)	Liczba pacjentów (w tys.)	Liczba hospitalizacji (w tys.)	Liczba pacjentów (w tys.)
2013	1 905	5 960	1 584	2 347	783	351	279
2014	1 995	6 298	1 659	2 451	825	356	283
2015	2 040	5 895	1 674	2 540	872	352	281
2016	2 100	5 954	1 711	2 580	907	352	278
2017	2 142	6 035	1 736	2 562	928	353	279
2018	2 176	5 937	1 754	2 562	939	354	279

Zgodnie z danymi Instytutu Pomiaru i Oceny Zdrowia liczba zgonów w 2017 r. w Polsce z powodu cukrzycy wyniosła 6 655 a współczynnik umieralności wyniósł 17,33 zgony na 100 000 osób.<sup>12</sup>

**Tab. 8. Umieralność z powodu cukrzycy w Polsce w 2017 r.<sup>12</sup>**

Rok	Liczba (zakres)	Współczynnik (zakres) na 100 000 osób
Rozpowszechnienie (chorzy)	3 770 489,45 (3 406 723,48 - 4 175 818,96)	9 820,76 (8 873,28 - 10 876,49)
Zapadalność (nowe przypadki)	155 849,85 (140 408,19 - 173 145,92)	405,93 (365,71 - 450,98)
Umieralność (Zgony)	6 654,61 (6 191,69 - 7 152,32)	17,33 (16,13 - 18,63)

Jak wspomniano wyżej, w latach 2006-2009 został przeprowadzony pilotażowy projekt Rejestru Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce (badanie Witek 2012<sup>14</sup>). Charakterystyka chorych w badaniu Witek 2012 wykazała, że 47,9% chorych z cukrzycą typu 2 miało niewystarczająco kontrolowaną glikemię ( $HbA_{1c} > 7\%$ ). Większość chorych (tj. 97,6%) z cukrzycą typu 2, zgodnie z badaniem Witek 2012, stosowała farmakoterapię, a odsetek chorych stosujący dietę i ćwiczenia był niewielki (1,8%). W badaniu analizowano również częstość występowania powikłań cukrzycy typu 2, w tym choroby wieńcowej (41,0%), choroby naczyń mózgowych (11,5%), choroby naczyń obwodowych (11,0%) czy nefropati (10,3%).

Cukrzyca stanowi coraz większy problem zdrowotny i społeczny. W Polsce problem ten dotyczy 9% populacji, a koszt świadczeń, wyrobów medycznych i leków stosowanych w cukrzycy wyniósł w 2018 r. 1,9 mld zł (wzrost o 23% w porównaniu do 2013 r.)<sup>12</sup>:

- 50% stanowiły koszty leków stosowanych w leczeniu cukrzycy,
- 25% paski do oznaczania glukozy we krwi,
- 21% świadczenia udzielone z powodu cukrzycy inne niż pompy insulinowe,
- 4% pompy insulinowe i system ciągłego monitorowania glikemii.

Dopłata pacjentów wyniosła w 2018 r. 0,45 mld zł i była o 35% wyższa niż w 2013 r.<sup>12</sup>

Wartość refundacji (recepty na leki stosowane w leczeniu cukrzycy lub paski do oznaczania glukozy we krwi) wyniosła 1,45 mld zł, a dopłaty pacjentów 0,44 mld zł. Średnia wartość refundacji na pacjenta wyniosła w 2018 r. 507 zł (spadek o 6 zł w porównaniu do 2013 r.) a wartość dopłaty pacjenta 155 zł (spadek o 46 zł w porównaniu do 2013 r.)<sup>12</sup>

Z terapii z wykorzystaniem osobistej pompy insulinowej skorzystało w 2018 r. 18,9 tys. chorych (wzrost o 60% w porównaniu do 2013 r.). Są to osoby, którym założono pompę, zrefundowano zestawy infuzyjne do pompy lub zbiorniki na insulinę. Koszt terapii pompowej poniesiony przez NFZ wyniósł w 2018 r. 77,9 mln zł i wzrósł o 51% w odniesieniu do 2013 roku. Dopłaty chorych wyniosły w 2018 r. 5,1 mln zł a w 2014 r. wyniosły 1,9 mln zł.<sup>12</sup>

Od 2018 r. dla osób do 26 r.ż. refundowane są urządzenia wykorzystywane w systemie ciągłego monitorowania glikemii. W okresie marzec 2018-kwiecień 2019 zlecenia na refundację tych urządzeń zrealizowało 3,1 tys. pacjentów. Refundacja urządzeń przez NFZ w tym okresie wyniosła 16 mln zł, a dopłaty pacjentów 7,2 mln zł.<sup>12</sup>

Do późnych powikłań cukrzycy należą m.in. retinopatia cukrzycowa, niewydolność nerek, choroba niedokrwienna serca, udar mózgu. Osoby z cukrzycą stanowiły 30-40% pacjentów z niewydolnością nerek, chorobą niedokrwienną serca czy udarem mózgu.<sup>12</sup>

Liczba amputacji u dorosłych osób z cukrzycą wzrosła z 7,1 tys. w roku 2014 do 8,7 tys. w 2018 r. (wzrost o 23%). W przeliczeniu na 1000 osób realizujących recepty na leki stosowane w cukrzycy i paski do oznaczania glukozy, liczba amputacji pozostawała na zbliżonym poziomie w latach 2014-2018. W roku poprzedzającym dużą amputację 37% pacjentów nie miało udzielonego żadnego świadczenia z powodu cukrzycy (wg rozpoznania głównego), a 77% pacjentów nie korzystało z poradni diabetologicznej.<sup>12</sup>

W 2018 r. świadczenia finansowane przez NFZ z powodu cukrzycy (z rozpoznaniem głównym) zostały udzielone 1,77 mln dorosłych pacjentów – o 57 tys. więcej niż w roku 2013, co stanowi wzrost o 3,3%. Wartość refundacji udzielonych świadczeń wyniosła w 2018 r. 376,4 mln zł (wzrost o 2,2% w porównaniu do 2013 r.). Średni koszt refundacji świadczeń w przeliczeniu na pacjenta wynosił w 2013 r. 475 zł, a w 2018 zł 427 zł - patrz tabela poniżej.<sup>12</sup>

**Tab. 9. Liczba pacjentów (w tys.) i koszt refundacji świadczeń (w mln zł) udzielonych z powodu cukrzycy (dorośli) w Polsce (na podstawie danych NFZ).<sup>12</sup>**

Rok	Łącznie			Ambulatoryjna opieka specjalistyczna		Lecznictwo szpitalne	
	Liczba pacjentów (w tys.)	Koszt (w mln zł)	Średnia wartość refundacji świadczeń w przeliczeniu na dorosłego pacjenta (w zł)	Liczba pacjentów (w tys.)	Koszt (w mln zł)	Liczba pacjentów (w tys.)	Koszt (w mln zł)
2013	1 717,5	368,3	474,6	754,2	94,9	85,6	238,1
2014	1 762,4	344,1	426,8	787,5	98,1	78,8	210,6
2015	1 769,1	354,0	421,4	823,0	102,5	78,0	215,0
2016	1 790,8	355,5	411,5	849,4	102,7	75,3	217,2
2017	1 784,8	355,8	407,2	861,7	103,7	71,7	215,8
2018	1 774,4	376,4	426,6	864,4	109,8	71,0	230,3

W celu pomiaru obciążenia chorobą wykorzystano wskaźnik DALY oznaczający lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *disability adjusted life-years*). Wskaźnik ten wyraża lata życia utracone wskutek przedwczesnego zgonu bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku doznanego urazu lub choroby. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku w zdrowiu. Wskaźnik DALY obliczany jest jako utraconych lat życia (ang. *Years of Life Lost*, YLL) z powodu przedwczesnej umieralności w populacji i lat przeżytych w niepełnosprawności (ang. *Disability adjusted Life Years*, YLD) dla osób żyjących z daną jednostką chorobową lub jej skutkami.<sup>16</sup>

Zgodnie z danymi Instytutu Pomiaru i Oceny Zdrowia (ang. *Institute for Health Metrics and Evaluation*, IHME) na temat globalnych obciążeń chorobami cukrzycą w 2017 r. w Polsce przyczynił się do utraty 390 848,7 lat życia w zdrowiu (2,89% DALY utraconych z powodu wszystkich chorób w Polsce; wzrost DALY rok do roku w latach 1990-2017 wyniósł średnio 1%)<sup>17</sup> – patrz tabela poniżej.

Tab. 10. Cukrzyca - obciążenie chorobą w Polsce w 2019 r. – DALY, YLL, YLD (liczba/współczynnik na 100 000 osób).<sup>17</sup>

DALY	YLL	YLD
490 798,32 / 1 276,98	147 899,24 / 384,81	342 899,08 / 892,17

## 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.<sup>8</sup>

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.<sup>18</sup>

Etiologiczna klasyfikacja cukrzycy zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2023 r. przedstawia się następująco:

- 1) cukrzyca typu 1 - autoimmunologiczna destrukcja komórek  $\beta$  trzustki, prowadząca zwykle do bezwzględnego niedoboru insuliny;
- 2) cukrzyca typu 2 - postępująca utrata zdolności komórek  $\beta$  trzustki do prawidłowej sekrecji insuliny z towarzyszącą insulinoopornością;
- 3) inne typy cukrzycy:
  - genetyczne defekty czynności komórek  $\beta$ ;
  - defekt genetyczny upośledzający działanie insuliny;
  - choroby zewnątrzwydzielniczej części trzustki;
  - endokrynopatie;
  - wywołane lekami;
  - choroby infekcyjne;
  - rzadkie formy o podłożu immunologicznym;
  - inne zespoły genetyczne związane z cukrzycą;
- 4) cukrzyca ciążowa.<sup>35,8,19</sup>

Zgodnie z klasyfikacją cukrzycy wg raportu WHO podział cukrzycy przedstawia się następująco:<sup>20</sup>

- 1) cukrzyca typu 1 (bez podtypów);
- 2) cukrzyca typu 2 (bez podtypów);
- 3) hybrydowe formy cukrzycy:
  - powoli ewoluująca cukrzyca u dorosłych z udziałem układu odpornościowego;
  - cukrzyca typu 2 podatna na ketozę;
- 4) inne określone typy:
  - cukrzyca monogenowa;
  - 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;
- 5) cukrzyca niesklasyfikowana gdzie indziej (kategoria tymczasowa)
- 6) hiperglikemia po raz pierwszy wykryta podczas ciąży
  - cukrzyca w ciąży;
  - cukrzyca ciążowa.

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych wg ICD-10 wyróżniono następujące typy cukrzycy:<sup>21</sup>

- E10 - Cukrzyca typu 1,
- E11 - Cukrzyca typu 2,
- E12 - Cukrzyca związana z niedożywieniem,
- E13 - Inne określone postacie cukrzycy,
- E14 - Cukrzyca nieokreślona.

## 2.4 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 (niewytłumaczona celowym odchudzaniem),
- 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.<sup>10,35</sup>

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

Tab. 11. Cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 1 i typu 2.<sup>22</sup>

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
płeć	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.<sup>10</sup>

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.<sup>10</sup>

Zgodnie z raportem NFZ<sup>12</sup>, wśród 1,77 mln dorosłych pacjentów, którym w 2018 r. udzielono świadczenie z rozpoznaniem głównym cukrzycy (w POZ, POZ i AOS lub AOS, odpowiednio 888,3 tys., 50,7%, 432,5 tys., 24,7%, 431,9 tys., 24,6%), dla 38,5% (683 tys.) sprawozdano również rozpoznanie współistniejące. Najczęstszymi rozpoznaniami współistniejącymi przy rozpoznaniu głównym cukrzyca w 2018 r. były:

- nadciśnienie tętnicze (NT, I10-I14 wg ICD-10)—428,4 tys. pacjentów,
- zaburzenia przemian lipidów i inne lipidemie (E78 wg ICD-10)—167,7 tys. pacjentów,
- choroba niedokrwienna serca (ChNS, I20-I25 wg ICD-10)—70,8 tys. pacjentów,
- otyłość (E66 wg ICD-10)—42,8 tys. pacjentów

i dotyczyły w sumie 510,6 tys. dorosłych pacjentów, czyli ok. 74,7% wszystkich dorosłych pacjentów, którym udzielono świadczenie z powodu cukrzycy i sprawozdano rozpoznanie współistniejące.<sup>12</sup>

## 2.5 Historia naturalna

Cukrzyca typu 2 jest chorobą o dynamicznie zmieniającym się przebiegu, postępującym od dominującej insulinooporności, poprzez kompensacyjną hiperinsulinemię, do wyczerpania możliwości wydzielniczych komórek  $\beta$ . W początkowym okresie rozwoju cukrzycy typu 2 zmniejszona wrażliwość na insulinę jest kompensowana coraz intensywniejszym jej wydzielaniem przez komórki  $\beta$ . 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  $\beta$ . Jeżeli sprawność wydzielnicza komórek  $\beta$  jest duża, to hiperinsulinemia (kompensująca hiperglikemię) może się długo utrzymywać i sprzyjać postępowi miażdżycy. Kiedy rezerwy wydzielnicze komórek  $\beta$  zaczynają się wyczerpywać, skuteczne jest wdrożenie, oprócz leków poprawiających insulinooporność, także leków pobudzających wydzielanie insuliny. Dalsze wyczerpywanie się rezerw komórek  $\beta$  jest przyczyną nieskuteczności doustnych leków przeciwcukrzycowych i wymagane jest rozpoczęcie leczenia insuliną. Niewyrównanie metabolizmu zagraża szybszym rozwojem przewlekłych powikłań. Brytyjskie badanie UKPDS potwierdziło ten postępujący charakter choroby, wymagający modyfikacji leczenia w zależności od zmieniającej się sytuacji



patofizjologicznej. Niewyrównanie metaboliczne zagraża szybszym rozwojem przewlekłych powikłań.<sup>8</sup>

### **Powikłania cukrzycy**

Powikłania powodowane przez cukrzycę można podzielić na dwie grupy:

- ostre - zagrażające życiu zaburzenia metaboliczne wynikające zwykle z opóźnień, błędów lub szczególnych utrudnień 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, patogenego działania hiperglikemii na układ naczyniowy, nerwowy, a także - w mniejszym stopniu - na inne narządy i układy.<sup>23</sup>

Przewlekłe powikłania cukrzycy są głównym wyzwaniem współczesnej diabetologii. Trudności w osiągnięciu kryteriów wyrównania cukrzycy powodują, że nie udaje się w pełni zapobiegać rozwojowi powikłań mikro- (uszkodzenia małych naczyń) i makroangiopatycznych (uszkodzenia dużych naczyń).<sup>8</sup>

Do powikłań mikroangiopatycznych tradycyjnie zalicza się:

- powikłania oczne;
- powikłania nerkowe;
- neuropatię cukrzycową, w tym stopę neuropatyczną<sup>8</sup>.

Nie jest to jednak ścisły podział, ponieważ:

- w tych powikłaniach istotną rolę może odgrywać makroangiopatia (nadciśnienie tętnicze w retinopatii cukrzycowej i nefropatii) i pierwotne zmiany metaboliczne (w neuropatii i zaćmie cukrzycowej aktywacja szlaku polioliowego);
- zaburzenia małych naczyń dotyczą całego ustroju a wyżej wymienione powikłania są najczęstsze i prowadzą do inwalidztwa.<sup>8</sup>

Powikłania makroangiopatyczne związane są głównie z przyśpieszonym rozwojem miażdżycy.<sup>8</sup>

Do powikłań ostrych cukrzycy należą:

- kwasica i śpiączka ketonowa - może wystąpić w przebiegu cukrzycy każdego typu; stanowi często pierwszy objaw cukrzycy typu 1; śmiertelność wynosi 5%;
- zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny - występuje głównie u chorych na cukrzycę typu 2, głównie u osób starszych; śmiertelność wynosi ok. 15%;
- kwasica i śpiączka mleczanowa - występuje rzadziej niż inne stany śpiączkowe, ale śmiertelność wynosi ok. 50%;
- hipoglikemia polekowa - grozi chorym leczonym insuliną lub doustnymi środkami zwiększającymi wydzielanie insuliny; występuje częściej u chorych z cukrzycą typu 1; w przypadku wystąpienia należy spożyć węglowodany (cukry) proste zawierające 10-20 g glukozy (MP 2022); obawa przed wystąpieniem hipoglikemii może wpływać na

suboptymalne leczenie cukrzycy (np. przez zmniejszenie dawek leków), a przez to gorsze jej wyrównanie i w konsekwencji wzrost liczby powikłań.<sup>8</sup>

Wykazano, że niższy poziom glukozy, odzwierciedlany poziomem HbA<sub>1c</sub>, wiąże się z redukcją powikłań cukrzycowych. Prawidłowa kontrola glikemii, w tym pokonanie barier psychologicznych w postaci akceptacji działań niepożądanych leczenia stanowi podstawowy cel leczenia cukrzycy.<sup>24</sup>

**Tab. 12. Powikłania cukrzycowe.<sup>8</sup>**

Ostre powikłania cukrzycy	Przewlekłe powikłania cukrzycy
kwasica i śpiączka ketonowa zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny kwasica mleczanowa hipoglikemia polekowa	powikłania oczne - retinopatia cukrzycowa i inne nefropatia cukrzycowa neuropatia cukrzycowa zespół stopy cukrzycowej powikłania makroangiopatyczne zmiany skórne zmiany stawowe zmiany kostne zaburzenia psychologiczne i psychiczne

Wykazano, że niższy poziom glukozy, odzwierciedlany poziomem HbA<sub>1c</sub>, wiąże się z redukcją powikłań cukrzycowych.<sup>25</sup>

## 2.6 Rokowanie

Cukrzyca charakteryzuje się 2-4-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. W szczególności sposób zwiększa się w jej przebiegu ryzyko wystąpienia udaru mózgu, amputacji czy też zgonu.<sup>26,31</sup> Zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych jest możliwe poprzez normalizację glikemii, wyrównanie zaburzeń gospodarki lipidowej i nadciśnienia tętniczego.<sup>27</sup>

Zwiększone ryzyko rozwoju insulinooporności, a tym samym trudności w kontroli glikemii oraz powikłania sercowo-naczyniowe szczególnie często obserwowane są w przypadku chorych otyłych.<sup>28,29,30</sup> 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.<sup>8</sup>

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.<sup>31,32</sup> Cukrzyca typu 2, szczególnie źle leczona, nie skraca życie o około 12 lat, szczególnie u pacjentów, u których doszło do powikłań sercowo-naczyniowych, które są odpowiedzialne za 60% zgonów wśród chorych.<sup>33</sup>

## 2.7 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.<sup>35</sup>

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  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup> 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 przebyłą cukrzycą ciążową;
- u kobiet, które urodziły dziecko o masie ciała > 4 kg;
- z nadciśnieniem tętniczym ( $\geq$  140/90 mm Hg);
- z dyslipidemią [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.<sup>35</sup>

w przypadku występowania objawów cukrzycy:

- należy wykonać oznaczenie glikemii przygodnej - wynik  $\geq$  200 mg/dl ( $\geq$  11,1 mmol/l) jest podstawą do rozpoznania cukrzycy;

- 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  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) - rozpoznaje się cukrzycę bądź na podstawie jednorazowego oznaczenia hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) - wartość  $\geq 6,5\%$  ( $\geq 48$  mmol/mol) jest podstawą do rozpoznania cukrzycy;
- jeśli wynik jedno- lub dwukrotnego pomiaru glikemii na czczo wynosi 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) lub glikemii na czczo poniżej 100 mg/dl (5,6 mmol/l), lub HbA<sub>1c</sub> 5,7-6,4% (39-47 mmol/mol) u osoby z uzasadnionym podejrzeniem nieprawidłowej tolerancji glukozy lub cukrzycy, należy wykonać doustny test tolerancji glukozy (ang. *Oral Glucose Tolerance Test*, OGTT) - glikemia w 120. minucie OGTT  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l) jest podstawą do rozpoznania cukrzycy.

Można uznać, że glikemia na czczo, glikemia w 120. minucie OGTT i oznaczenie HbA<sub>1c</sub> w takim samym stopniu są podstawą do celów diagnostycznych, pomimo że wykrywają cukrzycę u różnych osób. W porównaniu z glikemią na czczo i HbA<sub>1c</sub> badanie glikemii w 120. minucie OGTT wykrywa większą liczbę osób z cukrzycą i stanami przedcukrzycowym.<sup>35</sup>

Do celów diagnostycznych niedopuszczalne jest wykonywanie oznaczeń glikemii przy użyciu glukometrów.<sup>35</sup>

Jeżeli u pacjenta dwa testy na rozpoznanie cukrzycy dały sprzeczne wyniki, należy powtórzyć ten test, którego wynik przekracza punkt diagnostyczny.<sup>35</sup>

## 2.8 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.<sup>34,35</sup>

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

- leki hipoglikemizujące - pochodne sulfonylomocznika;
- leki antyhiperglikemiczne:
  - pochodne biguanidu (metformina);
  - leki hamujące  $\alpha$ -glukozydazę (inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy);
  - agoniści receptora GLP-1;
  - inhibitory DPP-4 (gliptyny);
  - agoniści PRAR (pochodne tiazolidynodionu);
  - inhibitory SGLT-2, w tym **dapagliflozyna**.<sup>8,35</sup>

Doustne leki przeciwcukrzycowe stosuje się w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, łącząc ze sobą leki doustne z różnych grup, leki doustne z lekami inkretynowymi albo leki doustne z insuliną.<sup>8,35</sup>

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<sub>1c</sub>), 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  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>), otyłość brzuszna, zwiększone stężenie insuliny na czczo lub zwiększony wskaźnik insulinooporności [HOMA IR] > 5 pkt.<sup>8</sup>

### Najważniejsze rekomendacje<sup>35</sup>

Jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczęciu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2 należy rozważyć w pierwszej kolejności metforminę, inhibitory SGLT-2 (flozyny) oraz agonistów receptora GLP-1. U pacjentów z udokumentowaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub współistnieniem wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego wybór powinien uwzględniać w pierwszej kolejności efekt sercowo-naczyniowy i nefroprotekcyjny leków. [A]

Terapię skojarzoną w nowo rozpoznanej cukrzycy typu 2 należy rozważyć u pacjentów z wymienionych wyżej grup ryzyka oraz w nasilonej hiperglikemii. [A]

Jeżeli leczenie rozpoczęto od monoterapii, która staje się niewystarczająca do osiągnięcia lub utrzymania docelowej wartości HbA<sub>1c</sub>, należy dodać drugi lek przeciwhiperglikemiczny. Decyzji tej nie należy odwlekać przez okres dłuższy niż 3-4 miesiące. [A]

U pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, przy rozpoczęciu i intensyfikacji leczenia powinno się zastosować w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową. [A]

**U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca należy preferować wybór flozyn**, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania powinno się stosować agonistów receptora GLP-1. [A]

U pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową należy rozważyć obie grupy leków, zaś w przypadku licznych czynników ryzyka w pierwszej kolejności agonistów receptora GLP-1. Wczesna terapia skojarzona metforminą i/lub flozynami i/lub agonistami receptora GLP-1 powinna być w wymienionych powyżej przypadkach rozważana u każdego pacjenta niezależnie od osiągnięcia celu terapeutycznego. [A]

U wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 2 należy dążyć do osiągnięcia indywidualnie zdefiniowanych celu glikemicznego oraz masy ciała. [B]

Postępujący charakter cukrzycy typu 2 powoduje, że terapia insuliną w indywidualnie dobranych modelach jest wskazana u wielu osób z tą chorobą. [B]

Wszystkie decyzje terapeutyczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 powinny być podejmowane w porozumieniu z pacjentem i po uzyskaniu jego akceptacji. [E]

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

## 2.9 Wytyczne kliniczne w cukrzycy typu 2

### 2.9.1 Wytyczne PTD 2023<sup>35</sup>

Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2023 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 przeciwpłytkowe 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 oraz uwzględniać schorzenia towarzyszące. Jeżeli stosowana na danym etapie terapia przestaje być skuteczna, tzn. nie jest osiągana docelowa dla danego pacjenta wartość HbA<sub>1c</sub>, należy przejść po 3-4 miesiącach do kolejnego etapu. Postępowanie farmakologiczne składa się z kilku etapów. Unikanie zjawiska inercji terapeutycznej jest jednym z fundamentów efektywnej terapii cukrzycy typu 2.

Przy doborze terapii i kojarzeniu leków należy uwzględnić ich wpływ na parametry pozaglikemiczne, takie jak ryzyko sercowo-naczyniowe, masę ciała, ryzyko hipoglikemii, gospodarkę lipidową oraz przestrzegać zasady indywidualizacji leczenia. Wyniki dużych badań randomizowanych wskazują na **redukcję śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej w wyniku zastosowania niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów SGLT-2.**<sup>35</sup>

Tab. 13. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg PTD 2023.<sup>35</sup>

Etap	Postępowanie
I. Monoterapia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• modyfikacja stylu życia (redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej do 30-45 min/d.), zmniejszenie kaloryczności posiłków;</li> <li>• aby zminimalizować ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych metforminy, głównie dotyczących dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, jej stosowanie w leczeniu farmakologicznym należy inicjować poprzez monoterapię lub terapię skojarzoną. Jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2 <b>należy rozważyć w pierwszej kolejności metforminę, inhibitory SGLT-2 oraz agonistów receptora GLP-1;</b></li> <li>• <b>agoniści receptora GLP-1 i inhibitory SGLT-2 o udowodnionych korzyściach powinny być preferowane u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi, licznymi czynnikami ryzyka lub przewlekłą chorobą nerek.</b> Agonistów PPAR-<math>\gamma</math> oraz saksagliptyny nie należy stosować u osób z niewydolnością serca;</li> <li>• skuteczność terapeutyczną wdrożonego leczenia doustnego można ocenić dopiero po kilku tygodniach jej stosowania;</li> <li>• decyzja o inicjacji terapii skojarzonej w nowo rozpoznanej cukrzycy powinna być w szczególności rozważana w przypadku udokumentowanej miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, niewydolności serca, przewlekłej choroby nerek lub współistnieniu wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, a także przy nasilonej hiperglikemii (<math>HbA_{1c} &gt;8,5\%</math>). <b>U pacjentów z wymienionych wyżej grup ryzyka w modelu skojarzonym powinien się znaleźć inhibitor SGLT-2 i/lub agonista receptora GLP-1.</b></li> </ul>
II. Intensyfikacja terapii lekami doustnymi lub agonistami receptora GLP-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• modyfikacja stylu życia i dołączenie do monoterapii lub dwulekowej terapii skojarzonej leku z klasy, która nie była uprzednio stosowana: metformina lub <b>inhibitor SGLT-2</b> lub leku inkretynowego (inhibitor DPP-4 lub agonista receptora GLP-1), lub pochodnej sulfonilomocznika lub agonisty PPAR-<math>\gamma</math>. Wybór leku na każdym etapie powinien uwzględniać schorzenia towarzyszące, w pierwszym rzędzie zdiagnozowaną chorobę układu sercowo-naczyniowego oraz przewlekłą chorobę nerek, a także współistnienie otyłości, ryzyko hipoglikemii oraz możliwości finansowe pacjenta. U pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego powinno się zastosować w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca należy preferować wybór flozyn, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania, powinno się stosować agonistów receptora GLP-1. U pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową należy rozważyć obie grupy leków, zaś w przypadku licznych czynników ryzyka w pierwszej kolejności agonistów receptora GLP-1. Również w przypadku</li> </ul>

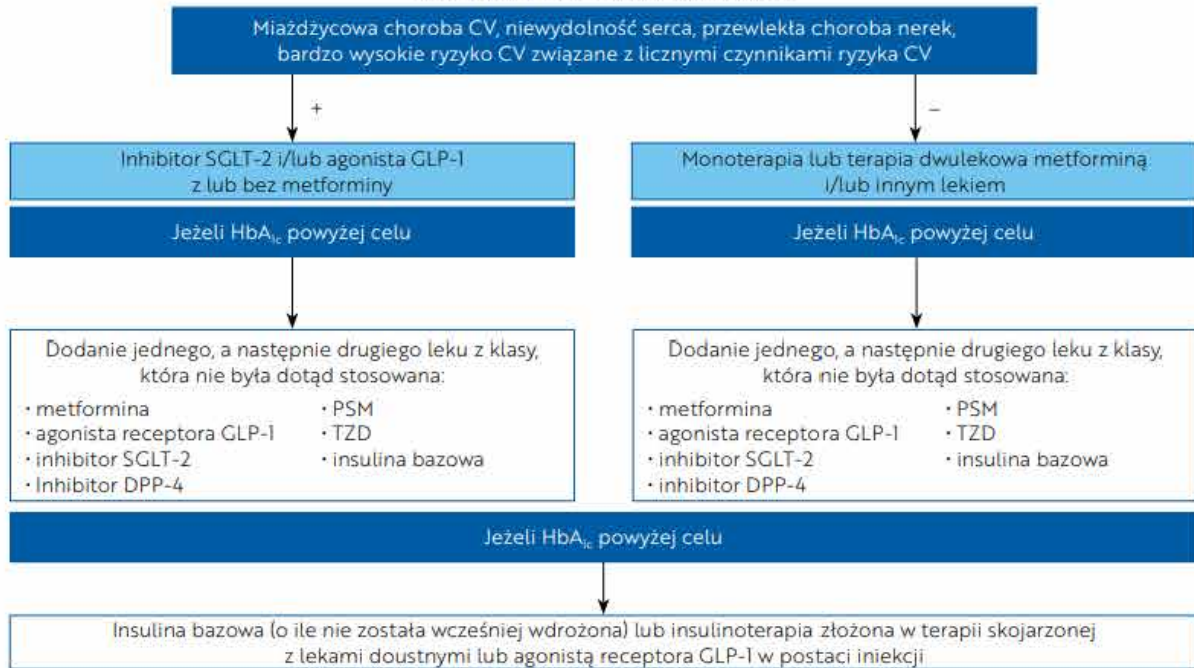
Etap	Postępowanie
	współistnienia otyłości wskazane jest preferowanie leków z grupy agonistów receptora GLP-1 lub <b>inhibitorów SGLT-2</b> . Przy dużym ryzyku hipoglikemii należy rozważyć te same grupy leków oraz inhibitor DPP-4 lub agonistę PPAR-γ.
<b>III. Intensyfikacja insulinoterapii</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• obejmuje zmianę trybu życia oraz insulinoterapię prostą - przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (analog długodziałający, insulina NPH, analog ultra długodziałający), przy jednoczesnej kontynuacji podawania metforminy oraz innych leków doustnych bądź agonisty receptora GLP-1, zwłaszcza przy współistniejącej nadwadze lub otyłości. U pacjentów na pierwszej terapii iniekcyjnej, np. insuliny bazowej lub agonście receptora GLP-1, możliwa jest intensyfikacja przez zastosowanie preparatów złożonych o stałej proporcji insuliny bazowej i agonisty receptora GLP-1;</li> <li>• modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z rekomendowaną kontynuacją metforminy oraz innych leków doustnych (metforminy, leku inkretynowego, pioglitazonu, <b>inhibitora SGLT-2</b>) lub agonisty receptora GLP-1 w iniekcjach, zwłaszcza przy utrzymującej się nadmiernej masie ciała.</li> </ul>
<b>IV. Uproszczenie modelu leczenia przeciwhiperglikemicznego (simplifikacja)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wielu pacjentów z cukrzycą typu 2 wymaga zmniejszenia złożoności i obciążeń związanych z leczeniem, w szczególności terapii insuliną oraz rozważenie liberalizacji celu glikemicznego; dotyczy to na przykład pacjentów z dużym ryzykiem hipoglikemii, zaburzeniami poznawczymi, nie przestrzegających zaleceń lekarskich, krótkim oczekiwanym czasem przeżycia lub negatywnym wpływem złożonego schematu leczenia na jakość życia;</li> <li>• zmniejszenie liczby wstrzyknięć insuliny i jej stosowanej dawki przez indywidualnie dobrane skojarzenie z lekami przeciwhiperglikemicznymi nieinsulinowymi stanowi narzędzie w tego rodzaju postępowaniu.</li> </ul>



**Rys. 9. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio nieleczonych farmakologicznie.**<sup>35</sup>

Na każdym etapie leczenia należy dążyć do osiągnięcia indywidualnie zdefiniowanych celu glikemicznego oraz masy ciała.

Edukacja i postępowanie behawioralne

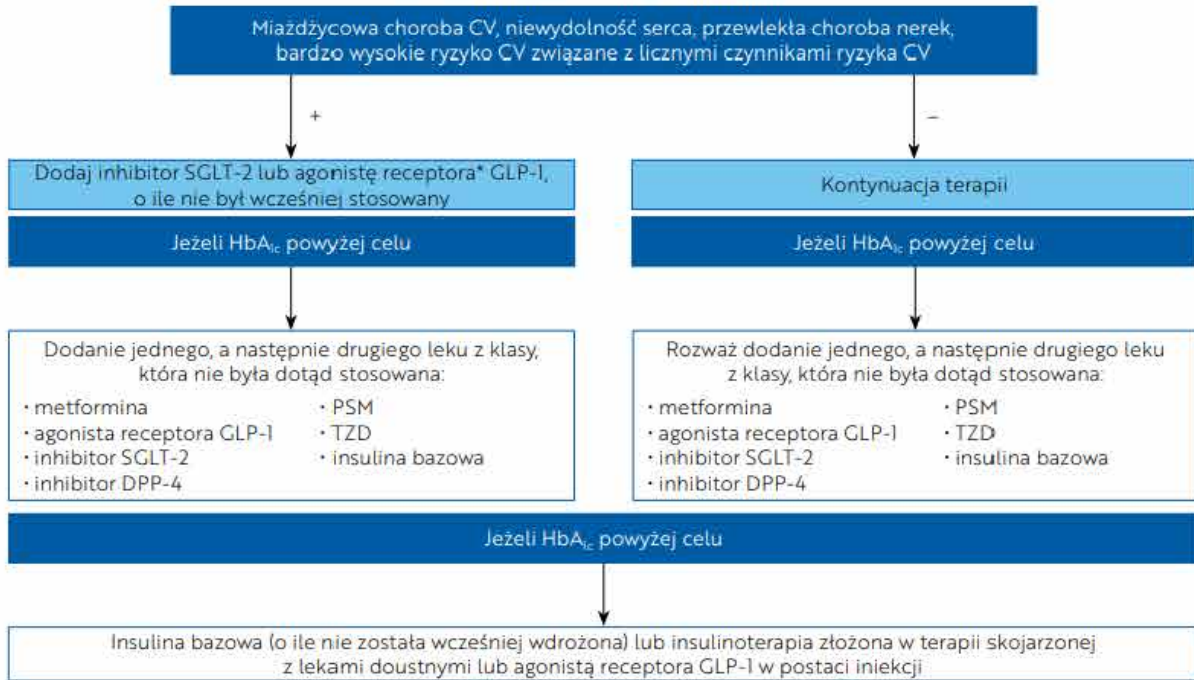


CV -układ sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular*); PSM - pochodne sulfonilomocznika; TZD - tiazolidynediony (agonista PPAR-γ).

**Rys. 10. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio leczonych metforminą i/lub innym lekiem lub lekami.** <sup>35</sup>

Pacjenci z cukrzycą typu 2 uprzednio leczeni w modelu jedno- lub dwulekowym metforminą i/lub innym lekiem lub lekami. Na każdym etapie leczenia należy dążyć do osiągnięcia indywidualnie zdefiniowanych celu glikemicznego oraz masy ciała.

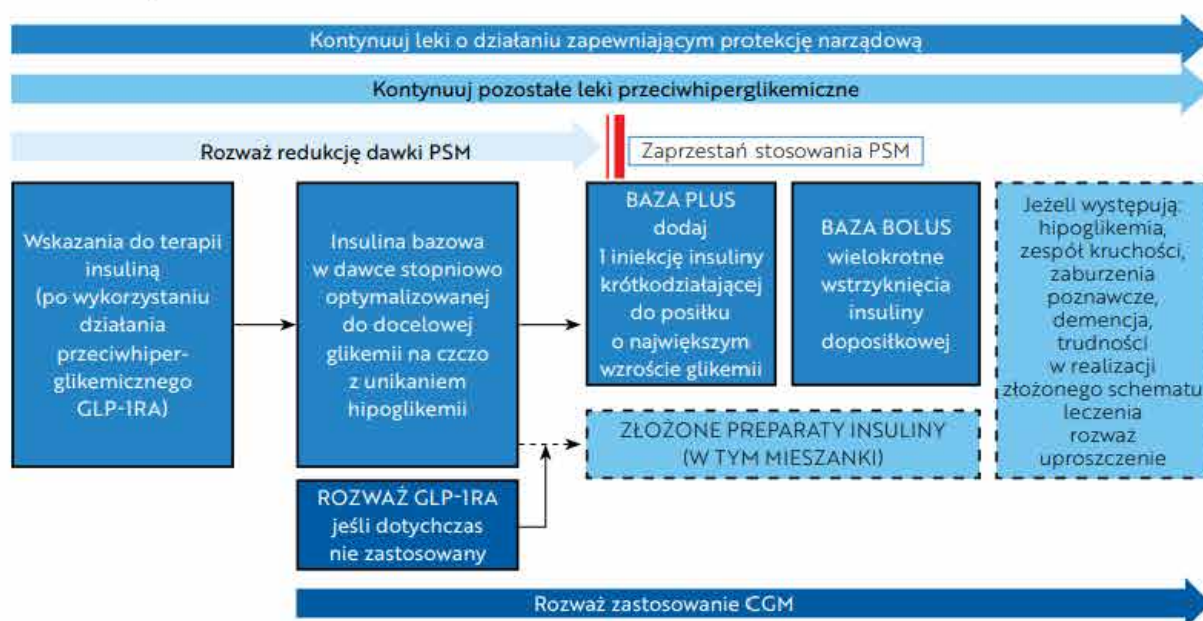
Edukacja i postępowanie behawioralne



CV -układ sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular*); PSM - pochodne sulfonilomocznika; TZD - tiazolidynediony (agonista PPAR-γ).

\* Flozynę lub agonistę receptora GLP-1 należy dodać niezależnie od stopnia złożoności modelu (np. terapia trójlekowa i czterolekowa, złożony model insulinoterapii u każdego pacjenta bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, który nie otrzymywał leków z tych grup).

**Rys. 11 Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2. Modele rozpoczęcia i intensyfikacji insulinoterapii.**<sup>35</sup>



## 2.9.2 Wytyczne ADA 2023<sup>36</sup>

Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ang. *the American Diabetes Association*, ADA) dotyczące farmakologicznego i ogólnego leczenia cukrzycy typu 2 z 2023 roku przedstawiono poniżej:

**Tab. 14. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg ADA 2023.**

Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2023
Wybór terapii pierwszego rzutu jest uzależniony od chorób współistniejących oraz indywidualnych celów leczenia pacjenta (siła zalecenia A).
U dorosłych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, niewydolności serca i/lub przewlekłej choroby nerek, schemat leczenia powinien obejmować leki redukujące ryzyko sercowo-naczyniowe (siła zalecenia A).
Należy zastosować skuteczne podejście farmakologiczne, zapewniające osiągnięcie przez chorego celów terapeutycznych, obejmujące m.in. leczenie metforminą lub innymi lekami w tym także w terapii skojarzonej (siła zalecenia A).
Terapia metforminą powinna być kontynuowana w momencie rozpoczynania insulinoterapii, tak długo jak jest tolerowana i nie jest przeciwwskazana (siła zalecenia A).
Wczesne rozpoczęcie terapii skojarzonej można rozważyć u niektórych chorych na początku leczenia w celu wydłużenia czasu do niepowodzenia leczenia (siła zalecenia A).

**Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2023**

Wczesne rozpoczęcie leczenia insuliną należy rozważyć, jeśli istnieją dowody na utrzymujący się katabolizm (utrata wagi), jeśli występują objawy hiperglikemii lub jeśli poziom  $A_{1c}$  (>10%) lub poziomy glukozy we krwi ( $\geq 300$  mg/dl ) są bardzo wysokie (siła zalecenia E).

Wybór sposobu leczenia (stosowanych leków) powinien być ustalony indywidualnie, przy uwzględnieniu współistniejących chorób sercowo-naczyniowych, skuteczności, ryzyka wystąpienia hipoglikemii, wpływu na masę ciała, kosztów, ryzyka efektów ubocznych i preferencji pacjenta (siła zaleceń E).

**U pacjentów z cukrzycą typu 2 ze stwierdzoną miażdżycą układu sercowo-naczyniowego lub wskaźnikami wysokiego ryzyka, stwierdzoną chorobą nerek lub niewydolnością serca, zaleca jest stosowanie inhibitorów SGLT-2 lub agonistów receptora GLP-1, z potwierdzonym pozytywnym wpływem w przypadku występowania chorób sercowo-naczyniowych, jako część schematu obniżania poziomu glukozy niezależnie od  $A_{1c}$  i biorąc pod uwagę czynniki specyficzne dla pacjenta (siła zalecenia A).**

U chorych z cukrzycą typu 2, zalecane jest stosowanie agonistów receptora GLP-1, a nie insuliny, jeśli jest to możliwe (siła zalecenia A).

Jeśli stosowana jest insulina, terapia skojarzona z analogiem GLP-1 jest terapią zalecaną w celu osiągnięcia większej skuteczności, dłuższego czasu trwania efektów leczenia oraz korzystnego wpływu w zakresie masy ciała oraz hipoglikemii (siła zalecenia A).

Nie należy opóźniać intensyfikacji leczenia u chorych z cukrzycą typu 2, którzy nie osiągają celów leczenia (siła zalecenia A).

Schematy leczenia powinny być poddawane regularnej ocenie (co 3-6 miesięcy) i być dostosowywane w razie potrzeby, aby uwzględnić określone czynniki wpływające na wybór leczenia (siła zalecenia E).

Rys. 12. Terapia przeciwhiperlikemiczna w cukrzycy typu 2 zgodnie z wytycznymi ADA 2023.

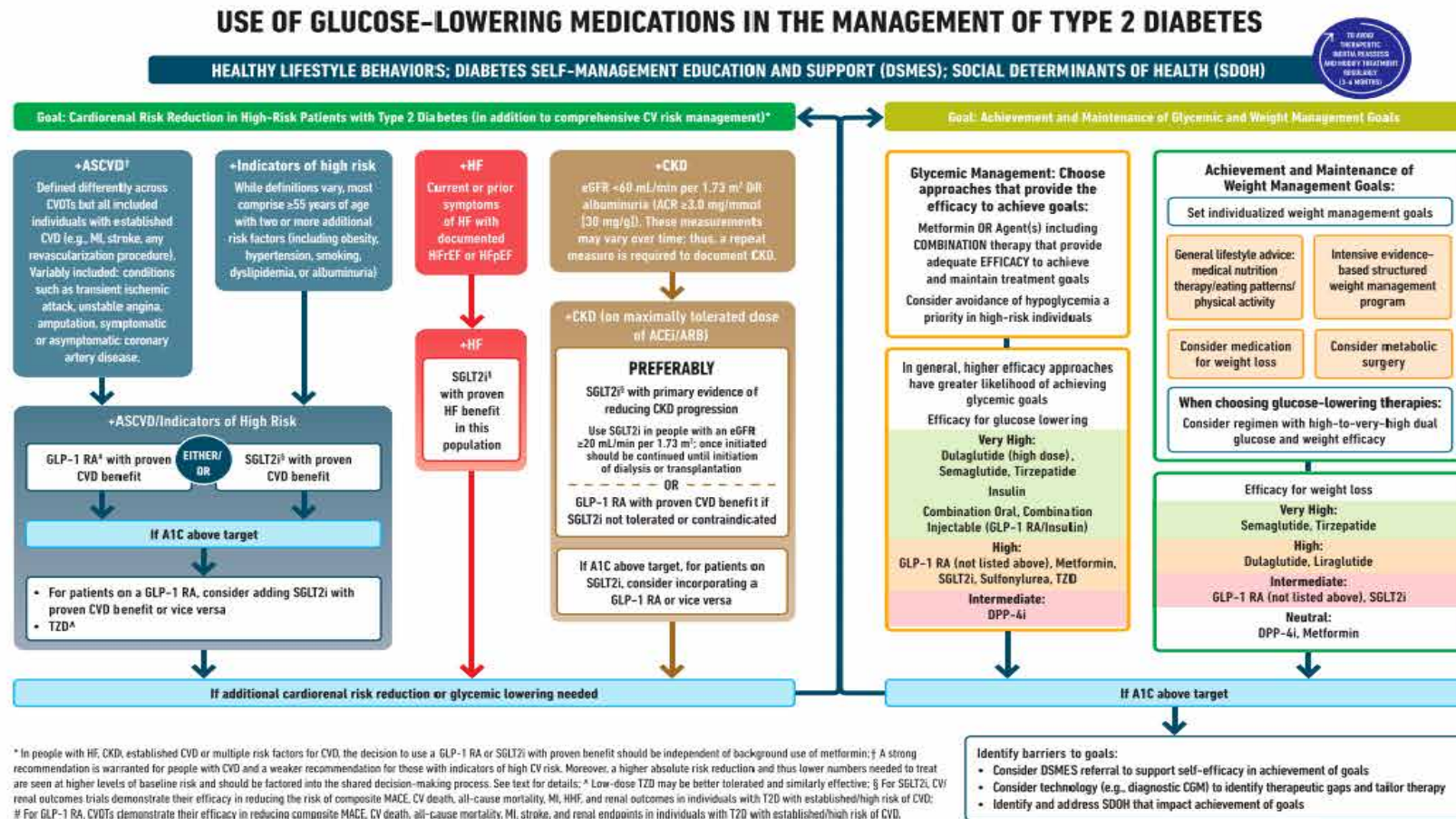


Figure 9.3—Use of glucose-lowering medications in the management of type 2 diabetes. ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CGM, continuous glucose monitoring; CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; CVOT, cardiovascular outcomes trial; DPP-4i, dipeptidyl peptidase 4 inhibitor; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GLP-1 RA, glucagon-like peptide 1 receptor agonist; HF, heart failure; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; MACE, major adverse cardiovascular events; MI, myocardial infarction; SDOH, social determinants of health; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; T2D, type 2 diabetes; TZD, thiazolidinedione. Adapted from Davies et al. (45).

## 2.9.3 AACE/ACE 2020

Poniżej przedstawiono rekomendacje *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) i *American College of Endocrinology* (ACE) z 2020 roku w odniesieniu do postępowania farmakologicznego w cukrzycy typu 2.<sup>37</sup>

Tab. 15. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg AACE/ACE 2020.<sup>37</sup>

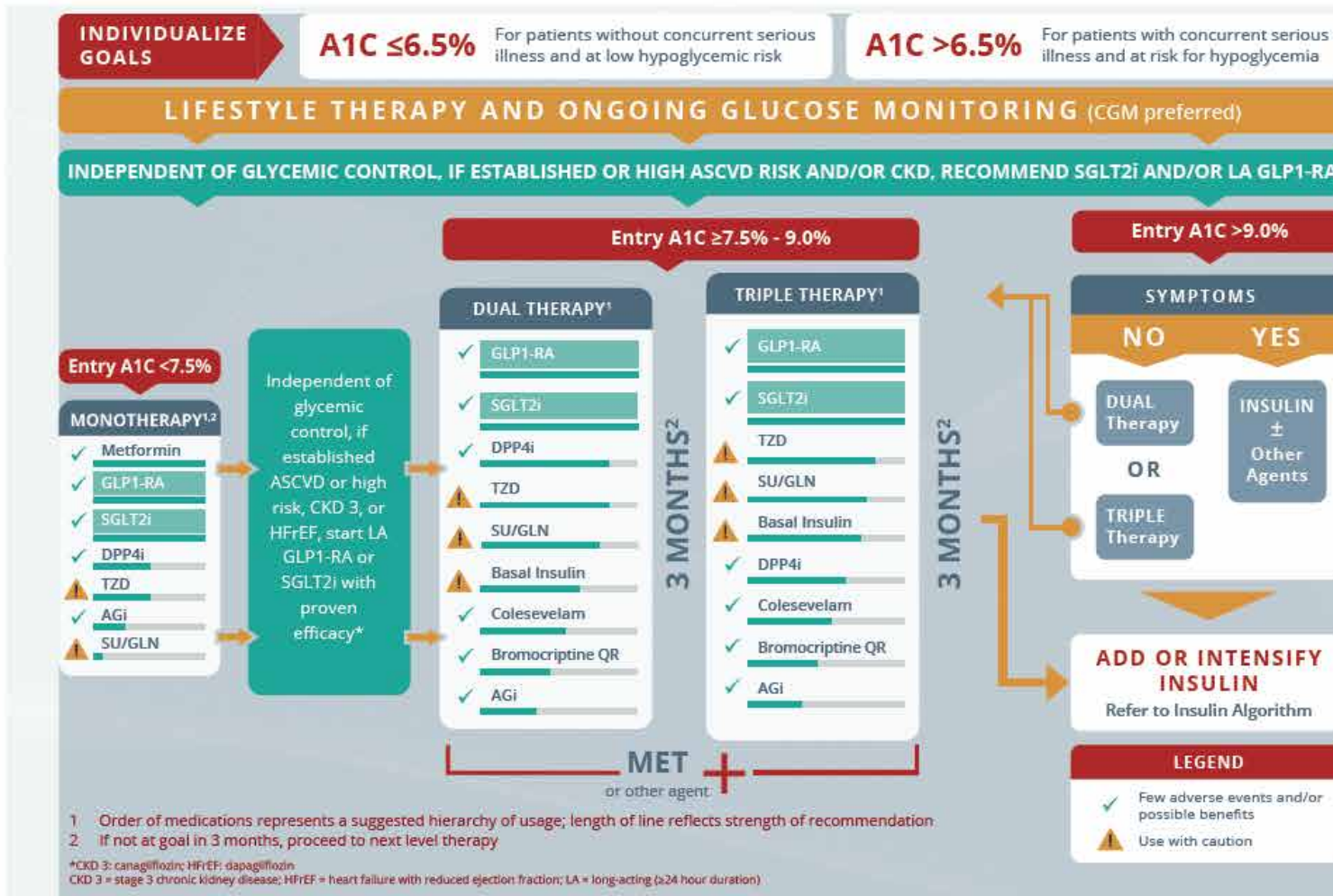
Zalecenia AACE/ACE 2020
<p>Wybór leku powinien zostać dokonany indywidualnie na podstawie charakterystyki leku i cech pacjenta. Cechy leku wpływające na jego wybór obejmują: początkowy poziom HbA<sub>1c</sub>, czas trwania cukrzycy typu 2, obecność otyłości lub nadwagi. Do innych czynników należą: efektywność antyhiperglikemiczna, mechanizm działania, ryzyko indukowania hipoglikemii, ryzyko przyrostu masy ciała i inne działania niepożądane, tolerancja na lek, łatwość stosowania się do zasad przyjmowania leku, koszty, bezpieczeństwo i redukcja ryzyka sercowego, nerkowego i wątrobowego.</p> <p>Wybór terapii zależy od stanu serca, naczyń mózgowych i nerek pacjenta.</p> <p>Terapie skojarzone powinny uwzględniać leki o uzupełniającym mechanizmie działania.</p>
<p>Postępowanie w cukrzycy typu 2:</p> <p><b>Etap I</b> (nowo rozpoznana T2DM i łagodna hiperglikemia, HbA<sub>1c</sub> &lt;7,5% [58 mmol/mol]): zmiana stylu życia + leki przeciwhiperglikemiczne w monoterapii (preferowana MET). <b>Agoniści receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2 z dowiedzionym korzystnym wpływem na miażdżycową chorobę układu CV i/lub przewlekłą niewydolność nerek stanowią terapie preferowane u pacjentów, u których współwystępują te schorzenia.</b> Innymi alternatywnymi do MET lekami w terapii początkowej są: inhibitory DPP-4, TZD. Inhibitory <math>\alpha</math>-glukozydaazy, SU/glinidy również mogą być stosowane w monoterapii u wybranych pacjentów.</p> <p>U pacjentów, którzy nie osiągnęli docelowego poziomu glikemii po monoterapii metforminą, należy kontynuować leczenie w skojarzeniu z innymi lekami, w tym z insuliną.</p> <p><b>Etap II</b> (HbA<sub>1c</sub> <math>\geq</math>7,5%-9,0% lub nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. monoterapii): zmiana stylu życia + MET lub inny lek z etapu I + jeden z następujących leków: agonista GLP-1, inhibitor SGLT-2, inhibitor DPP-4, TZD, SU/glinidy (zalecana ostrożność). Dostępna jest również terapia skojarzona GLP-1 z insuliną bazową.</p> <p>Chorzy którzy nie przyjmowali wcześniej żadnych leków hiperglikemicznych (nowo rozpoznana T2DM), powinni rozpocząć terapię od metforminy w połączeniu z innym lekiem i zmianą stylu życia. U chorych z nietolerancją MET należy rozważyć podanie dwóch leków (z innych klas) o uzupełniającym mechanizmie działania.</p> <p><b>Etap III</b> (HbA<sub>1c</sub> <math>\geq</math>7,5% [75 mmol/mol] lub nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. terapii podwójnej): zmiana stylu życia + MET lub inny lek z etapu I + lek z etapu II + <b>jeden z leków wymienionych powyżej.</b></p> <p><b>Etap IV</b> (HbA<sub>1c</sub> &gt;9,0%*; nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. terapii trójlekowej) - należy dołączyć lub zintensyfikować insulinoterapię. W przypadku chorych objawowych największą korzyść przyniesie dodanie insuliny a w przypadku chorych bezobjawowych można rozpocząć terapię od maksymalnych dawek terapii dwu- lub trójlekowych.</p>

#### Zalecenia AACE/ACE 2020

Jeśli wyjściowy poziom HbA<sub>1c</sub> > 8,0% i cukrzyca występuje u pacjenta od wielu lat (przyjmowanie dwóch leków hiperglikemicznych) szansa na osiągnięcie celów terapeutycznych przy zastosowaniu 3 leków jest niższa. Niemniej podanie agonisty receptora GLP-1 jako trzeciego leku może być skuteczne.

Gdy leczenie insuliną staje się konieczne, należy rozpocząć terapię od insuliny bazowej w monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi lekami.

Rys. 13. Algorytm leczenia cukrzycy typu 2 wg wytycznych AACE/ACE 2020.<sup>37</sup>





## 2.9.4 Wytyczne ESC i EASD 2019

Poniżej przedstawiono rekomendacje *European Society of Cardiology* (ESC) i *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) na temat leczenia cukrzycy z 2019 r.<sup>38</sup>

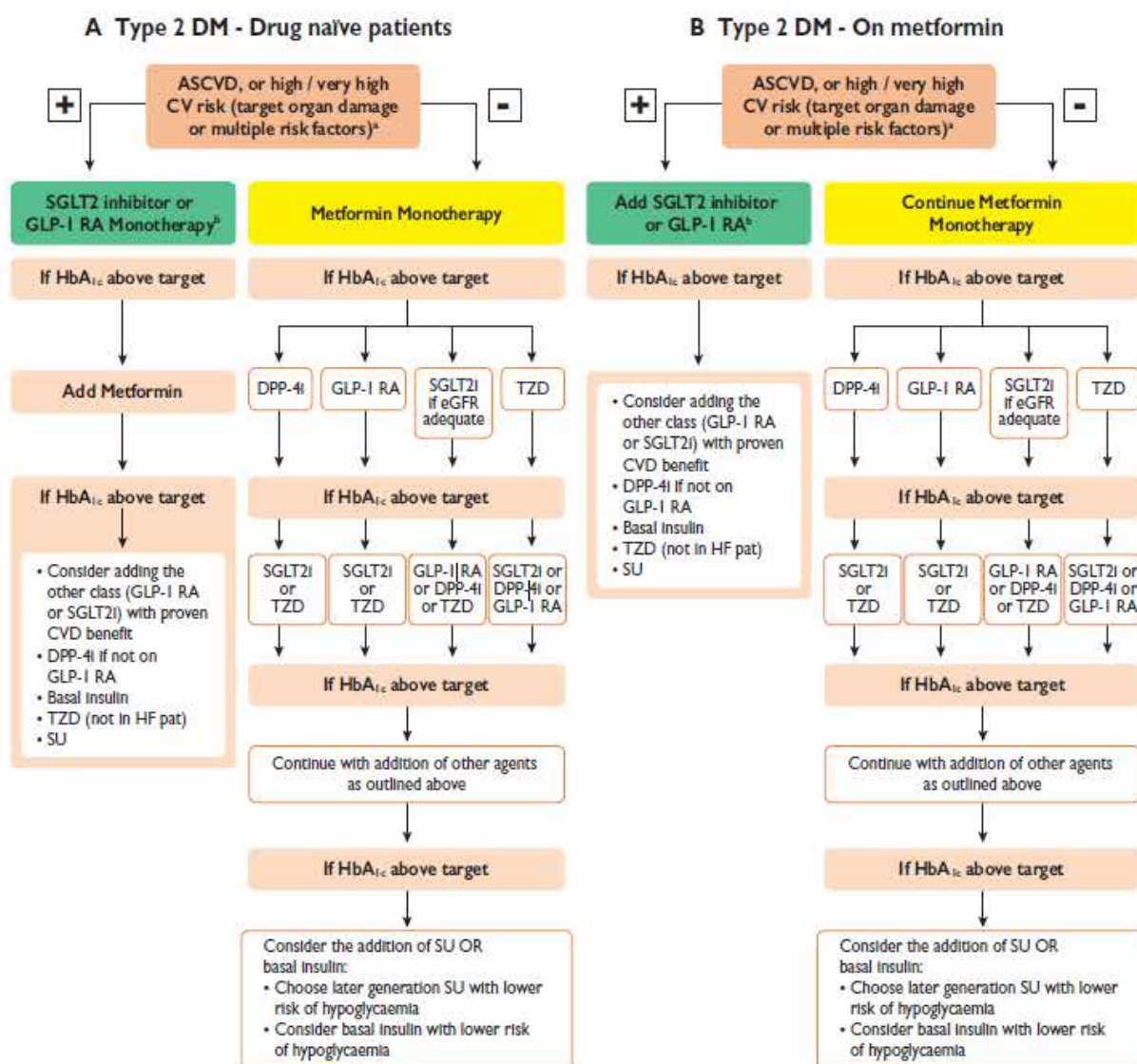
Tab. 16. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg ESC/EASD 2019.<sup>38</sup>

Zalecenia ESC/EASD 2019	
<u>Zalecenia dotyczące leczenia obniżającego stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą</u>	
<b>Inhibitory SGLT-2 (flozyny)</b>	Empagliflozyna, kanagliflozyna lub dapagliflozyna są zalecane u pacjentów z T2DM i CVD lub z bardzo wysokim / wysokim ryzykiem CV, w celu zmniejszenia zdarzeń CV (klasa zalecenia I, poziom dowodów A).  Empagliflozyna jest zalecana u pacjentów z T2DM i CVD, w celu zmniejszenia ryzyka zgonu (klasa zalecenia I, poziom dowodów B).
<b>Agoniści receptora GLP-1</b>	Liraglutyd, semaglutyd lub dulaglutyd są zalecane u pacjentów z T2DM i CVD lub z bardzo wysokim / wysokim ryzykiem CV, w celu zmniejszenia zdarzeń CV (klasa zalecenia I, poziom dowodów A).  Liraglutyd jest zalecany u pacjentów z T2DM i CVD lub z bardzo wysokim / wysokim ryzykiem CV, w celu zmniejszenia ryzyka zgonu (klasa zalecenia I, poziom dowodów B).
<b>Biguanidy</b>	Metforminę należy rozważyć u pacjentów z nadwagą z T2DM bez CVD i ze średnim ryzykiem CV (klasa zalecenia IIa, poziom dowodów C).
<b>Insulina</b>	U pacjentów z ACS ze znaczną hiperglikemią (> 10 mmol / L lub > 180 mg / dL) należy rozważyć kontrolę glikemii opartą na insulinie, a cel należy dostosować do chorób współistniejących (klasa zalecenia IIa, poziom dowodów C).
<b>Tiazolidynediony (glitazony)</b>	Tiazolidynodiony nie są zalecane u pacjentów z HF (klasa zalecenia III, poziom dowodów A).
<b>Inhibitory DPP-4</b>	Saksagliptyna nie jest zalecana u pacjentów z T2DM i wysokim ryzykiem HF (klasa zalecenia III, poziom dowodów B).
<u>Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z cukrzycą w celu zmniejszenia ryzyka niewydolności serca</u>	
<b>Inhibitory SGLT-2 (flozyny)</b>	<b>Inhibitory SGLT-2 (empagliflozyna, kanagliflozyna, i dapagliflozyna) zaleca się w celu obniżenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF u pacjentów z cukrzycą</b> (klasa zalecenia I, poziom dowodów A).
<b>Biguanidy</b>	Metforminę należy rozważyć w leczeniu cukrzycy u pacjentów z HF, jeśli eGFR jest stabilny i > 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (klasa zalecenia IIa, poziom dowodów C).
<b>Agoniści receptora GLP-1</b>	GLP1-RA (liksyzenatyd, liraglutyd, semaglutyd, eksenatyd i dulaglutyd) mają neutralny wpływ na ryzyko hospitalizacji z powodu HF i można je rozważyć w leczeniu cukrzycy u pacjentów z HF (klasa zalecenia IIb, poziom dowodów A).

Zalecenia ESC/EASD 2019	
Inhibitory DPP-4	Inhibitory DPP-4 sitagliptyna i linagliptyna mają neutralny wpływ na ryzyko hospitalizacji z powodu HF i można je rozważyć w leczeniu cukrzycy u pacjentów z HF (klasa zalecenia IIb, poziom dowodów B).  Inhibitor DPP-4, saksagliptyna, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hospitalizacji z powodu HF i nie jest zalecany w leczeniu cukrzycy u pacjentów z ryzykiem HF (lub z wcześniejszą HF) (klasa zalecenia III, poziom dowodów B).
Insulina	Insulinę można rozważyć u pacjentów z zaawansowaną skurczową HFrEF (klasa zalecenia IIb, poziom dowodów C).
Tiazolidynediony (glitazony)	Tiazolidynodiony (pioglitazon i rozyglitazon) są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia HF u pacjentów z cukrzycą i nie są zalecane w leczeniu cukrzycy u pacjentów z ryzykiem HF (lub z wcześniejszą HF) (klasa zalecenia III, poziom dowodów A).
<u>Zalecenia dotyczące zapobiegania i leczenia przewlekłej choroby nerek u pacjentów z cukrzycą</u>	
ACEI/ARB	Zalecany jest bloker RAAS (ACEI lub ARB) w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z DM, szczególnie w obecności białkomoczu, mikroalbuminurii lub LVH (klasa zalecenia I, poziom dowodów A).
Inhibitory SGLT-2 (flozyny)	<b>Leczenie inhibitorem SGLT-2 (empagliflozyna, kanagliflozyna lub dapagliflozyna) wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia nerkowych punktów końcowych i jest zalecane, jeśli eGFR wynosi 30 do &lt;90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (klasa zalecenia I, poziom dowodów B).</b>
Agoniści receptora GLP-1 (GLP-1 RA)	Leczenie GLP1-RA liraglutylem i semaglutydem wiąże się z niższym ryzykiem nerkowych punktów końcowych i należy je rozważyć w przypadku leczenia cukrzycy, jeśli eGFR wynosi > 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (klasa zalecenia IIa, poziom dowodów B).

ACEI - inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*); ACS - ostry zespół wieńcowy (ang. *acute coronary syndrome*); ARB - bloker receptora angiotensyny (ang. *angiotensin receptor blocker*); LVH - przerost lewej komory (ang. *left ventricular hypertrophy*); RAAS - układ renina-angiotensyna-aldosteron (ang. *renin-angiotensin-aldosterone system*).

Rys. 14. Schemat leczenia w cukrzycy typu 2.<sup>38</sup>



## 2.9.5 Wytyczne ADA i EASD 2023

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)<sup>39,40,41,42</sup> w odniesieniu do farmakoterapii cukrzycy typu 2 z 2018 r. i ich aktualizacje z 2019, 2022 i 2023 r. przedstawiono poniżej (Tab. 17, Rys. 15).

Tab. 17. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg ADA i EASD.

Postępowanie
<p><u>Rekomendacje ogólne</u><sup>39</sup></p> <p>Metformina jest preferowanym początkowym lekiem obniżającym stężenie glukozy dla większości osób z cukrzycą typu 2.</p> <p>Stopniowe dodawanie leków obniżających stężenie glukozy (tj. Dodawanie leków do metforminy w celu utrzymania docelowego poziomu HbA<sub>1c</sub>) jest preferowane w odniesieniu do terapii skojarzonej jako leczenia początkowego.</p> <p>Wybór leków dodawanych do metforminy opiera się na preferencjach pacjenta i cechach klinicznych. Ważne cechy kliniczne obejmują obecność stwierdzonej miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej lub innych chorób współistniejących: niewydolności serca lub przewlekłej choroby nerek, ryzyka specyficznych działań niepożądanych leków, w szczególności hipoglikemii i przyrostu masy ciała, ale również bezpieczeństwo, tolerancję i koszty.</p> <p>Intensyfikacja leczenia poza podwójną terapią w celu utrzymania docelowych wartości glikemii wymaga uwzględnienia wpływu efektów ubocznych leków na choroby współistniejące, a także obciążenia związane z leczeniem i kosztami.</p> <p>U pacjentów, którzy potrzebują silniejszego działania obniżającego stężenie glukozy w leku we wstrzyknięciach, agoniści receptora GLP-1 są lepszym wyborem niż insulina. U pacjentów z ekstremalną i objawową hiperglikemią zaleca się stosowanie insuliny.</p> <p>U pacjentów, którzy nie są w stanie utrzymać docelowych poziomów glikemii na terapii insuliną bazową w połączeniu z lekami doustnymi, leczenie można zintensyfikować za pomocą agonistów receptora GLP-1, <b>inhibitorów SGLT-2</b> lub insuliny poposiłkowej.</p> <p>Przy wyborze leków obniżających stężenie glukozy należy wziąć pod uwagę dostęp, koszty leczenia i zakres ubezpieczenia.</p> <p>Redukcja masy ciała może dodatkowo przyczynić się do remisji cukrzycy, zmniejszenia całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz poprawy jakości życia.</p> <p><u>Rekomendacje w oparciu o nowe dowody dla wyników sercowo-naczyniowych (CV)</u><sup>39</sup></p> <p>U pacjentów z cukrzycą typu 2 i stwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową (ang. <i>cardiovascular disease</i>, CVD), w celu redukcji poważnych sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych (ang. <i>major adverse cardiovascular events</i>, MACE), niewydolności serca (ang. <i>heart failure</i>, HF) oraz poprawy funkcji nerek, należy zastosować analogi receptora GLP-1 lub <b>inhibitory SGLT-2 o udowodnionej korzyści</b>.</p> <p>U chorych z cukrzycą typu 2, przewlekłą chorobą nerek (ang. <i>chronic kidney disease</i>, CKD), eGFR <math>\geq 20</math> ml/min na 1,73 m<sup>2</sup> i UACR <math>&gt;3,0</math> mg/mmol (<math>&gt;30</math> mg/g) w celu redukcji poważnych sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych, niewydolności serca oraz poprawy funkcji nerek, należy wdrożyć <b>inhibitor SGLT-2 o udowodnionej skuteczności</b>.</p> <p>W indywidualnych przypadkach u osób bez rozpoznanej CVD, ale w przypadku występowania licznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (m.in. wiek <math>\geq 55</math> lat, otyłość, nadciśnienie, palenie tytoniu, dyslipidemia lub albuminuria) w celu redukcji MACE, HF oraz poprawy funkcji nerek, można zastosować analogi receptora GLP-1 lub <b>inhibitory SGLT-2 o udowodnionej korzyści</b> (decyzja powinna zostać podjęta niezależnie od kontynuacji terapii metforminą).</p>

## Postępowanie

### Uszczegółowienie zaleceń dla inhibitorów SGLT-2 i agonistów GLP-1<sup>40,41,42</sup>

#### - ogólnie

U odpowiednich osób wysokiego ryzyka z rozpoznaną cukrzycą typu 2 decyzję o leczeniu agonistą receptora GLP-1 lub **inhibitorem SGLT-2** w celu zmniejszenia MACE, hHF, zgonu CV lub postępu CKD należy rozważyć niezależnie od wyjściowego HbA<sub>1c</sub> lub zindywidualizowanego celu HbA<sub>1c</sub>.

Generalnie, wybór leków, mających na celu poprawę wyników sercowo-naczyniowych i funkcji nerek nie powinien różnić się u osób starszych.

U młodszych chorych (< 40 lat) z cukrzycą należy rozważyć wczesne zastosowanie terapii skojarzonej;

#### - agoniści receptora GLP-1

U pacjentów z cukrzycą typu 2 i stwierdzoną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (wcześniejszy zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwieny, niestabilna dławica piersiowa ze zmianami w EKG, niedokrwienie mięśnia sercowego podczas obrazowania lub testu wysiłkowego lub rewaskularyzacja tętnic wieńcowych, szyjnych lub obwodowych), u których MACE jest najpoważniejszym zagrożeniem, zalecane jest stosowanie agonistów receptora GLP-1 w związku z tym, iż poziom dowodów na korzyść MACE jest najwyższy dla agonistów receptora GLP-1.

Aby zmniejszyć ryzyko MACE, agonistów receptora GLP-1 można również rozważyć u pacjentów z cukrzycą typu 2 bez ustalonej CVD ze wskaźnikami wysokiego ryzyka, w szczególności u pacjentów w wieku 55 lat lub starszych ze zwężeniem tętnic wieńcowych, szyjnych lub kończyn dolnych > 50%, przerostem lewej komory serca, eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub albuminurią.

#### - inhibitory SGLT-2

**U pacjentów z ustaloną miażdżycową CVD lub bez, ale z HFREF (EF <45%) lub CKD (eGFR 30 do ≤60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub UACR > 30 mg/g, szczególnie UACR > 300 mg/g) zalecane jest stosowanie inhibitorów SGLT-2 w związku z tym, iż poziom dowodów jest najwyższy (na korzyść) dla inhibitorów SGLT-2.**

**Inhibitory SGLT-2 są zalecane u pacjentów z cukrzycą typu 2 i HF, szczególnie u tych z HFREF, w celu redukcji hHF, MACE i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.**

**Inhibitory SGLT-2 są zalecane w celu zapobiegania postępowi CKD, hHF, MACE i zgonom CV u pacjentów z cukrzycą typu 2 z CKD.**

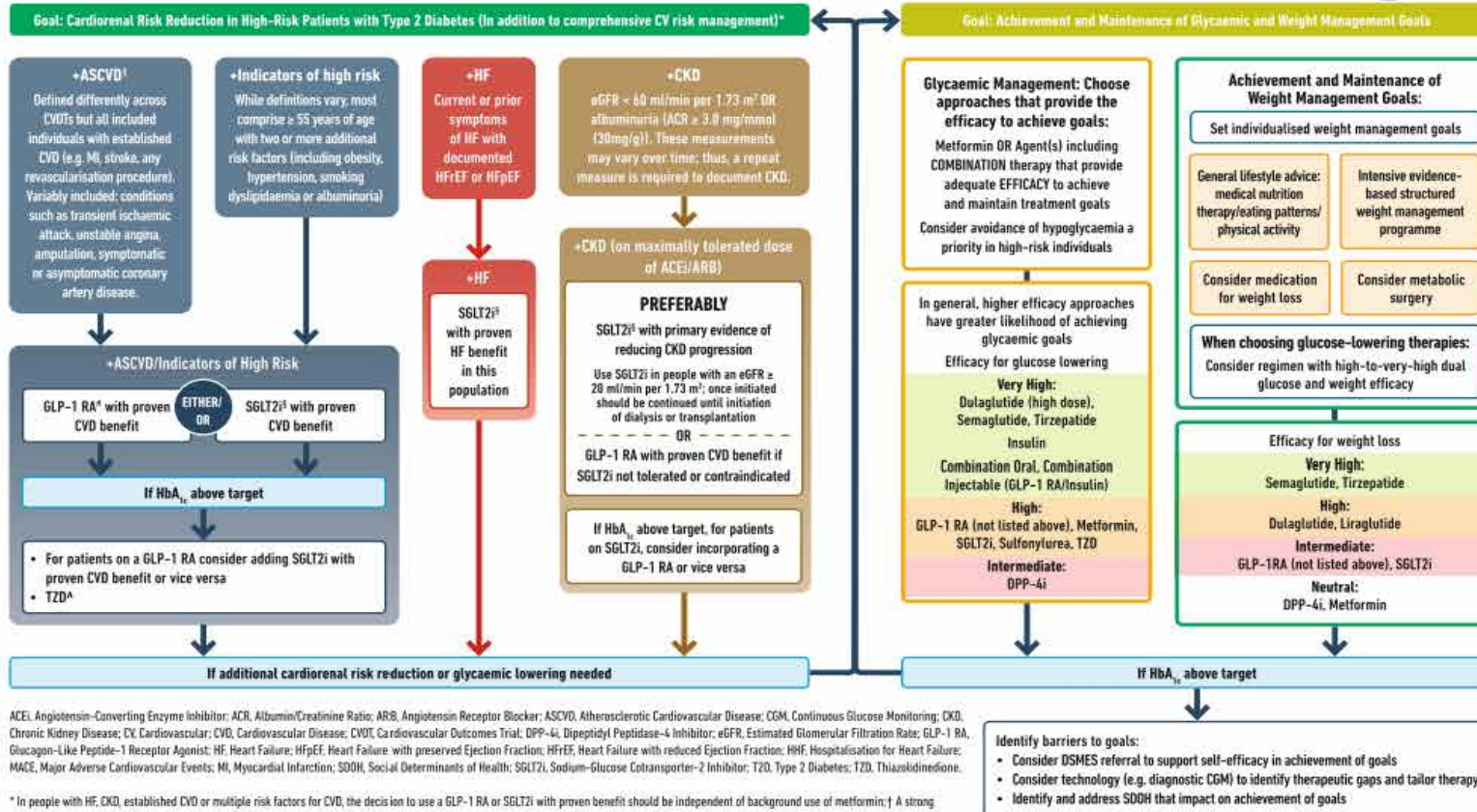
Pacjenci z wrzodami stóp lub z wysokim ryzykiem amputacji powinni być leczeni inhibitorami SGLT-2 wyłącznie po starannym zaadresowaniu ryzyka i korzyści oraz kompleksowej edukacji na temat pielęgnacji stóp i zapobiegania amputacji, i wspólnej decyzji pacjenta i lekarza.

CKD - przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*); CV - sercowo-naczyniowe (ang. *cardiovascular*); CVD - choroba sercowo-naczyniowa (ang. *cardiovascular disease*); EF - frakcja wyrzutowa (ang. *ejection fraction*); HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*); HFREF - niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with reduced ejection fraction*); hHF - hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. *hospitalisation for heart failure*); MACE - poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *major adverse cardiovascular event*); UACR - wskaźnik albumina/kreatynina w moczu (ang. *urinary albumin-to-creatinine ratio*).

Rys. 15. Terapia przeciwhiperglikemiczna w cukrzycy typu 2 zgodnie z wytycznymi ADA/EASD (aktualizacja 2022).

## USE OF GLUCOSE-LOWERING MEDICATIONS IN THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES

HEALTHY LIFESTYLE BEHAVIOURS; DIABETES SELF-MANAGEMENT EDUCATION AND SUPPORT (DSMES); SOCIAL DETERMINANTS OF HEALTH (SDOH)



## 2.9.6 Wytyczne NICE 2022

Poniżej przedstawiono najnowsze wytyczne Narodowego Instytutu Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*, NICE) z 2015 roku zaktualizowane w czerwcu 2022 r. uzupełnione w oparciu o aktualne ścieżki terapeutyczne wg NICE.<sup>43</sup>

Tab. 18. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg NICE 2022.

Etap	Postępowanie
<b>Monoterapia (leczenie początkowe)</b>	<p>W przypadku braku kontroli poziomu glukozy poprzez modyfikację stylu życia leczenie metforminą.</p> <p>W przypadku współistniejącej przewlekłej niewydolności serca lub miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, należy zaproponować dołączenie do metforminy <b>inhibitora SGLT-2 o udowodnionych korzyściach sercowo-naczyniowych</b> bądź zastąpienie aktualnie stosowanego leczenia inhibitorem SGLT-2.</p> <p>Jeśli u chorego stwierdzono obecność podwyższonego ryzyka rozwoju choroby sercowo-naczyniowej należy rozważyć dodanie <b>inhibitora SGLT-2 o udowodnionych korzyściach sercowo-naczyniowych</b>.</p> <p>W przypadku dwulekowej terapii początkowej, złożonej z metforminy i inhibitora SGLT-2, leki należy wprowadzać sekwencyjnie rozpoczynając od metforminy. Następnie należy ocenić jej tolerancję, jeśli metformina jest dobrze tolerowana przez chorego, należy wdrożyć <b>inhibitor SGLT-2</b>.</p> <p>W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego, dawkę metforminy o standardowym uwalnianiu należy stopniowo zwiększać przez kilka tygodni. W przypadku ich wystąpienia należy rozważyć zastosowanie metforminy o zmodyfikowanym uwalnianiu.</p> <p>Jeżeli metformina jest przeciwwskazana albo nie jest tolerowana oraz występuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przewlekła niewydolność serca lub stwierdzona miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa - należy zaoferować <b>inhibitor SGLT-2 o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe</b>;</li> <li>• wysokie ryzyko rozwoju choroby sercowo-naczyniowej - należy rozważyć dołączenie do aktualnej terapii <b>inhibitor SGLT-2 o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe lub zastąpienie stosowanego leku inhibitorem SGLT-2</b>.</li> </ul> <p>Jeżeli metformina jest przeciwwskazana albo nie jest tolerowana (oraz u chorego nie występują wymienione w akapicie powyżej czynniki ryzyka) można</p>

Etap	Postępowanie
	rozważyć leczenie: inhibitorem DPP-4, pioglitazonem, sulfonilomocznikiem lub <b>inhibitorem SGLT-2</b> (w konkretnych przypadkach).
<b>Terapia podwójna</b>	<p><b>Dodanie inhibitora SGLT-2 bądź zastąpienie nim aktualnie stosowanej terapii jest rekomendowane (po nieskuteczności leczenia pierwszego rzutu) niezależnie od etapu leczenia w przypadku: współistniejącej przewlekłej niewydolności serca lub miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej.</b></p> <p>Pierwsza intensyfikacja (tj. terapia podwójna) - w przypadku braku kontroli poziomu glukozy rozważyć terapię podwójną, tj. dodanie do metforminy: inhibitora DPP-4, pioglitazonu lub sulfonilomocznika, <b>SGLT-2</b> (tylko u konkretnych chorych).</p>
<b>Terapia potrójna</b>	<p>W przypadku dalszego braku kontroli poziomu glukozy rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapię potrójną - dodanie: metforminy, inhibitora DPP-4, pioglitazonu, sulfonilomocznika lub <b>inhibitora SGLT-2</b>,</li> <li>• insulinoterapię.</li> </ul> <p>Jeśli potrójne leczenie metforminą i 2 innymi doustnymi lekami (patrz wyżej) nie jest skuteczne, nie jest tolerowane lub jest przeciwwskazane, można rozważyć zamianę jednego leku na GLP-1 RA u dorosłych z cukrzycą typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z BMI <math>\geq 35</math> kg/m<sup>2</sup> i oraz typowymi psychologicznymi i zdrowotnymi powikłaniami otyłości lub</li> <li>• z BMI <math>&lt; 35</math> kg/m<sup>2</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ w przypadku przeciwwskazań do insulinoterapii wynikających z trybu pracy lub</li> <li>○ w przypadku istnienia przewidywalnych dodatkowych korzyści zdrowotnych z redukcji masy ciała.</li> </ul> </li> </ul> <p>Kontynuacja leczenia agonistami receptora GLP-1 uzasadniona jest tylko, jeśli w ciągu 6 mies. uzyskana zostanie zadawalająca odpowiedź metaboliczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• redukcja HbA<sub>1c</sub> o min. 1 p.p.,</li> <li>• redukcja wyjściowej masy ciała o min. 3% w ciągu 6 miesięcy.</li> </ul> <p>Pacjenci stosujący jednocześnie insulinę i agonisty receptora GLP-1 powinni pozostawać pod nadzorem wielospecjalistycznego zespołu lekarskiego.</p> <p>U osób dorosłych z cukrzycą typu 2, jeśli metformina jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana, i jeśli podwójna terapia 2 doustnymi lekami nie spowodowała wystarczającej kontroli HbA<sub>1c</sub> (poniżej indywidualnie ustalonego progu intensyfikacji), należy rozważyć leczenie oparte na insulinie (patrz poniżej).</p>
<b>Insulinoterapia</b>	W przypadku rozpoczęcia terapii insuliną należy kontynuować terapię metforminą (u chorych bez przeciwwskazań lub brakiem tolerancji).



Etap	Postępowanie
	<p>Należy rozważyć zasadność kontynuacji stosowania innych, poza metforminą, leków przeciwhiperlikemicznych.</p> <p>Insulinoterapię można rozpocząć od:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• insuliny NPH podawanej raz lub dwa razy dziennie w zależności od potrzeby,</li> <li>• insuliny NPH i insuliny krótko działającej (przy HbA<sub>1c</sub> ≥9,0%) podawanych oddzielnie lub jako wstępnie zmieszane preparaty (dwufazowe) insuliny ludzkiej,</li> <li>• alternatywnie z wykorzystaniem długo działających analogów insuliny (detemir, glargine), jeżeli: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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,</li> <li>○ tryb życia chorego jest ograniczony przez nawracające objawowe epizody hipoglikemii,</li> <li>○ chory w przeciwnym przypadku wymagałby insuliny NPH dwa razy dziennie w połączeniu z doustnymi lekami obniżającymi poziom cukru,</li> </ul> </li> </ul> <p>Zalecane jest rozważenie stosowania wstępnie zmieszanych preparatów zawierających krótko działające analogi insulin raczej niż wstępnie zmieszanych preparatów zawierających preparaty krótko działającej insuliny ludzkiej, jeżeli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chory preferuje zastrzyki bezpośrednio przed posiłkiem,</li> <li>• hipoglikemia jest problemem,</li> <li>• poziom glukozy we krwi wzrasta znacznie po posiłkach.</li> </ul> <p>Zalecane jest rozważenie zmiany insuliny NPH na długo działające analogi insuliny (detemir, glargine) u osób:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• które nie osiągnęły docelowej wartości HbA<sub>1c</sub> ze względu na znaczącą hipoglikemię,</li> <li>• które doświadczają znaczącej hipoglikemii w trakcie terapii insuliną NPH bez względu na poziom HbA<sub>1c</sub>,</li> <li>• 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,</li> <li>• 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.</li> </ul>
<b>Terapia ratunkowa</b>	<p>Jeśli u osoby dorosłej z cukrzycą typu 2 występuje objawowa hiperglikemia, należy rozważyć zastosowanie insuliny (patrz leczenie na bazie insuliny) lub</p>

Etap	Postępowanie
	pochodną sulfonylomocznika i ocenić leczenie po osiągnięciu kontroli stężenia glukozy we krwi.

## 2.9.7 Wytyczne CDA 2020<sup>44</sup>

Poniżej przedstawiono zalecenia Kanadyjskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ang. *Canadian Diabetes Association*, CDA) z 2018 roku zaktualizowane w 2020 r. w zakresie farmakologicznego postępowania u chorych z cukrzycą.<sup>45</sup>

Tab. 19. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg CDA 2020.

Etap	Postępowanie
<p><b>Leczenie osób z nowo zdiagnozowaną cukrzycą typu 2</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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).</li> <li>• W przypadku braku osiągnięcia celu glikemicznego w ciągu 3 miesięcy po zmianie stylu życia należy rozpocząć leczenie przeciwiglikemiczne w celu redukcji ryzyka wystąpienia zdarzeń mikronaczyniowych (stopień rekomendacji A, poziom 1A). Terapia 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).</li> <li>• Jeżeli poziom HbA<sub>1c</sub> jest wyższy niż 1,5% powyżej wartości docelowej w momencie diagnozy, jako terapię I linii należy rozważyć leczenie skojarzone metforminą i drugim lekiem przeciwhiperlikemicznym w celu zwiększenia prawdopodobieństwa osiągnięcia celu terapeutycznego (stopień rekomendacji B, poziom 2).</li> </ul>
<p><b>Leczenie osób z cukrzycą typu 2, u których nie osiągnięto celów glikemicznych po zastosowaniu leków przeciwiglikemicznych lub indywidualnych zmianach stanu klinicznego</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W celu osiągnięcia docelowego poziomu HbA<sub>1c</sub> zalecane jest dostosowanie dawki stosowanych leków i/lub dodanie kolejnego leku przeciwhiperlikemicznego w ciągu 3-6 miesięcy (stopień rekomendacji D, konsensus).</li> <li>• Jeśli docelowy poziom glikemii nie został osiągnięty, należy zastosować lek z innej klasy (poprzez dodanie lub wymianę) w celu zmniejszenia wyników sercowo-nerkowych i/lub poprawy kontroli glikemii; lub wartości glikemii powinny zostać ocenione ponownie (stopień rekomendacji D, konsensus).</li> <li>• <b>U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową, leczenie powinno obejmować leki z grupy</b></li> </ul>

Etap	Postępowanie
	<p><b>inhibitorów SGLT-2 i analogów receptora GLP-1 z potwierdzonymi korzyściami sercowo-naczyniowymi lub nerkowymi w celu redukcji ryzyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ wystąpienia dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych (stopień rekomendacji A, poziom 1A dla liraglutylu i dulaglutylu, stopień rekomendacji A, poziom 2 dla semaglutylu podawanego podskórnie, stopień rekomendacji A, poziom 1A dla empagliflozyny stopień rekomendacji B, poziom 2 dla kanagliflozyny);</li> <li>○ hospitalizacji z powodu niewydolności serca (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla empagliflozyny, kanagliflozyny i dapagliflozyny);</li> <li>○ progresji nefropatii (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla empagliflozyny, kanagliflozyny i dapagliflozyny).</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 i niewydolnością serca (zmniejszona frakcja wyrzutowa <math>\leq 40\%</math>) należy zastosować <b>inhibitory SGLT-2 w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych</b>, jeśli <math>eGFR &gt; 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2</math> (stopień rekomendacji A, poziom 1A dla dapagliflozyny, stopień rekomendacji A, poziom 1 dla empagliflozyny i kanagliflozyny).</li> <li>• U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, przewlekłą chorobą nerek i <math>eGFR &gt; 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2</math> należy <b>zastosować inhibitory SGLT-2 w celu redukcji</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ progresji nefropatii (stopień rekomendacji A, poziom 1A dla kanagliflozyny; stopień rekomendacji A, poziom 1 dla empagliflozyny i dapagliflozyny);</li> <li>○ hospitalizacji z powodu niewydolności serca (stopień rekomendacji A, poziom 1 dla empagliflozyny, kanagliflozyny i dapagliflozyny);</li> <li>○ wystąpienia dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla kanagliflozyny, stopień rekomendacji C, poziom 3 dla empagliflozyny);</li> </ul> <p>oraz rozważyć analogi receptora GLP-1 w celu redukcji ryzyka wystąpienia dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla liraglutylu i semaglutylu).</p> </li> <li>• U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 wymagających leczenia postępującej choroby lub dostosowania leczenia w celu kontroli glikemii, należy indywidualnie wybrać leki przeciwhiperglykemiczne</li> </ul>

Etap	Postępowanie
	<p>zgodnie z priorytetami klinicznymi (stopień rekomendacji B, poziom 2).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 w wieku powyżej 60 lat z co najmniej 2 czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego należy włączyć leki z grupy analogów GLP-1 z udowodnionymi korzyściami sercowo-naczyniowymi w celu redukcji ryzyka wystąpienia dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych (stopień rekomendacji A, poziom 1A dla dulaglutynu; stopień rekomendacji B, poziom 2 dla liraglutynu; stopień rekomendacji C, poziom 2 dla semaglutynu) oraz z grupy <b>inhibitorów SGLT-2 z udowodnionymi korzyściami sercowo-naczyniowymi</b> i nerkowymi jeśli eGFR&gt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla dapagliflozyny i kanagliflozyny) oraz progresji nefropatii (stopień rekomendacji C, poziom 3 dla kanagliflozyny i dapagliflozyny).</li> <li>○ Jeśli priorytetem jest redukcja ryzyka hipoglikemii należy rozważyć włączenie leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), <b>inhibitora SGLT-2</b>, akarbozy i/lub pioglitazonu jako dodatkowych leków w celu poprawy kontroli glikemii przy niższym ryzyku hipoglikemii w porównaniu do innych leków (stopień rekomendacji A, poziom 1A).</li> <li>○ Jeśli priorytetem jest utrata wagi należy rozważyć włączenie agonisty receptora GLP-1 i/lub <b>inhibitora SGLT-2</b> jako dodatkowych leków w celu poprawy kontroli glikemii przy większej utracie masy ciała w porównaniu do innych leków stopień rekomendacji A, poziom 1A).</li> <li>● U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 z dekompensacją metaboliczną np. znaczna hiperglikemia, ketoza lub niezamierzona niezamierzona utrata masy ciała) należy zastosować terapię insuliną (stopień rekomendacji D, konsensus).</li> <li>● 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).</li> <li>● U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną bazową, jeśli priorytetem jest zmniejszenie ryzyka hipoglikemii:</li> </ul>

Etap	Postępowanie
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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);</li> <li>○ należy rozważyć stosowanie insuliny degludec i insuliny glargine U-300 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);</li> <li>• U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną należy dostosować dawki i/lub dodać kolejny lek (lub kolejne leki) przeciwhiperqlikemiczne (doustne lub insulinę bolus), jeśli nie zostały osiągnięte cele glikemiczne (stopień rekomendacji D, konsensus): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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 A, poziom 1A);</li> <li>○ należy rozważyć dodanie <b>inhibitora SGLT-2</b> w celu poprawy kontroli glikemii i redukcji masy ciała, a także zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w porównaniu z dodaniem insuliny (stopień rekomendacji A, poziom 1A);</li> <li>○ 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).</li> </ul> </li> <li>• W przypadku dodania insuliny bolus do leków przeciwhiperqlikemicznych można użyć analogów szybko działających zamiast insuliny krótko działającej (regular) w celu poprawy kontroli glikemii (stopień rekomendacji B, poziom 2).</li> <li>• Terapię insuliną bolus można rozpoczynać stopniowo (1 podanie przy 1 posiłku i dodatkowe podania w razie potrzeby) w celu uzyskania zbliżonej redukcji HbA<sub>1c</sub> oraz mniejszego ryzyka hipoglikemii</li> </ul>

Etap	Postępowanie
	<p>w porównaniu z rozpoczęciem pełnego schematu basal-bolus (stopień rekomendacji B, poziom 2).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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).</li> <li>Stosowanie metforminy, leków zwiększających wydzielanie insuliny i <b>inhibitorów SGLT-2</b> powinno być czasowo wstrzymane podczas ostrych chorób utrudniających przyjmowanie doustne lub podczas odwodnienia (stopień rekomendacji D, konsensus).</li> <li>Stosowanie <b>inhibitorów SGLT-2</b> 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).</li> </ul>

## 2.9.8 Wytyczne IDF 2017

Poniżej przedstawiono rekomendacje Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (ang. *International Diabetes Federation, IDF*) z 2017 roku <sup>46</sup>.

Tab. 20. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg IDF 2017.

Etap	Postępowanie
<b>Leczenie początkowe</b>	
<b>Monoterapia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lekiem z wyboru wprowadzanym do terapii w pierwszej kolejności jest metformina. Zaleca się dostosowanie dawki w celu uzyskania najlepszej tolerancji.</li> <li>W przypadku nietolerancji metforminy należy rozważyć zastosowanie innych leków obniżających stężenie glukozy, przy czym preferowane są: pochodna sulfonilomocznika (z wyjątkiem glibenklamidu/gliburydu), inhibitory <math>\alpha</math>-glukozydazy oraz inhibitory DPP-4.</li> </ul>
<b>Terapia skojarzona</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zaleca się rozpoczęcie terapii skojarzonej metforminą i innym lekiem obniżającym stężenie glukozy w przypadku poziomu HbA<sub>1c</sub> 1-2% powyżej wartości docelowej.</li> <li>Preferowane jest stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (z wyjątkiem glibenklamidu/gliburydu), inhibitorem DPP-4 lub <b>inhibitorem SGLT-2</b>.</li> </ul>

Etap	Postępowanie
<b>Insulinoterapia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Rozpoczęcie terapii insuliną zaleca się od zastosowania insuliny bazowej, które może być tymczasowe.</li> <li>• W przypadku rozpoczęcia terapii insuliną konieczna jest nauka dostosowywania dawki, samodzielnej kontroli i postępowania podczas wystąpienia hipoglikemii.</li> </ul>

## 2.9.9 Wytyczne SIGN 2017

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. 21. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg SIGN 2017.**<sup>47,48</sup>

Zalecenia Szkockiej Międzyuczelnianej Sieci ds. Formułowania Wytycznych 2017
Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> 7,0% (53 mmol/mol) u chorych z cukrzycą typu 2 jest zasadny w celu redukcji ryzyka chorób mikrokrążenia oraz makroangiopatii. Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> 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 sulfonilomocznika należy rozważyć jako terapię I linii w przypadku nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania.
Pochodna sulfonilomocznika 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 HbA <sub>1c</sub> , 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 HbA <sub>1c</sub> , zwykle jako składnik terapii dwu- lub trójlekowej.

Zalecenia Szkockiej Międzyuczelnianej Sieci ds. Formułowania Wytycznych 2017
Stosowanie <b>inhibitorów SGLT-2</b> 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 <b>inhibitorem SGLT-2 ze sprawdzoną korzyścią sercowo-naczyniową</b> (obecnie empagliflozyna i kanagliflozyna).
Zastosowanie agonisty receptora GLP-1 należy rozważyć u chorych z BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> (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 HbA <sub>1c</sub> 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.

### 2.9.10 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.



**Inhibitory SGLT-2 zalecane są na wszystkich etapach leczenia cukrzycy** (tj. w monoterapii, terapii podwójnej, potrójnej i z insuliną) we wszystkich zidentyfikowanych wytycznych. W szczególności podkreślany jest ich korzystny i udowodniony wpływ w zakresie redukcji występowania chorób sercowo-naczyniowych, z tego powodu są preferowaną opcją terapeutyczną m.in. u chorych ze współistniejącą niewydolnością serca, miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową oraz u chorych z przewlekłą chorobą nerek.

**Tab. 22. Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2.**

Wytyczne	Opis miejsca terapeutycznego SGLT-2
PTD 2023	SGLT-2 na wszystkich etapach leczenia cukrzycy (tj. w monoterapii, terapii podwójnej, potrójnej i z insuliną). Preferencja inhibitorów SGLT-2 u chorych z chorobami sercowo-naczyniowymi, licznymi czynnikami ryzyka lub przewlekłą chorobą nerek.
ADA 2023	SGLT-2 zalecane są u chorych z ASCVD lub wskaźnikami wysokiego ryzyka, HF lub z CKD.
AACE/ACE 2020	SGLT-2 na wszystkich etapach leczenia cukrzycy (tj. w monoterapii, terapii podwójnej, potrójnej i z insuliną; preferowane u chorych z ASCVD i CKD).
ESC/EASD 2019	SGLT zalecane są u chorych z CVD lub z bardzo wysokim / wysokim ryzykiem CV, a także z CKD, jeśli eGFR wynosi 30 do <90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
ADA/EASD 2023	SGLT-2 zalecane są w schemacie INS + OADs + SGLT-2 oraz u chorych z HF lub z CKD. Preferencja inhibitorów SGLT-2 u pacjentów ze współistniejącą CVD, HF oraz z zaburzeniami funkcji nerek.
NICE 2022	SGLT-2 - o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe - są zalecane u chorych ze współistniejącą przewlekłą niewydolnością serca lub miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową na wszystkich etapach leczenia cukrzycy (tj. w monoterapii, terapii podwójnej, potrójnej i z insuliną).
CDA 2020	Stosowanie SGLT-2, m.in. ze względu na udowodnioną skuteczność w zakresie redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, jest rekomendowane u dorosłych chorych ze współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową na każdym etapie leczenia.
IDF 2017	SGLT-2 zalecane są w terapii skojarzonej.
SIGN 2017	Stosowanie SGLT-2 należy rozważyć jako terapię dodaną do MET, u chorych z chorobą CV.

CKD - przewlekła choroba nerek.

## 2.10 Definicja populacji docelowej (P)

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem populację docelową stanowią chorzy z cukrzycą typu 2 leczeni co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA<sub>1c</sub> ≥7% oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

Analizowane wnioskowane wskazanie jest rozszerzeniem względem istniejącego wskazania refundacyjnego dla dapagliflozyny. Rozszerzenie polega na:

- możliwości leczenia chorych już w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (a nie dopiero po dwóch lekach doustnych) oraz
- na przyjęciu definicji niekontrolowanej cukrzycy zgodnie z wytycznymi PTD (tj. zniesienie dotychczasowego limitu na poziomie HbA<sub>1c</sub> ≥7,5% i przyjęcie ≥7%) zarówno dla dapagliflozyny w skojarzeniu z lekami doustnymi jak i w skojarzeniu z insuliną.

Rozszerzenie wskazania jest podyktowane treścią najaktualniejszych wytycznych - zarówno krajowych (Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego<sup>35</sup> z 2023 r.) jak i zagranicznych w tym między innymi ADA<sup>36</sup>, ADA i EASD<sup>39,40,41,42</sup> z 2023 r. oraz NICE<sup>43</sup> z 2022 r. w myśl których, inhibitory SGLT-2 (w tym **dapagliflozyna**) jako klasa leków są **rekomendowane u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym na każdym etapie leczenia cukrzycy niezależnie od kontroli glikemii**.

Powyższa rekomendacja jest związana z ich udowodnioną redukcją liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych wykazaną w dużych badaniach klinicznych - w tym w szczególności w badaniu DECLARE-TIMI 58 dla dapagliflozyny, które jako jedyne badanie dla flozyn badało najbardziej liczną grupę pacjentów (17 tys.) i w największym odsetku badało skuteczność i bezpieczeństwo w populacji pacjentów z czynnikami ryzyka (60%), przez co najwierniej odzwierciedla populację pacjentów z codziennej praktyki klinicznej.

Wnioskowane zniesienie ograniczenia w dostępie do leczenia dapagliflozyną związanego z wysokim poziomem hemoglobiny glikowanej (co najmniej HbA<sub>1c</sub> 7,5%), jest podyktowane oczekiwaniem środowiska diabetologicznego co do spójności z rekomendowanym przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne ogólnym celem wyrównania glikemii u chorych z cukrzycą, który wynosi nie więcej niż HbA<sub>1c</sub> 7% (≤53 mmol/mol).

### 2.10.1 Liczebność populacji docelowej

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by black bars.]

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

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

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





■	■	■
■	■	■
■	■	■
■		

### 3 Oceniana interwencja (I) - dapagliflozyna

Analizowaną interwencją jest dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca) stosowana w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2, dokładniej pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA<sub>1c</sub> ≥ 7% oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

#### 3.1 Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące dapagliflozyny.

Dane dotyczące dapagliflozyny opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA).<sup>56</sup>

**Tab. 31. Zestawienie danych dotyczących dapagliflozyny.**

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Forxiga®, tabletki powlekane, 1 tabletkę powlekana: 5 mg lub 10 mg dapagliflozyny w opak. po 14, 28, 98, 30 i 90 tabl.; Kody EAN/EU: 5 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 14 tabl., 05909990975761, Rp, nr EU: EU/1/12/795/001 [Cukrzyca typu 2]</li> <li>• 14 tabl., Rpz, nr EU: EU/1/12/795/001 [Cukrzyca typu 1]</li> <li>• 28 tabl., 05909990975778, Rp, nr EU: EU/1/12/795/002 [Cukrzyca typu 2]</li> <li>• 28 tabl., Rpz, nr EU: EU/1/12/795/002 [Cukrzyca typu 1]</li> <li>• 30 tabl., 05000456055208, Rp, nr EU: EU/1/12/795/004 [Cukrzyca typu 2]</li> <li>• 30 tabl., Rpz, nr EU: EU/1/12/795/004 [Cukrzyca typu 1]</li> <li>• 90 tabl., 05909990975808, Rp, nrEU: EU/1/12/795/005 [Cukrzyca typu 2]</li> <li>• 90 tabl., Rpz, nrEU: EU/1/12/795/005 [Cukrzyca typu 1]</li> <li>• 98 tabl., 05909990975785, Rp, nrEU: EU/1/12/795/003 [Cukrzyca typu 2]</li> <li>• 98 tabl., Rpz, nrEU: EU/1/12/795/003 [Cukrzyca typu 1]</li> </ul> 10 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 tabl., 05000456068222, Rp, nr EU: EU/1/12/795/011</li> <li>• 14 tabl., 05909990975853, Rp, nrEU: EU/1/12/795/006</li> <li>• 28 tabl., 05909990975860, Rp, nrEU: EU/1/12/795/007</li> <li>• 30 tabl. (30 × 1), 05909990975884, Rp, nrEU: EU/1/12/795/009</li> <li>• 90 tabl. (90 × 1), 05909990975891, Rp, nrEU: EU/1/12/795/010</li> <li>• 98 tabl., 05909990975877, Rp, nrEU: EU/1/12/795/008</li> </ul>
Kod ATC i nazwa grupy	Leki stosowane w cukrzycy. Inhibitory kotransportera sodowoglukozowego 2 (SGLT-2), kod ATC: A10BK01
Substancja czynna	dapagliflozyna

<p>Wnioskowane wskazanie</p>	<p>Cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA<sub>1c</sub> ≥ 7% oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub</li> <li>2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub</li> <li>3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.</li> </ol>
<p>Dawkowanie</p>	<p><u>Dawkowanie w cukrzycy typu 2</u></p> <p>Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę.</p> <p>W przypadku stosowania dapagliflozyny z insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny, takimi jak pochodna sulfonilomocznika, należy rozważyć zmniejszenie dawki tych leków, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.</p> <p><u>Specjalne grupy pacjentów</u></p> <p><u>Niewydolność serca</u></p> <p>Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę.</p> <p>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</p> <p>Nie ma konieczności zmiany dawki w związku z zaburzeniami czynności nerek.</p> <p>Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR &lt; 25 ml/min.</p> <p>U pacjentów z cukrzycą typu 2 działanie dapagliflozyny polegające na zmniejszeniu stężenia glukozy jest słabsze, gdy szybkość przesączania kłębuszkowego (ang. <i>glomerular filtration rate</i>, GFR) &lt; 45 ml/min. Działanie to jest znikome u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Dlatego, jeśli wartość GFR zmniejszy się do poziomu poniżej 45 ml/min, należy rozważyć dodatkowe leczenie zmniejszające stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą typu 2, jeśli konieczna jest dalsza kontrola glikemii.</p> <p>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</p> <p>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.</p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)</p> <p>Nie zaleca się dostosowywania dawki leku jedynie na podstawie wieku pacjenta.</p> <p><u>Dzieci</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowywania dawki w leczeniu cukrzycy typu 2 u dzieci w wieku 10 lat i starszych. Brak dostępnych danych dla dzieci poniżej 10 lat. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dapagliflozyny u dzieci poniżej 18 lat w leczeniu niewydolności serca lub przewlekłej choroby nerek. Brak dostępnych danych.</p>
<p>Droga podania</p>	<p>Doustna (produkt Forxiga może być przyjmowany raz na dobę, o każdej porze dnia, w trakcie lub między posiłkami. Tabletki należy połykać w całości)</p>
<p>Mechanizm działania na podstawie ChPL</p>	<p>Dapagliflozyna jest bardzo silnym (K<sub>i</sub>: 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem SGLT-2.</p> <p>Zahamowanie SGLT-2 przez dapagliflozynę zmniejsza wchłanianie zwrotne glukozy z filtracji kłębuszkowej w proksymalnym kanalikule nerkowym z jednoczesnym</p>

zmniejszeniem reabsorpcji sodu, prowadząc do wydalania glukozy z moczem i osmozy diuretycznej. Z tego względu, dapagliflozyna zwiększa dostarczenie sodu do kanałika dystalnego, co zwiększa cewkowo-kłębuszkowe sprzężenie zwrotne i zmniejsza ciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe. Ten mechanizm w połączeniu z osmozą diuretyczną prowadzi do zmniejszenia hiperwolemii, obniżenia ciśnienia krwi oraz zmniejszenia obciążenia wstępnego i obciążenia następczego, co może korzystnie wpływać na przebudowę serca i czynność rozkurczową oraz na zachowanie czynności nerek. Korzystny wpływ dapagliflozyny na serce nie zależy wyłącznie od jej działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi i nie ogranicza się do pacjentów z cukrzycą, co wykazano w badaniach DAPA-HF, DELIVER i DAPA-CKD. Inne działania obejmują zwiększenie wartości hematokrytu oraz zmniejszenie masy ciała.

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). Dlatego u osób z prawidłowym stężeniem glukozy we krwi dapagliflozyna ma mniejszą skłonność do powodowania hipoglikemii. Dapagliflozyna nie zaburza prawidłowego endogennego wytwarzania glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny. W badaniach klinicznych dotyczących dapagliflozyny obserwowano poprawę wskaźnika HOMA beta-cell (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta).

SGLT-2 ulega selektywnej ekspresji w nerkach. Dapagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek peryferyjnych i jest > 1400 razy bardziej selektywna dla SGLT-2 niż dla SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za absorpcję glukozy w jelitach.

### 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W poniższej tabeli przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 32. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Pierwsze pozwolenie: 12 listopada 2012 r. (data ostatniego przedłużenia pozwolenia 28 sierpnia 2017 r.)</p> <p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/12/795/001-011</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Cukrzyca typu 2</u></p> <p>Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji.</li> <li>- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2.</li> </ul> <p><u>Niewydolność serca</u></p> <p>Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca</p> <p><u>Przewlekła choroba nerek</u></p>

Status leku sierocego	Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek
	nd
Warunki dopuszczenia do obrotu	nd*

\* Standardowo: wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

### 3.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### 3.1.3 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.

### 3.1.4 Działania niepożądane

#### Cukrzyca typu 2

W badaniach klinicznych z cukrzycą typu 2 ponad 15 000 pacjentów otrzymywało leczenie dapagliflozyną.

Pierwszą ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji przeprowadzono we wstępnie zdefiniowanej sumarycznej analizie 13 krótkotrwałych (maksymalnie 24 tygodniowych)



badania kliniczne kontrolowane placebo, z udziałem 2360 ochotników leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg oraz 2295 otrzymujących placebo.

W badaniu sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną w cukrzycy typu 2 (badanie DECLARE) 8 574 pacjentów otrzymywało dapagliflozynę w dawce 10 mg, a 8 569 pacjentów otrzymywało placebo; mediana czasu ekspozycji wyniosła 48 miesięcy. Łącznie ekspozycja na dapagliflozynę wyniosła 30 623 pacjento-lat.

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

#### Niewydolność serca

W badaniu sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną u pacjentów z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową (badanie DAPA-HF) 2 368 pacjentów było leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 2 368 pacjentów otrzymywało placebo z medianą ekspozycji wynoszącą 18 miesięcy. Populacja pacjentów obejmowała osoby z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy oraz pacjentów z eGFR  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. W badaniu sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną u pacjentów z niewydolnością serca i frakcją wyrzutową lewej komory > 40% (badanie DELIVER) 3 126 pacjentów leczono dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 3 127 pacjentów otrzymywało placebo z medianą czasu ekspozycji wynoszącą 27 miesięcy. Populacja pacjentów obejmowała pacjentów z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy oraz pacjentów z eGFR  $\geq 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Ogólny profil bezpieczeństwa dapagliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca był spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa dapagliflozyny.

#### Przewlekła choroba nerek

W badaniu skutków leczenia dapagliflozyną na nerki u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (badanie DAPA-CKD) 2 149 pacjentów było leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 2 149 pacjentów otrzymywało placebo z medianą ekspozycji wynoszącą 27 miesięcy. Populacja pacjentów obejmowała osoby z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy, z eGFR  $\geq 25$  do  $\leq 75$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz z albuminurią (wskaźnik albumina/kreatynina w moczu (ang. *urine albumin creatinine ratio*, UACR)  $\geq 200$  i  $\leq 5 000$  mg/g). Leczenie było kontynuowane, jeśli wartość eGFR zmniejszyła się do poziomu poniżej 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Ogólny profil bezpieczeństwa dapagliflozyny u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek był spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa dapagliflozyny.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane zostały zgłoszone podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo i w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu. 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 ( $< 1/10 000$ ), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

---

Tab. 33. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo<sup>a</sup> i z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu.

Układy i narządy	Bardzo często	Często*	Niezbyt często**	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i powiązane zakażenia narządów płciowych <sup>a, b, c</sup> zakażenia układu moczowego <sup>a, b, d</sup>	zakażenia grzybicze**		martwicze zapalenie powięzi kroczka (zgorzel Fourniera) <sup>b, i</sup>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania z SU lub insuliną) <sup>b</sup>		niedobór płynów <sup>b, e</sup> , wzmożone pragnienie**	cukrzycowa kwasica ketonowa (gdy lek jest stosowany w cukrzycy typu 2) <sup>b, i, k</sup>	
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy			
Zaburzenia żołądka i jelit			zaparcia**, suchość w ustach**		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka <sup>j</sup>			obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców*			
Zaburzenia nerek i układu moczowego		dysuria, wielomocz <sup>a, f</sup>	nykturia**		cewkowo-śródmiażdżowe zapalenie nerek

Układy i narządy	Bardzo często	Często*	Niezbýt często**	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			świąd sromu i pochwy**, świąd narządów płciowych**		
Badania diagnostyczne	-	zwiększony hematokryt <sup>e</sup> , obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny podczas leczenia początkowego <sup>b</sup> , dyslipidemia <sup>h</sup>	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi podczas leczenia początkowego**, <sup>b</sup> zwiększenie stężenia mocznika we krwi**, zmniejszenie masy ciała**		

<sup>a</sup> Tabela przedstawia dane z badań klinicznych trwających do 24 tygodni (krótkotrwałe) bez względu na ochronę glikemiczną.

<sup>b</sup> Należy zapoznać się z treścią właściwego akapitu poniżej, w celu uzyskania bliższych informacji.

<sup>c</sup> Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych dotyczą wcześniej zdefiniowanych określeń: zakażenia grzybicze sromu i pochwy, zakażenia pochwy, zapalenie żołądki prącia, grzybicze zakażenia narządów płciowych, kandydoza sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki wywołane przez Candida, kandydoza narządów płciowych, zakażenia narządów płciowych, zakażenia męskich narządów płciowych, zakażenie prącia, zakażenie sromu, bakteryjne zakażenie pochwy, ropień sromu.

<sup>d</sup> Infekcja dróg moczowych dotyczy następujących określeń, wyszczególnionych według częstości raportowania: infekcja dróg moczowych, zapalenie pęcherza moczowego, infekcja dróg moczowych Escherichia, zapalenie dróg moczowo-płciowych, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie trójkąta pęcherza, zapalenie cewki moczowej, zapalenie nerek i zapalenie gruczołu krokowego.

<sup>e</sup> Niedobór płynów dotyczy m.in. wcześniej zdefiniowanych określeń: odwodnienie, hipowolemia, niedociśnienie.

<sup>f</sup> Wielomocz obejmuje preferowane określenia: częstomocz, wielomocz, zwiększone wydalanie moczu.

<sup>g</sup> Średnie zmiany wartości hematokrytu w stosunku do wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg wynosiły 2,30% vs. -0,33% w grupie placebo. Wartości hematokrytu >55% raportowano u 1,3% pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. 0,4% w grupie kontrolnej.

<sup>h</sup> Średnie zmiany procentowe względem wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. placebo, wynosiły: całkowity cholesterol 2,5% vs. 0,0%; frakcja HDL cholesterolu 6,0% vs. 2,7%; frakcja LDL cholesterolu 2,9% vs. -1,0%; triglicerydy -2,7% vs. -0,7%.

<sup>i</sup> Patrz punkt 4.4. ChPL.

<sup>j</sup> Działanie niepożądane stwierdzono po wprowadzeniu do obrotu. Wysypka obejmuje następujące zalecane terminy, wymienione w kolejności częstości występowania w badaniach klinicznych: wysypka, wysypka uogólniona, wysypka ze świądem, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamista, wysypka krostkowa, wysypka pęcherzykowa i wysypka rumieniowa. W badaniach klinicznych z aktywnym komparatorem oraz kontrolowanych placebo (dapagliflozyna, n = 5936; cała grupa kontrolna, n = 3403) częstość występowania wysypki była podobna w przypadku dapagliflozyny (1,4%) i wszystkich grup kontrolnych (1,4%).

<sup>k</sup> Zgłaszana w badaniu skutków leczenia w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów z cukrzycą typu 2 (DECLARE). Częstość występowania jest oparta na odsetku rocznym.

\* Zgłaszano u ≥ 2% pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i ≥ 1% częściej i co najmniej 3 ochotników więcej niż w grupie placebo.

\*\* Zgłaszano przez badaczy jako możliwie mające związek, prawdopodobnie mające związek lub mające związek z leczeniem u ≥ 0,2% ochotników i o ≥ 1% częściej i co najmniej 3 ochotników więcej leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg w porównaniu z placebo.

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Badania kliniczne w cukrzycy typu 2

#### *Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki prząca i powiązane zakażenia narządów płciowych*

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

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

#### *Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)*

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia zgorzeli Fourniera u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT-2, w tym dapagliflozynę.

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

#### *Hipoglikemia*

Częstość występowania hipoglikemii 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 pochodną sulfonylomocznika lub insulinę.

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo glimepiryd, w tygodniach 24 i 48, częściej obserwowano lekką hipoglikemię w grupie pacjentów stosujących glimepiryd z dapagliflozyną w dawce 10 mg (6,0% i odpowiednio 7,9%), niż w grupie pacjentów stosujących glimepiryd z placebo (2,1% i odpowiednio 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.

W badaniu, w którym stosowano dapagliflozynę jako terapię dodaną do leczenia metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika przez okres do 24 tygodni nie odnotowano ciężkiej hipoglikemii. Lekką hipoglikemię stwierdzono u 12,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika oraz u 3,7% pacjentów, którzy otrzymywali placebo łącznie z metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika.

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

#### *Niedobór płynów*

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań reakcje sugerujące niedobór płynów (w tym, odwodnienie, hipowolemia lub hipotensja) zgłaszano u 1,1% osobników stosujących 10 mg dapagliflozyny i u 0,7% 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.

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

#### *Cukrzycowa kwasica ketonowa w cukrzycy typu 2*

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

#### *Zakażenia układu moczowego*

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań zakażenia układu moczowego częściej zgłaszano w przypadku dapagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu

z placebo (odpowiednio 4,7% vs. 3,5%; patrz punkt 4.4). 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.

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

#### *Wzrost wartości kreatyniny*

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

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

W badaniu poświęconym sercowo-naczyniowym skutkom leczenia dapagliflozyną, obejmującym pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), eGFR zmniejszał się z czasem w obu grupach terapeutycznych. Po upływie 1 roku średnia wartość eGFR była nieco mniejsza, a po 4 latach średnia wartość eGFR była nieco większa w grupie leczonej dapagliflozyną w porównaniu z grupą placebo.

#### *Dzieci*

Profil bezpieczeństwa dapagliflozyny obserwowany w badaniu klinicznym u dzieci w wieku 10 lat i starszych z cukrzycą typu 2 był podobny do profilu obserwowanego w badaniach z udziałem dorosłych.

## **3.2 Status refundacyjny w Polsce**

Dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca) jest aktualnie refundowana w Polsce we wskazaniu diabetologicznym, nefrologicznym, kardiologicznym:

- Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:
  - 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
  - 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
  - 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:
    - -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet,
    - -dyslipidemia,
    - -nadciśnienie tętnicze,
    - -palenie tytoniu,
    - -otyłość;
- Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF≤40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów;
- Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, albuminurią ≥200 mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Dapagliflozyna refundowana jest w ramach katalogu A1 („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”) w grupie limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny”, przy poziomie odpłatności dla pacjenta wynoszącym 30%.

### 3.2.1 Warunki refundacji

Wnioskowane jest rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego dla dostępnej prezentacji doustnej leku (tj. tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.) w ramach istniejącej grupy limitowej (251.0), [REDACTED]

Tab. 34. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	Forxiga, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.: kod EAN: 05909990975884; [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach katalogu A1, tj. leki refundowane dostępne w aptece na receptę
Poziom odpłatności	[REDACTED]
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa (251.0)
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

Tab. 35. Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	<p>Cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA<sub>1c</sub> ≥7% oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub</li> <li>2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub</li> <li>3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.</li> </ol>
--	--

### 3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca) jest aktualnie refundowana w Polsce we wskazaniu diabetologicznym, nefrologicznym, kardiologicznym.

W cukrzycy jest refundowana we wskazaniu: „cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA<sub>1c</sub> ≥ 8 % oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość”. Refundowana jest ona w ramach katalogu A1 („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”) w grupie limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny”, przy poziomie odpłatności dla pacjenta wynoszącym 30%.

**Wnioskowane jest rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego dla dostępnej prezentacji doustnej leku (tj. tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.) w ramach istniejącej grupy limitowej (w związku z art. 15. p. 2 ustawy refundacyjnej<sup>57</sup>),**

Wnioskowane wskazanie refundacyjne brzmi: cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA<sub>1c</sub> ≥7% oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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



- 2) dyslipidemia,
- 3) nadciśnienie tętnicze,
- 4) palenie tytoniu,
- 5) otyłość.

Zgodnie z Ustawą 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.<sup>57</sup>

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 13 września 2022 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2023 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 lipca 2023 roku ustalono na 3 600 PLN.<sup>58</sup>




Tab. 36. Wnioskowana cena dapagliflozyny (Forxiga®, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.).

Preparat	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN/opak.	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN/opak.	Koszt NFZ, PLN/opak.
Forxiga 10 mg, 30 tabl. EAN 5909990975884							

### 3.2.3 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

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 (stan na 07.08.2023 r.):

- 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 - <http://www.kunnskapsenteret.no/en/publications>.

Podsumowując poniższe rekomendacje refundacyjne, dapagliflozyna zalecana jest u chorych stosujących leki przeciwcukrzycowe z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 na

wszystkich etapach leczenia (tj. monoterapia, terapia podwójna, terapia potrójna) przez prawie wszystkie agencje refundacyjne z innych krajów.

**Tab. 37. Rekomendacje refundacyjne dla dapagliflozyny w cukrzycy typu 2, stan na 07.08.2023 r.**

Organizacja, rok	Wskazanie
NICE	<p><u>TA418:</u> Dapagliflozyna w <b>terapii potrójnej jest zalecana</b> jako opcja leczenia cukrzycy typu 2 u dorosłych, tylko w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.</p> <p><u>TA390:</u> Kanagliflozyna, dapagliflozyna i empagliflozyna jako <b>monoterapie są zalecane</b> jako opcje leczenia cukrzycy typu 2 u dorosłych, u których metformina jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana, a sama dieta i ćwiczenia nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii, tylko jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w innym przypadku zalecono by inhibitor dipeptydylopeptydazy-4 (DPP - 4) oraz</li> <li>• sulfonylomocznik lub pioglitazon nie są odpowiednie.</li> </ul> <p><u>TA288:</u> Dapagliflozyna w <b>terapii podwójnej w połączeniu z metforminą jest zalecana</b> jako opcja leczenia cukrzycy typu 2, tylko jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sulfonylomocznik jest przeciwwskazany lub nie jest tolerowany lub</li> <li>• dana osoba jest narażona na znaczne ryzyko hipoglikemii lub jej konsekwencji.</li> </ul> <p>Dapagliflozyna w <b>skojarzeniu z insuliną z innymi lekami przeciwcukrzycowymi lub bez nich jest zalecana</b> jako opcja w leczeniu cukrzycy typu 2.</p>
SMC	<p><u>799/12 (06.06.2014):</u> Dapagliflozyna (5 mg i 10 mg, tabletki powlekane, Forxiga®) <b>jest zalecana:</b> u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii jako dodanego (add-on) leczenia skojarzonego w połączeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną, gdy wraz z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.</p> <p><b>Ograniczenie SMC:</b> w potrójnej terapii w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika, jako alternatywa dla inhibitora dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4).</p> <p>SMC wcześniej zaakceptował stosowanie dapagliflozyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jako terapia podwójna w połączeniu z metforminą, gdy sama metformina z dietą i ćwiczeniami nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, a pochodna sulfonylomocznika jest nieodpowiednia.</li> <li>• w połączeniu z insuliną, gdy insulina z dietą i ćwiczeniami nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.</li> </ul> <p><u>799/12 (07.02.2014):</u> Dapagliflozyna (5 mg i 10 mg, tabletki powlekane, Forxiga®) <b>jest zalecana:</b> do stosowania u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną, gdy wraz z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.</p> <p><b>Ograniczenie SMC:</b> w połączeniu z insuliną, gdy insulina z dietą i ćwiczeniami nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie
	<p><u>799/12 (07.09.2012):</u></p> <p>Dapagliflozyna (5 mg i 10 mg, tabletki powlekane, Forxiga®) <b>jest zalecana:</b> do stosowania u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii jako terapia dodana (add-on) skojarzona - w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną, które wraz z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.</p> <p><b>Ograniczenie SMC:</b> dapagliflozyna jest ograniczona do stosowania jako podwójna terapia w połączeniu z metforminą, gdy sama metformina z dietą i ćwiczeniami nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, a pochodna sulfonylomocznika jest nieodpowiednia.</p>
AWMSG	<p>1085/860/2745/4128: nie wydano rekomendacji, ponieważ produkt Forxiga®/Xigduo® spełnia kryteria wykluczenia AWMSG ze względu na ocenę NICE (patrz wiersz pierwszy w tabeli).</p>
NCPE	<p>Dapagliflozyna (Forxiga®) jest wskazana u dorosłych w wieku 18 lat i starszych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- jako monoterapia <ul style="list-style-type: none"> <li>• gdy sama dieta i ćwiczenia nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest uważane za nieodpowiednie z powodu nietolerancji.</li> </ul> </li> <li>- jako terapia dodana skojarzona <ul style="list-style-type: none"> <li>• w połączeniu z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną, gdy wraz z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.</li> </ul> </li> </ul> <p>W 2013 r. NCPE na podstawie oceny farmakoekonomicznej <b>nie rekomendował</b> stosowania DAPA w terapii podwójnej (brak opłacalności kosztowej), jednakże w grudniu 2015 r. HSE <b>zatwierdziło refundację</b> po poufnych negocjacjach cenowych.</p>
HAS	<p><u>Listopad 2020 (Forxiga®):</u></p> <p>Biorąc pod uwagę profil tolerancji i niewielką skuteczność dapagliflozyny, Komisja uważa, że DAPA nie przynosi korzyści w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 w podwójnej terapii, w połączeniu z metforminą lub sulfonamidem oraz w potrójnej terapii w połączeniu z insuliną i metforminą.</p> <p>HAS <b>rekomenduje</b> finansowanie (w ramach receptariusza szpitalnego oraz listy leków refundowanych) preparatu Forxiga® w leczeniu cukrzycy typu 2, niedostatecznie kontrolowanej przez metforminę lub pochodną sulfonylomocznika w monoterapii, jako uzupełnieniu diety i ćwiczeń fizycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w terapii podwójnej w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika,</li> <li>• w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika lub w skojarzeniu z metforminą i insuliną.</li> </ul> <p>HAS <b>nie rekomenduje</b> finansowania (w ramach receptariusza szpitalnego oraz listy leków refundowanych) preparatu Forxiga® w leczeniu cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w monoterapii,</li> <li>• w terapii podwójnej w skojarzeniu z insuliną.</li> </ul> <p><u>Luty 2016 (Forxiga®):</u></p>

Organizacja, rok	Wskazanie
	<p>Biorąc pod uwagę profil tolerancji i niewielką skuteczność dapagliflozyny, Komisja uważa, że DAPA nie przynosi korzyści w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 w potrójnej terapii w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.</p> <p>HAS <b>rekomenduje</b> finansowanie preparatu Forxiga® w leczeniu cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w terapii podwójnej w skojarzeniu z metforminą,</li> <li>• w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.</li> </ul> <p>HAS <b>nie rekomenduje</b> finansowania preparatu Forxiga® w leczeniu cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i gliptyną.</li> </ul> <p><u>Maj 2014 (Forxiga®):</u></p> <p>Biorąc pod uwagę profil tolerancji i niewielką skuteczność dapagliflozyny, Komisja uważa, że DAPA nie przynosi korzyści w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 w podwójnej terapii, w połączeniu z metforminą lub sulfonamidem, oraz w potrójnej terapii w połączeniu z insuliną i metforminą.</p> <p>HAS <b>rekomenduje</b> stosowanie preparatu Forxiga® 10 mg w leczeniu cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w terapii podwójnej w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika,</li> <li>• w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i insuliną.</li> </ul> <p>HAS <b>nie rekomenduje</b> preparatu Forxiga® 10 mg w leczeniu cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w monoterapii,</li> <li>• w terapii podwójnej w skojarzeniu z insuliną.</li> </ul>
<p>ZN</p>	<p><b>Lipiec 2018</b></p> <p>- dodanie inhibitorów SGLT-2 do optymalnie dostosowanego leczenia insuliną bazalną-bolus nie wykazało lepszego efektu niż to samo leczenie insuliną bez dodania SGLT-2.</p> <p><b>Czerwiec 2014</b></p> <p>ZN <b>rekomenduje</b> stosowanie preparatu Forxiga® w leczeniu cukrzycy typu 2 (w ramach aneksu 2, tj. przy braku dodatkowego wpływu na budżet):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w terapii podwójnej w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika,</li> <li>• w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.</li> </ul> <p><b>Sierpień 2013</b></p> <p>ZN <b>rekomenduje</b> stosowanie preparatu Forxiga® w leczeniu cukrzycy typu 2 (w ramach aneksu 1B)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w terapii podwójnej w skojarzeniu z pochodną metforminą u chorych, którzy nie mogą być leczeni SU + MET z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji sulfonilomocznika.</li> </ul>
<p>G-BA</p>	<p><u>16 czerwca 2022 Forxiga®</u></p> <p>G-BA rekomenduje stosowanie dapagliflozyny w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat z niewystarczającą kontrolą cukrzycy typu 2, jako dodatku do diety i ćwiczeń fizycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dapagliflozyny w monoterapii w sytuacji nietolerancji metforminy,</li> <li>• dapagliflozyny w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2.</li> </ul> <p><u>19 grudnia 2019 Forxiga®</u></p> <p>W odniesieniu do stosowania DAPA u dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 w dodaniu do diety i ćwiczeń fizycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w monoterapii, jeżeli stosowanie MET jest niewłaściwe z powodu nietolerancji MET;</li> <li>- w dodaniu do innych leków stosowanych w cukrzycy typu 2.</li> </ul> <p>Wykazanie korzyści lub nie w poszczególnych grupach wg G-BA:</p>

Organizacja, rok	Wskazanie
	<p>a) u dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 w dodaniu do diety i ćwiczeń fizycznych i u których stosowanie metforminy nie jest odpowiednie z powodu nietolerancji:</p> <p>1) u pacjentów bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego =&gt; DAPA w monoterapii vs SU (glibenklamid lub glimepiryd): dodatkowa korzyść nie została udowodniona;</p> <p>2) u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy otrzymują leki z tego powodu =&gt; DAPA w monoterapii vs SU (glibenklamid lub glimepiryd): dodatkowa korzyść nie została udowodniona;</p> <p>b) u dorosłych z cukrzycą typu 2, u których dieta, ćwiczenia fizyczne i leczenie innym lekiem obniżającym stężenie glukozy we krwi (innym niż insulina) nie powoduje wystarczającej kontroli poziomu glukozy we krwi:</p> <p>1) u pacjentów bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego =&gt; DAPA + inne leki przeciwcukrzycowe vs MET + SU (glibenklamid lub glimepiryd) lub MET + empagliflozyna: dodatkowa korzyść nie została udowodniona;</p> <p>2) u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy otrzymują leki z tego powodu =&gt; DAPA + inne leki przeciwcukrzycowe vs MET + SU (glibenklamid lub glimepiryd) lub MET + empagliflozyna, lub MET + liraglutyd: wskazuje na niewielką dodatkową korzyść;</p> <p>c) u dorosłych z cukrzycą typu 2, u których dieta i ćwiczenia fizyczne oraz leczenie co najmniej dwoma produktami leczniczymi obniżającymi poziom cukru we krwi (innymi niż insulina) nie powodują wystarczającej kontroli poziomu glukozy we krwi:</p> <p>1) u pacjentów bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego =&gt; DAPA + inne leki przeciwcukrzycowe vs insulina ludzka + metformina lub Insulina ludzka (tylko wtedy, gdy stosowanie MET jest niewłaściwe lub przeciwwskazane, lub nie jest wystarczająco skuteczne z powodu zaawansowanej cukrzycy typu 2): dodatkowa korzyść nie została udowodniona;</p> <p>2) u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy otrzymują leki z tego powodu =&gt; DAPA + inne leki przeciwcukrzycowe vs insulina ludzka + MET lub insulina ludzka + empagliflozyna, lub insulina ludzka + liraglutyd, lub insulina ludzka tylko wtedy, gdy stosowanie MET jest niewłaściwe lub przeciwwskazane, lub nie jest wystarczająco skuteczne z powodu zaawansowanej cukrzycy typu 2): wskazuje na niewielką dodatkową korzyść;</p> <p>d) u dorosłych z cukrzycą typu 2, u których dieta i ćwiczenia fizyczne oraz insulinoterapia (± inny lek obniżający poziom glukozy we krwi) nie powodują wystarczającej kontroli poziomu glukozy we krwi:</p> <p>1) u pacjentów bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego =&gt; DAPA + inne leki przeciwcukrzycowe vs optymalizacja insuliny ludzkiej (ewentualnie + metformina): dodatkowa korzyść nie została udowodniona;</p> <p>2) u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy otrzymują leki z tego powodu =&gt; DAPA + inne leki przeciwcukrzycowe vs optymalizacja insuliny ludzkiej (ewentualnie + metformina lub empagliflozyna, lub liraglutyd): wskazuje na niewielką dodatkową korzyść.</p>
IQWiG	<p>IQWiG dokonało oceny (na temat korzyści dodanej z leczenia) wykorzystywanej następnie przez G-BA w procesie podejmowania decyzji refundacyjnej (patrz wyżej).</p> <p><u>10 marca 2022</u></p> <p>Według IQWiG nie przedstawiono wystarczających dowodów, umożliwiających ocenę stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych w wieku od 10 do 17 lat z cukrzycą typu 2 w monoterapii w sytuacji nietolerancji metforminy lub w terapii uzupełniającej działanie innych leków przeciwcukrzycowych w porównaniu z odpowiednimi komparatorami.</p>
Australian Government Department of Health	-
PBAC	<p>DAPAGLIFLOZYNA (Forxiga)</p> <p><u>Do przepisywania przez lekarza i pielęgniarkę: dapagliflozyna 10 mg, tabletki, 28 tabl. w opak. (10011X)</u></p> <p>a) Nr 7506 - cukrzyca typu 2:</p> <p>Kryteria kliniczne: stosowana w skojarzeniu z MET lub w skojarzeniu z SU I</p>

Organizacja, rok	Wskazanie
	<p>- u pacjentów z HbA<sub>1c</sub> &gt; 7% pomimo leczenia MET lub SU LUB</p> <p>- gdy pomiar HbA<sub>1c</sub> jest/był niewłaściwy a poziom glukozy we krwi &gt; 10 mmol/l w ponad 20% testów w okresie 2 tygodni pomimo leczenia MET lub SU.</p> <p>Ponadto PBS podaje szczegółowe kryteria na temat pomiaru HbA<sub>1c</sub> i monitorowania poziomu glukozy oraz podkreśla, że refundacja nie dotyczy stosowania DAPA w monoterapii lub w skojarzeniu z TZD albo analogami GLP1.</p> <p>b) Nr 4991 - cukrzyca typu 2: Kryteria kliniczne: stosowana w skojarzeniu z INS I</p> <p>- u pacjentów z HbA<sub>1c</sub> &gt; 7% przed rozpoczęciem stosowania inhibitora DPP-4, TZD, analogu GLP-1 lub inhibitora SGLT-2, pomimo leczenia insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub samą insuliną, gdy metformina jest przeciwwskazana, LUB</p> <p>- gdy pomiar HbA<sub>1c</sub> jest/był niewłaściwy a poziom glukozy we krwi &gt; 10 mmol/l w ponad 20% testów w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem stosowania inhibitora DPP-4, TZD, analogu GLP-1 lub inhibitora SGLT-2, pomimo leczenia insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub samą insuliną, gdy metformina jest przeciwwskazana.</p> <p>Ponadto PBS podaje szczegółowe kryteria na temat pomiaru HbA<sub>1c</sub> i monitorowania poziomu glukozy oraz podkreśla, że refundacja nie dotyczy stosowania DAPA w monoterapii lub w skojarzeniu z TZD albo analogami GLP1.</p> <p>c) Nr 5629 - cukrzyca typu 2: Kryteria kliniczne: stosowana w skojarzeniu z MET i w skojarzeniu z SU, I</p> <p>- u pacjentów z HbA<sub>1c</sub> &gt; 7% przed rozpoczęciem stosowania inhibitora DPP-4, TZD, analogu GLP-1 lub inhibitora SGLT-2, pomimo leczenia optymalnymi dawkami podwójnej terapii doustnej, LUB</p> <p>- gdy pomiar HbA<sub>1c</sub> jest/był niewłaściwy a poziom glukozy we krwi &gt; 10 mmol/l w ponad 20% testów w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem stosowania inhibitora DPP-4, TZD, analogu GLP-1 lub inhibitora SGLT-2, pomimo leczenia optymalnymi dawkami podwójnej terapii doustnej.</p> <p>Nie jest wymagana ponowna kwalifikacja w przypadku pacjentów, u których wcześniej wykazano brak kontroli choroby za pomocą MET lub SU.</p> <p>Ponadto PBS podaje szczegółowe kryteria na temat pomiaru HbA<sub>1c</sub> i monitorowania poziomu glukozy oraz podkreśla, że refundacja nie dotyczy stosowania DAPA w monoterapii lub w skojarzeniu z TZD albo analogami GLP1. Dotowana przez PBS podwójna terapia doustna nie obejmuje jednoczesnego stosowania: gliptyny, glitazonu lub inhibitora SGLT-2.</p> <p>d) Nr 7495 - cukrzyca typu 2, kontynuacja leczenia: Kryteria kliniczne: stosowana w skojarzeniu z MET i w skojarzeniu z inhibitorem DPP-4 (gliptyną), I</p> <p>- pacjent musiał wcześniej otrzymać dofinansowany przez PBS schemat doustnych leków przeciwcukrzycowych, który obejmował inhibitor SGLT-2, MET i gliptynę w leczeniu cukrzycy typu 2.</p> <p>Refundacja nie dotyczy stosowania DAPA w monoterapii lub w skojarzeniu z TZD albo analogami GLP1. Refundowana przez PBS terapia podwójna nie obejmuje leczenia skojarzonego: gliptyny z inhibitorem SGLT-2, gliptyny z glitazonem, inhibitora SGLT-2 z glitazonem.</p> <p><u>Do przepisywania przez lekarza:</u> dapagliflozyna 10 mg, tabletki, 28 tabl. w opak. (11291G)</p> <p>a) Nr 7528 - cukrzyca typu 2, leczenie początkowe: Kryteria kliniczne: stosowana w skojarzeniu z MET i w skojarzeniu z inhibitorem DPP-4 (gliptyną), I</p> <p>- u pacjentów z HbA<sub>1c</sub> &gt; 7% pomimo leczenia terapią skojarzoną MET i gliptyną LUB</p> <p>- gdy pomiar HbA<sub>1c</sub> jest/był niewłaściwy a poziom glukozy we krwi &gt; 10 mmol/l w ponad 20% testów w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem stosowania potrójnej terapii doustnej inhibitorem SGLT-2, MET i gliptyną.</p> <p>Ponadto PBS podaje szczegółowe kryteria na temat pomiaru HbA<sub>1c</sub> i monitorowania poziomu glukozy.</p>
PHARMAC	<p>PTAC <b>rekomenduje</b> stosowanie dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 (niski priorytet, listopad 2013). Do nowych leków przeciwcukrzycowych (w tym <b>inhibitorów SGLT-2</b>) stosowane są następujące <b>kryteria</b> (luty 2015):</p>

Organizacja, rok	Wskazanie
	<p>- pierwszy wniosek może pochodzić od dowolnego lekarza a decyzja ważna jest 6 mies.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjent nie osiąga skutecznej kontroli HbA<sub>1c</sub> pomimo leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami metforminy i pochodnej sulfonilomocznika przez co najmniej 6 miesięcy; lub pacjent nie osiąga docelowego poziomu HbA<sub>1c</sub> pomimo leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami pochodnej sulfonilomocznika, a metformina jest przeciwwskazana; lub pacjent nie osiąga docelowego poziomu HbA<sub>1c</sub> pomimo leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami metforminy przez ostatnie 6 miesięcy i nie jest w stanie stosować insuliny lub pochodnych sulfonilomocznika, ponieważ ryzyko ciężkiej objawowej hipoglikemii jest niedopuszczalne w ocenie lekarza;</li> <li>• pacjentowi nie przepisuje się insuliny;</li> <li>• oczekuje się, że zmniejszenie HbA<sub>1c</sub> o 5 mmol/mol spowoduje osiągnięcie celu HbA<sub>1c</sub> dla pacjenta;</li> </ul> <p>- odnowienie wniosku przez dowolnego lekarza, zezwolenia ważne przez dwa lata:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjent osiągnął zmniejszenie HbA<sub>1c</sub> o co najmniej 5 mmol/mol w stosunku do wartości początkowej;</li> <li>• pacjentowi nie przepisuje się insuliny.</li> </ul> <p>PTAC <b>nie rekomenduje</b> finansowania DAPA/MET w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu cukrzycy typu 2 (maj 2016).</p> <p>PTAC <b>rekomenduje</b> stosowanie dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (w oparciu o wyniki badania DECLARE-TIMI 58; luty 2019).</p> <p>Podkomitet ds. cukrzycy <b>rekomenduje</b> finansowanie leków przeciwcukrzycowych (w tym <b>inhibitorów SGLT-2</b>) w celu poprawy wyników sercowo-naczyniowych u pacjentów z T2DM z ustaloną CVD, z zastrzeżeniem następujących <b>kryteriów</b> (marzec 2019):</p> <p>- pierwszy wniosek może pochodzić od dowolnego lekarza, zezwolenia ważne bez odnowienia dla wniosków spełniających następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacjent ma cukrzycę typu 2; i</li> <li>2. Pacjent nie osiągnął docelowego poziomu HbA<sub>1c</sub> (mniej niż 64 mmol / mol) pomimo maksymalnych tolerowanych dawek doustnych leków przeciwcukrzycowych i / lub insuliny przez co najmniej 6 miesięcy; i</li> <li>3. Pacjent ma 5-letnie bezwzględne ryzyko chorób układu krążenia <math>\geq 20\%</math>, zgodnie z zatwierdzonym kalkulatorem oceny ryzyka sercowo-naczyniowego; i</li> <li>4. Leczenie stosuje się w połączeniu z innymi środkami w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego zgodnie z obecnym standardem opieki; i</li> <li>5. Leczenie musi być stosowane jako uzupełnienie doustnej terapii przeciwcukrzycowej i / lub insuliny.</li> </ol> <p>Podkomitet zalecił obniżenie procentowego progu ryzyka w zalecanych kryteriach, tak aby obejmował także finansowanie pacjentów z T2DM o wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym.</p>
CADTH	<p>Canadian Drug Expert Committee (CDEC) <b>rekomenduje</b> stosowanie dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii, jeśli kryteria kliniczne i warunki są spełnione dla jednego z następujących czterech scenariuszy (kwiecień 2015):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) dodanie DAPA do MET u pacjentów, <ul style="list-style-type: none"> <li>• którzy mają niewystarczającą kontrolę glikemii za pomocą MET;</li> <li>• którzy mają przeciwwskazania lub nietolerancję SU;</li> <li>• dla których insulina nie jest opcją;</li> </ul> </li> </ol>



Organizacja, rok	Wskazanie
	<p>2) dodanie DAPA do SU u pacjentów,:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• którzy mają niewystarczającą kontrolę glikemii za pomocą SU;</li> <li>• którzy mają przeciwwskazania lub nietolerancję MET;</li> <li>• dla których insulina nie jest opcją;</li> </ul> <p>3) dodanie DAPA do insuliny w połączeniu z metforminą u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii na insulinie z metforminą.</p> <p>4) dodanie DAPA do insuliny bez MET u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• którzy mają niewystarczającą kontrolę glikemii za pomocą INS;</li> <li>• którzy mają przeciwwskazania lub nietolerancję MET.</li> </ul> <p>Warunek: koszt leczenia DAPA nie powinien przekraczać najtańszego kosztu leczenia inhibitorami SGLT-2 lub inhibitorami DPP-4.</p> <p>Canadian Drug Expert Committee (CDEC) <b>rekomenduje</b> stosowanie DAPA/MET w leczeniu cukrzycy typu 2, jeśli spełnione są następujące warunki (grudzień 2015):</p> <p>5) u pacjentów, którzy mają ustabilizowaną chorobę podczas leczenia metforminą i dapagliflozyną, w celu zastąpienia poszczególnych składników dapagliflozyny i metforminy dla tych, którzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mają niewystarczającą kontrolę glikemii za pomocą MET, mają przeciwwskazania lub nietolerancję SU i dla których insulina nie jest opcją, lub</li> <li>• mają niewystarczającą kontrolę glikemii za pomocą metforminy i insuliny.</li> </ul> <p>Warunek: koszt leczenia DAPA/MET w stałej dawce (FDC) nie powinien przekraczać łącznego kosztu dapagliflozyny i metforminy podawanych osobno.</p> <p>CDEC <b>nie rekomenduje</b> stosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (październik 2018).</p>
SBU	<b>Nie odnaleziono rekomendacji.</b>
FHI	<b>Nie odnaleziono rekomendacji.</b>

\* U pacjentów niedostatecznie kontrolowanych samą metforminą w maksymalnej tolerowanej dawce; w połączeniu z pochodną sulfonylomocznika u pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii za pomocą metforminy w połączeniu z pochodną sulfonylomocznika; w skojarzeniu z insuliną u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii za pomocą metforminy w skojarzeniu z insuliną; u pacjentów leczonych już dapagliflozyną i metforminą w oddzielnych tabletkach; w połączeniu z gliptyną u pacjentów, u których kontrola glikemii jest niewystarczająca w przypadku metforminy w połączeniu z gliptyną.

Podsumowując, dapagliflozyna zalecana jest u chorych stosujących leki hipoglikemizujące z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 przez prawie wszystkie agencje refundacyjne z innych krajów - patrz tabela poniżej.

**Tab. 38. Podsumowanie rekomendacji refundacyjnych dla dapagliflozyny.**

Wytyczne	SGLT-2	1 OAD + SGLT-2	2 OADs + SGLT-2	INS + SGLT-2 ± OADs
AOTMiT		NR: MET+DAPA	R: MET+SU+DAPA	NR:INS+DAPA± OADs
NICE	R: DAPA	R: MET+DAPA	R: MET+SU+DAPA	R:INS+DAPA± OADs
SMC		R: MET+DAPA	R: DAPA + SAX +MET ± SU R: MET+SU+DAPA R: DAPA + OADs	R: INS+MET+DAPA± OADs R:INS+DAPA± OADs
NCPE		R: DAPA+OAD		
HAS	NR: DAPA	R: MET+DAPA R: SU+DAPA	R: MET+SU+DAPA NR: MET+DAPA+SITA	R: INS+MET+DAPA NR: INS+DAPA
ZN		R: MET+DAPA R: SU+DAPA	R: MET+SU+DAPA	
G-BA	-:DAPA^	-: DAPA+OAD* +: DAPA+OAD**	-: DAPA+OADs* +: DAPA+OADs**	-:DAPA+leki przeciwcukrzycowe^,* +: DAPA+ leki przeciwcukrzycowe**
PBAC		R: MET+DAPA R: SU+DAPA	R: MET+SU+DAPA R: MET+DPP-4i+DAPA R: MET+SAX+DAPA	R: INS+DAPA
PHARMAC		R: MET+DAPA R: SU+DAPA	R: MET+SU+DAPA	R:INS+DAPA±OADs
CADTH		R: MET+DAPA R: SU+DAPA	NR: MET+SU+DAPA	R:INS+DAPA±MET

- Dodatkowa korzyść w odniesieniu do odpowiedniego komparatora/komparatorów nie została udowodniona; + porównanie z odpowiednią terapią alternatywną wskazuje na niewielką dodatkową korzyść; \* u pacjentów bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego; \*\*u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym; SAX - saksagliptyna; SITA - sitagliptyny; ^ także w populacji dzieci i młodzieży wieku od 10 do 17 lat.

### 3.2.4 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla dapagliflozyny i innych leków przeciwcukrzycowych w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 (nie uwzględniono leczenia powikłań cukrzycy), dostępnych na stronie <http://www.aotm.gov.pl/www/>.

Najszerszą wnioskowaną populację, dla której ostatnio uzyskano pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT w klasie inhibitorów SGLT-2 miała kanagliflozyna. Ocenę przeprowadzono w grudniu 2018 roku w pierwotnie szerokim wskazaniu: „*Leczenie pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny*”.

Należy jednak podkreślić, że w raporcie złożonym do AOTMiT w analizie skuteczności nie wykorzystano wyników badania CANVAS, w którym oceniano twarde punkty końcowe. W analizie wykorzystano wcześniej przeprowadzone badania, w których głównymi punktami

końcowymi były surogaty (zmiana HbA<sub>1c</sub> w stosunku do wartości początkowej), a badanie na twardych punktach końcowych miało charakter wyłącznie uzupełniający. Przedłożona dokumentacja była podstawą do wydania pozytywnej rekomendacji przez Prezesa AOTMIT i podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej w leczeniu chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Decyzje były podjęte pomimo brak prezentacji wyników skuteczności dla twardych punktów końcowych na etapie wniosku refundacyjnego. Wskazuje to, że kanagliflozyna została uznana, za terapię dedykowaną do chorych z cukrzycą i z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, na podstawie wyników surogatowych. **Wydaje się, że niniejsza analiza dla dapagliflozyny, bazująca na twardych punktach końcowych z badania DECLARE TIMI-58<sup>84</sup>, powinna wyłącznie potwierdzać i wzmacniać pozycję całej klasy inhibitorów SGLT-2 jako leków dedykowanych do chorych z cukrzycą i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, gdzie obecnie nie ma zalecanych i refundowanych technologii alternatywnych.**

#### Pierwsza ocena produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna)

Na podstawie Stanowiska nr 176/2013<sup>60</sup> i Rekomendacji nr 110/2013<sup>61</sup> z dnia 26 sierpnia 2013 r. Rada Przejrzystości i Prezes AOTM 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 lecnictwie 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)<sup>62</sup>

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 HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% oraz z BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>;

- 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 HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% oraz z BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>.

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.”

W 2018 r. opublikowane zostały dowody naukowe w kontekście twardych punktów końcowych - duże randomizowane badanie DECLARE-TIMI 58<sup>84</sup>. Niezależnie do badania DECLARE-TIMI-58<sup>84</sup> zostały opublikowane dwa badania obserwacyjne (CVD-REAL<sup>63</sup> oraz Nystrom 2017<sup>64</sup>) 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 SGLT-2 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 SGLT-2 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 umiarych korzyściach związanych z redukcją poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

#### Trzecia ocena produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna)<sup>65</sup>

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA<sub>1c</sub> ≥8%, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

#### Uzasadnienie rekomendacji:

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoeconomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.

Wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści zdrowotne dla pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA<sub>1c</sub> ≥8% stosujących dapagliflozynę.

Wyniki porównania pośredniego terapii trójlekowej dapagliflozyną, metforminą i pochodną sulfonilomocznika porównaniu z terapią metforminą, pochodną sulfonilomocznika i placebo oraz terapii insuliną glargine, metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu z terapią metforminą, pochodną sulfonilomocznika i placebo (analiza zbieżnych punktów końcowych z badań Matthaai 2015 i Russel-Jones 2009) wskazują na różnice istotnie statystycznie na korzyść dapagliflozyny w zakresie zmiany masy ciała i zmiany ciśnienia tętniczego skurczowego.

Badanie DECLARE-TIMI-58 wykazało, że dapagliflozyna u chorych na cukrzycę typu 2 wpływała na redukcję ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego, obejmującego hospitalizacje z powodu niewydolności serca i zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Analiza profilu bezpieczeństwa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy dapagliflozyną i placebo, w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Należy jednak podkreślić, że analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami, do których należą m.in. brak badań bezpośrednio porównujących dapagliflozynę z insuliną po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, przeprowadzone porównanie pośrednie obarczone jest niepewnością ze względu na znacznie różniące się czasy obserwacji.

Analiza wpływu na budżet wskazuje na dodatkowe obciążenie budżetu płatnika publicznego, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów, z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji, tym samym zalecane jest pogłębienie przedstawionej propozycji wnioskodawcy w zakresie instrumentu dzielenia ryzyka.

#### Czwarta ocena produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna)<sup>66</sup>:

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym pod warunkiem (...).

Uzasadnienie rekomendacji:

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.

Wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści zdrowotne dla pacjentów z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.

Do analizy klinicznej włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące dapagliflozyna (DAPA) z placebo. Wyniki wskazują na korzyści z zastosowania wnioskowanej technologii m.in w zakresie występowania zdarzeń opisanych jako: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serc; złożonego punktu „nerkowego” czy hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

W zakresie analizy ekonomicznej oszacowany ICUR wskazuje, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza względem placebo. Jednocześnie technologia jest kosztowo-użyteczna, gdyż szacowany ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności.

Analiza wpływu na budżet wskazuje na dodatkowe obciążenie budżetu płatnika publicznego, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów, z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji (wykluczenie całej populacji pacjentów z problemami nerkowymi).

Mając na uwadze ograniczenia związane z przedstawionymi danymi w ramach analizy klinicznej oraz wątpliwości co do rzeczywistej liczby pacjentów, którzy stosować będą lek co ma na celu zabezpieczenie budżetu płatnika publicznego związanych z refundacją leku Forxiga.

Od 01.11.2019 r. dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca) jest refundowana w Polsce w leczeniu cukrzycy. Aktualnie od 01.09.2022 r. dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca) jest refundowana we wskazaniu cukrzycowym o następującej treści: „Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

### Ocena w Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji innych inhibitorów SGLT-2 w leczeniu cukrzycy typu 2:

Kanagliflozyna (Invokana®) - oceniana była w AOTMiT trzy razy: pierwszy raz w 2014 r. we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, w terapii podwójnej w skojarzeniu z metforminą oraz w terapii trójlekowej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznik; drugi raz w 2018 r. we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny oraz trzeci raz w 2021 r. we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny.

Rekomendacja Prezesa AOTMiT z 2014 r. była negatywna, m. in. ze względu na niepełną wiedzę na temat leku.

**W 2018 r. kanagliflozyna uzyskała pozytywną ocenę Prezesa AOTMiT, a od 1.11. 2019 r. jest refundowana w Polsce, w leczeniu cukrzycy typu 2 z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym**, tj. w populacji węższej niż populacja wnioskowana (patrz opis wyżej). Aktualnie obowiązujące wskazanie refundacyjne (od 01.09.2022 r.) dla kanagliflozyny brzmi: „Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z  $HbA_{1c} \geq 7,5\%$  oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość” i **jest tożsame z aktualnie finansowanym wskazaniem dla dapagliflozyny**.

Empagliflozyna (Jardiance®) w 2017 r. oraz w 2022 r. uzyskała pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT odpowiednio we wskazaniach: „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)” oraz **we wskazaniu tożsamym ze wskazaniem refundacyjnym dapagliflozyny** tj. „Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z  $HbA_{1c} \geq 7,5\%$  oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość” i jest tożsame z aktualnie finansowanym wskazaniem dla dapagliflozyny.

W poniższej tabeli przedstawiono rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT dla dapagliflozyny i innych leków przeciwcukrzycowych w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.

Tab. 39. Stanowiska AOTM dla terapii stosowanych w leczeniu cukrzycy.

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja nr 67/2023 z dnia 22 czerwca 2023 r. Prezesa AOTMiT</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 66/2023 z dnia 19 czerwca 2023 roku</p>	<p>Toujeo (insulina glargine) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Toujeo (insulina glargine) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych, w ramach istniejącej grupy limitowej „14.3 Hormony trzustki długodziałające analogi insuliny” i wydawanie go za odpłatnością 30% w kategorii dostępności: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym na zaproponowanych warunkach.</p> <p>Produkt leczniczy Toujeo jest aktualnie refundowany we wskazaniach: cukrzyca typu 1 u dorosłych oraz cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną o pośrednim czasie działania (NPH) od co najmniej 6 miesięcy i z <math>HbA_{1c} \geq 8\%</math>, cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii, cukrzyca u dorosłych o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO). Wnioskodawca ubiega się o poszerzenie zakresu refundacji ocenianego leku w populacji chorych z cukrzycą typu 2 do wszystkich dorosłych pacjentów. Analiza skuteczności ocenianej technologii została oparta o wyniki porównań insuliny glargine 300 U/ml (Gla-300) w skojarzeniu z doustnym lekiem przeciwcukrzycowym (OAD) względem insuliny ludzkiej o pośrednim czasie działania (NPH) w skojarzeniu. W większości porównań nie wykazano różnic IS w redukcji poziomu <math>HbA_{1c}</math> - jednego z najważniejszych punktów końcowych, które odnoszą się do kontroli glikemii i prewencji powikłań cukrzycy. Odnotowano różnice IS w poszczególnych porównaniach w odniesieniu do hipoglikemii nocnych oraz hipoglikemii ogółem. W populacji pacjentów uprzednio nieleczonych insulinami (TN), nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do kontroli glikemii wyrażonej średnią zmianą <math>HbA_{1c}</math> oraz zmianą stężenia glukozy na czczo (FPG). Nie stwierdzono też różnic w zakresie przyrostu masy ciała. W grupie stosującej Gla-300 wykazano istotnie mniejsze ryzyko i/lub częstość występowania hipoglikemii nocnej, jak i hipoglikemii ogółem. Jednocześnie w grupie Gla-300 stwierdzono istotnie zwiększone zapotrzebowanie na insulinę.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa nie wykazała istotnych różnic pomiędzy terapią Gla-300 a komparatorami. Wśród ograniczeń analizy klinicznej i ograniczeń dowodów naukowych należy wskazać, że w badaniach uwzględnionych w analizie rodzaj stosowanej interwencji nie podlegał zaślepieniu. W przypadku niektórych metaanaliz agregowano wyniki z badań dla populacji ogólnej i azjatyckiej. Należy podkreślić, że populacje te różniły się m. in. w zakresie masy ciała czy BMI. Ponadto, istnieją doniesienia naukowe raportujące o różnicach w skuteczności insulinoterapii u pacjentów o różnym pochodzeniu etnicznym (do Vale Moreira 2021, Davidson 2013). W żadnym z badań dla MIX ± OAD w populacji pacjentów TN nie raportowano wyników dotyczących satysfakcji z leczenia w skali DTSQ oraz jakości życia, przez co nie było możliwe przeprowadzenie porównania z ocenianą interwencją (Gla-300 + OAD). Ocenę jakości życia i ocenę satysfakcji z leczenia ograniczono do zestawienia wyników uzyskanych w poszczególnych badaniach bez przeprowadzania formalnego porównania pośredniego. W uwzględnionych badaniach stwierdzono różnice w zakresie przyjętych definicji hipoglikemii. W szczególności różnice te dotyczyły wartości glikemii, przy której raportowano wystąpienie zdarzenia. Zgodnie z oszacowaniami</p>



Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>Wnioskodawcy stosowanie Gla-300 w miejsce analizowanych komparatorów jest (...) w zależności od analizowanej populacji. Wartości ICUR w populacji TN wynoszą dla poszczególnych porównań- Gla-300 vs NPH (+ OAD): (...) w perspektywie NFZ oraz (...) w perspektywie wspólnej, dla Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD: (...) w perspektywie NFZ, (...) w perspektywie wspólnej. Wartości ICUR w populacji TE wynoszą dla poszczególnych porównań- Gla-300 vs NPH (±bolus ± OAD): (...) w perspektywie NFZ, (...) w perspektywie wspólnej, dla Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD: (...) w perspektywie NFZ, (...) w perspektywie wspólnej.</p> <p>Natomiast analiza ekonomiczna wnioskodawcy obarczona jest szeregiem założeń i ograniczeń, do których w szczególności należą: ekstrapolacja wyników badań krótkoterminowych (do 52 tyg.) na odległy horyzont czasowy modelu - do 42 lat, uwzględnienie charakterystyki początkowej populacji nieodpowiadającej warunkom polskim, zastosowanie danych kosztowych pozyskanych w odmiennych warunkach prawnych, pominięcie części kosztów (igły do insulinoterapii), uwzględnienie stanów użyteczności zdrowia, (mających determinujący wpływ na wyniki oszacowań), spoza lokalnych warunków społeczno-ekonomicznych (polskich lub środkowoeuropejskich), niezmiennosc kosztów terapii w kolejnych latach, skuteczność terapii w ramach analizy podstawowej określona w ramach porównań pośrednich. (...)</p> <p>W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych, cztery pozytywne (HAS 2015/2018, NCPE 2015, PBAC 2015, SMC 2015) oraz jedną bez wskazania jednoznacznej decyzji (NICE 2015). Nie każda z rekomendacji wskazuje jednoznacznie zakres wskazań zgodny z wnioskowanym. W dokumencie SMC 2015 wskazano zawężenie warunków objęcia refundacją Gla-300 do pacjentów z nawracającym epizodami hipoglikemii oraz pacjentów wymagających profesjonalnej pomocy medycznej przy wykonywaniu iniekcji (NICE 2015, HAS 2015/2018). W dokumencie NICE 2015 nie wskazano jednoznacznie kierunku rekomendacji, umieszczono w nim natomiast odesłanie do wytycznych NICE 2015 (aktualizowanych w 2022), gdzie wskazano, że u pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy wymagają rozpoczęcia insulinoterapii, można rozważyć terapię insuliną detemir lub glargine jako alternatywę względem terapii insuliną NPH, w indywidualnie rozpatrywanych przypadkach klinicznych. Przedstawione dowody nie uzasadniają zmiany wskazania refundacyjnego przy zaproponowanych warunkach cenowych.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 51/2023 z dnia 9 maja 2023 r. Prezesa AOTMiT</b> <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2023 z dnia 8 maja 2023 roku</b></p>	<p>Tresiba (insulinum degludecum), r-r do wstrzykiwań, 100 j./ml, 10 wkładów 3 ml, GTIN: 05712249124441, we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>cukrzyca typu 1 u dorosłych;</li> <li>cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA<sub>1c</sub> ≥8% oraz cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych</li> </ul>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tresiba (insulina degludec) w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go z odpłatnością 30% w refundacji aptecznej pod warunkiem obniżenia kosztów terapii poprzez (...).</p> <p>Aktualnie pacjenci przyjmują długodziałające analogi insulin1 (insulina detemir, insulina glargine) oraz mieszaniny LAA z analogami insulin szybkodziałających (insulina degludec + insulina aspart). Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się na porównaniu bezpośrednim z insuliną glargine (GLA). Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej, insulina degludec u pacjentów z cukrzycą typu 2 była co najmniej tak samo skuteczna co insulina glargine w odniesieniu do m.in. ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem lub udar niezakończony zgonem). U pacjentów stosujących insulinę</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO);</p> <p>cukrzyca typu 1 u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży; cukrzyca typu 2 u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA<sub>1c</sub> ≥8% oraz cukrzyca typu 2 u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).</p>	<p>degludec istotnie statystycznie rzadziej obserwowano zdarzenia dotyczące hipoglikemii. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie zmian stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>). Analiza kliniczna nie dostarcza wysokiej jakości dowodów umożliwiających ocenę skuteczności ocenianej technologii wobec komparatorów w części wnioskowanej populacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DEG vs DET: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ w leczeniu osób dorosłych z cukrzycą typu 2;</li> <li>○ w leczeniu dzieci z cukrzycą typu 2;</li> </ul> </li> <li>• DEG vs GLA: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ w leczeniu dzieci z cukrzycą typu 1</li> <li>○ w leczeniu dzieci z cukrzycą typu 2.</li> </ul> </li> </ul> <p>Ponadto nie uwzględniono produktu leczniczego Ryzodeg (połączenie insuliny degludec i insuliny aspart), który stanowi aktualnie refundowaną opcję terapeutyczną w omawianym wskazaniu. Takie postępowanie ogranicza wiarygodność wnioskowania o efektywności klinicznej ocenianej technologii względem wszystkich dostępnych komparatorów. Według oszacowań analizy ekonomicznej, roczna terapia insuliną degludec jest dla pacjentów (...)Terapia preparatem Tresiba (...) (większa liczba wstrzyknięć, mniejsza wygoda stosowania) niż terapia preparatem Ryzodeg. Uwzględniono również, że zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet, koszt leku Tresiba to wydatki płatnika publicznego na poziomie ok. (...)w I roku oraz ok.(...) w II roku refundacji. Niepewność powyższych wyników jest związana z przyjętymi założeniami dotyczącymi liczebności populacji pacjentów oraz przyszłych udziałów w rozpatrywanym rynku leków. Należy zauważyć, iż liczebność pacjentów z cukrzycą zarówno typu 1, jak i 2, zwiększa się, a więc można spodziewać się wzrostu wydatków w kolejnych latach. Ponadto leczenie pacjentów z cukrzycą ulega znacznym zmianom, w wyniku pojawiania się nowych opcji terapeutycznych oraz ich dostępności w refundacji. Oceny przeprowadzone przez inne Agencje HTA wskazują na korzyść kliniczną w leczeniu cukrzycy oraz brak przewagi w stosunku do komparatorów przyjętych w poszczególnych krajach. Wytyczne wskazują na możliwość zastosowania insuliny degludec w leczeniu pacjentów dorosłych i pediatrycznych z cukrzycą typu 1 i cukrzycą typu 2.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 80/2022 z dnia 22 sierpnia 2022 roku</b></p>	<p>Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna), tabl. powł., 10 mg, 28 tabletek, kod GTIN 05909991138509, we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%. Rada Przejrzystości uważa zaproponowany instrumentu dzielenia ryzyka za niewystarczający.</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p><u>Główne argumenty decyzji:</u></p> <p>Korzystny wpływ na śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny i z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową i cukrzycą typu 2</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2022 z dnia 1 sierpnia 2022 roku</b></p>	<p>Suliqua (insulinum glarginum + lixisenatidum) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 pomimo leczenia insuliną bazową (BI) w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym (OAD) z HbA<sub>1c</sub> &gt;7%</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suliqua, Insulinum glarginum + Lixisenatidum, Roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml + 50 mcg/ml, 3 wstrzykiwacze 3 ml, kod GTIN: 05909991315924,</li> <li>• Suliqua, Insulinum glarginum + Lixisenatidum, Roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml + 33 mcg/ml, 3 wstrzykiwacze 3 ml, kod GTIN: 05909991315948,</li> </ul> <p>we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 pomimo leczenia insuliną bazową (BI) w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym (OAD) z HbA<sub>1c</sub> &gt;7%.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dostępność w Polsce agonistów receptora GLP-1 o udokumentowanych korzyściach klinicznych,</li> <li>• Brak dowodów na wpływ wnioskowanego leku na istotne klinicznie punkty końcowe,</li> <li>• Wzrost wydatków płatnika publicznego,</li> </ul> <p>Istotna różnica w poziomie refundacji w stosunku do innych agonistów GLP-1 i flozyn.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 121/2021 z dnia 18 października 2021 r.</b></p> <p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 121/2021 z dnia 18 października 2021 roku</b></p>	<p>Rybelsus (semaglutidum) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA<sub>1c</sub> ≥ 8%, z otyłością definiowaną jako BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup> oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, wyłącznie pod warunkiem (...)</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Rybelsus (semaglutyd) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA<sub>1c</sub> ≥ 8%, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, wyłącznie pod warunkiem (...)</p> <p>Semaglutyd (produkt leczniczy Ozempic, roztwór do wstrzykiwań) jest objęty refundacją i jest finansowany (w węższym niż wnioskowane) wskazaniu w brzmieniu: cukrzyca typu 2 przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA<sub>1c</sub> ≥ 8%, z otyłością definiowaną jako BMI ≥35 kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Ponadto, w dniu 12 lutego 2021 produkt leczniczy Ozempic (semaglutyd) uzyskał warunkowo pozytywną rekomendację w zakresie jego finansowania (Rekomendacja nr 14/2021) w populacji tożsamej z ocenianą w niniejszym wniosku dla leku Rybelsus (semaglutyd w postaci tabletek). Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, które wskazują, iż stosowanie semaglutylu u pacjentów z cukrzycą typu 2 istotnie wpływa na redukcję poziomu HbA<sub>1c</sub> w porównaniu zarówno do placebo, stosowanego z insuliną i metforminą, jak i w porównaniu do inhibitorów SGLT-2. Należy natomiast podkreślić, że nie dla wszystkich punktów końcowych, w tym odnoszących się do osiągnięcia HbA<sub>1c</sub>&lt;7%</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu	<p>czy redukcji masy ciała, uzyskano istotną statystycznie przewagę wyników względem inhibitorów SGLT-2. Niewątpliwie ograniczeniem analizy klinicznej jest brak wnioskowania w oparciu o wyniki badań dla specyficznej subpopulacji pacjentów z cukrzycą typu 2, wskazanej we wniosku refundacyjnym. Ograniczenie to jest podstawową przyczyną, dla której uzasadnione jest dążenie do zrównania kosztów terapii lekiem Rybelsus do poziomu kosztów terapii najtańszym z inhibitorów SGLT -2. Uwzględniono również oszacowania w analizie ekonomicznej wskazujące, że (...). Z kolei wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują (...). Niemniej należy zauważyć, iż zużycie leku oszacowane na podstawie wskazań i danych o populacji, która może zastosować ten lek, jest wielokrotnie wyższe niż przedstawiają to oszacowania wnioskodawcy (ok. 60 tys. pacjentów przy ewentualnym objęciu refundacją zyskuje uprawnienie do refundacji leku ze względu na przyjęte wskazania, a powyższy wynik przedstawiono dla populacji (...). odpowiednio w I i II roku refundacji). Ze względu na spodziewany wpływ na budżet płatnika, wielokrotnie wyższy niż zaprognozowano w analizach wnioskodawcy, zasadne jest wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy całkowity wpływ na budżet płatnika z tytułu refundacji ww. technologii. W opinii ujęto również, że większość odnalezionych wytycznych klinicznych zaleca zastosowanie agonistów receptora GLP-1 przy otyłości pacjentów, a także w przypadku współwystępującej choroby sercowo-naczyniowej lub ryzyku wystąpienia takich chorób. Agoniści receptora GLP-1 w odnalezionych zaleceniach znajdują miejsce także na dalszych etapach leczenia: w terapii dwulekowej, trójlekowej oraz insulinoterapii prostej i złożonej. Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, ale także zaproponowaną cenę wnioskowanej technologii, zasadnym wydaje się finansowanie leku Rybelsus (semaglutyd) wyłącznie pod warunkiem (...).</p>
<p><b>Rekomendacja nr 119/2021 z dnia 15 października 2021 r.</b>  <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 119/2021 z dnia 11 października 2021 roku</b></p>	<p>Trulicity (dulaglutyd) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z poziomem BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek <math>\geq</math></p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Trulicity (dulaglutyd) we wskazaniu zgodnym z poniższym: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA<sub>1c</sub> <math>\geq 8\%</math>, z otyłością definiowaną jako BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup> oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek <math>\geq 55</math> lat dla mężczyzn, <math>\geq 60</math> lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, (...) i wydawania w aptece (...) pod warunkiem (...) oraz wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczyłby całkowity budżet płatnika na refundację ocenianej technologii.</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii lekowej we wnioskowanym wskazaniu i widzi konieczność doprecyzowania i ujednoczenia wskazań dla wszystkich analogów GLP-1 znajdujących się w jednej grupie limitowej oraz konieczność (...) i wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego całkowity budżet na refundację ocenianej technologii.</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.	<p>Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r. produkt leczniczy Trulicity w dawkach 0,75 mg, 1,5 mg, 3 mg i 4,5 mg jest refundowany w zakresie wskazań „Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA<sub>1c</sub> ≥8%, z otyłością definiowaną jako BMI ≥35 kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu”. Wniosek dotyczy rozszerzenia obowiązującego wskazania refundacyjnego dla produktu leczniczego Trulicity o następujące grupy chorych: po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi, z BMI w zakresie 30-35 kg/m<sup>2</sup>; po niepowodzeniu leczenia insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z BMI ≥30kg/m<sup>2</sup>. Wskazanie wnioskowane znosi także warunek leczenia co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy przy utrzymaniu warunku dotyczącego bardzo wysokiego ryzyka sercowo naczyniowego w populacji pacjentów z BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup> oraz zastępuje warunek poziomu HbA<sub>1c</sub> ≥8% wymogiem niedostatecznie kontrolowanej cukrzycy typu 2. Negatywnie należy się odnieść do brzmienia wnioskowanego wskazania, w którym w porównaniu z obecnie obowiązującym wskazaniem refundacyjnym dla produktu leczniczego Trulicity m.in. zrezygnowano z odniesienia do poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) i w jego miejsce zamieszczono nieprecyzyjny zapis o „niedostatecznie kontrolowanej cukrzycy”. Zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie diabetologii takie rozwiązanie może prowadzić do niewłaściwej interpretacji wskazania refundacyjnego, a w efekcie do niestosowania refundacji u części pacjentów spełniających warunki lub włączania pacjentów niezależnie od poziomu HbA<sub>1c</sub>. Dodatkowo Rada Przejrzystości w swoim stanowisku podkreśliła potrzebę ujednoczenia wskazań refundacyjnych wszystkich analogów GLP-1 znajdujących się w jednej grupie limitowej. Jednocześnie pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, w której przedstawiono jedno badanie kliniczne z randomizacją (RCT) częściowo obejmujące populację zgodną z wnioskowaną - REWIND. Jest to badanie, w którym porównywano stosowanie dulaglutynu w dawce 1,5 mg/tydzień (DUL) względem placebo (PLC). Badanie REWIND wykazało wyższość terapii DUL względem PLC po 5,4 latach obserwacji w zakresie liczby udarów mózgu ogółem, liczby udarów mózgu niezakończonych zgonem, liczby złożonych zdarzeń mikronaczyniowych w nerce, a także dla złożonego punktu końcowego MACE, na który składało się wystąpienie: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończzonego zgonem lub udaru mózgu niezakończzonego zgonem. Profil bezpieczeństwa jest akceptowalny. Rozpatrzono wyniki analizy ekonomicznej, w której stosowanie produktu leczniczego Trulicity w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce leczenia standardowego jest (...)Oszacowany ICUR dla porównania DUL vs PLC (...).</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>Natomiast należy podnieść, że oszacowanie potencjalnej wielkości sprzedanych opakowań nie przystaje do potrzeby zdrowotnej w populacji, która jest wielokrotnie wyższa niż prognozowana w analizach wnioskodawcy. Eksperti kliniczni wskazują, że liczebność populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy będą przyjmować produkt leczniczy Trulicity po zmianie refundowanego wskazania na wnioskowane, wyniesie około 20-50 tys. chorych. Oszacowania te są (...) od oszacowań wnioskodawcy.</p> <p>Z tego względu wynik oszacowań wnioskodawcy jest obciążony znaczną niepewnością, a z ewentualną refundacją powinno wiązać się z (...) i wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego całkowite koszty refundacji ocenianej technologii lekowej.</p> <p>Wytyczne kliniczne pozytywnie odnoszą się do stosowania terapii agonistami receptora GLP-1 w przypadku współwystępującej choroby sercowo-naczyniowej lub ryzyka wystąpienia takich chorób. W wytycznych refundacyjnych wskazuje się na skuteczność dulaglutynu. W większości obejmują one stosowanie dulaglutynu w skojarzeniu dwu- lub trójlekowym, a jedynie IQWiG G-BA 2019 zaleca dulaglutyn także w monoterapii. Rekomendacja CADTH 2016 uzależnia stosowanie dulaglutynu od zrównania kosztów terapii z najtańszą dostępną alternatywą z uwagi na to, że dulaglutyn jest technologią kosztowo-nieefektywną. Ewentualne rozszerzenie obowiązującego wskazania refundacyjnego dla produktu leczniczego Trulicity byłoby zasadne we wskazaniu o brzmieniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA<sub>1c</sub> ≥8%, z otyłością definiowaną jako BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup> oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, jako leków dostępnych w aptece na receptę. Warunkiem powyższego jest jednak (...) oraz wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczyłby całkowity budżet płatnika na refundację ocenianej technologii.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 36/2021 z dnia 2 kwietnia 2021 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2021 z dnia 29 marca 2021 roku</b></p>	<p>Invokana (kanagliflozyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Invokana (kanagliflozyna) we wskazaniu leczenie pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny na dotychczas proponowanych warunkach.</p> <p>Pod uwagę wzięto wyniki oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa opartej na badaniach przedstawionych w poprzednim raporcie Agencji dotyczącym wnioskowanego wskazania w 2018 roku. Ponadto uwzględniono wyniki badań włączonych do przeglądu (Bataineh 2019 oraz SITA-CANA). W pierwszym z badań wykazano brak istotnej różnicy w zmianie średniego stężenia HbA<sub>1c</sub>, średniego stężenia trójglicerydów oraz średniego stężenia cholesterolu HDL pomiędzy grupami KAN + MET względem GLI + MET po 16 tygodniach leczenia. W drugim z badań (badanie obserwacyjne) pod koniec trwającego 26. tygodni okresu obserwacji zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść KAN dla punktów końcowych: zmiany stężenia HbA<sub>1c</sub> względem wartości początkowych, zmiany stężenia FPG,</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>zmiany masy ciała oraz BMI, zmiany wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi. Niemniej wyniki te z uwagi na niższą jakość badania SITA-CANA (jednoramiennie, retrospektywne badanie obserwacyjne) są traktowane z ostrożnością. Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa, hipoglikemia o ciężkim stopniu nasilenia występowała istotnie statystycznie rzadziej wśród chorych stosujących KAN+MET niż w grupie stosującej GLI+MET oraz z porównywalną częstością względem PLC+MET+SU, InsGLAR+MET+SU oraz SITA+MET+SU. Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej, stosowanie KAN w miejsce komparatorów jest (...). Analiza wpływu na budżet wskazuje na (...). Jednak ze względu na założenia dotyczące populacji docelowej, możliwe jest nawet dwukrotne niedoszacowanie populacji, a w konsekwencji niedoszacowanie wpływu na budżet płatnika. Wobec stanowiska Rady Przejrzystości oraz ze względu na istotność problemu zdrowotnego, Prezes Agencji uznaje za zasadne ewentualne finansowanie ze środków publicznych leku Invokana w ocenianym wskazaniu (...).</p>
<p><b>Rekomendacja nr 16/2021 z dnia 19 lutego 2021 r.</b> <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 16/2021 z dnia 15 lutego 2021 roku</b></p>	<p>Tresiba (insulinum degludecum) we wskazaniu: cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA<sub>1c</sub> ≥8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5, wkłady 3 ml, kod GTIN: 05909991107833,</li> <li>• Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3, wstrzykiwacze 3 ml, kod GTIN: 05909991107864,</li> </ul> <p>we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia,</li> <li>• cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA<sub>1c</sub> ≥8%,</li> <li>• cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii,</li> <li>• cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).</li> </ul> <p>w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go z 30% poziomem odpłatności w ramach refundacji aptecznej (...).</p> <p>Aktualnie insulina degludec jest finansowana ze środków publicznych w populacji z cukrzycą typu 1 u dorosłych, cukrzycą typu 2 u pacjentów dorosłych leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA<sub>1c</sub> ≥8%, cukrzycą typu 2 u pacjentów dorosłych leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii, cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO). Oceniany wniosek dotyczy rozszerzenia wskazań refundacyjnych o populację pediatryczną, młodzież i dzieci powyżej 1. roku życia.</p> <p>Ocena skuteczności wnioskowanej technologii opiera się głównie na wynikach porównania bezpośredniego insuliny degludec (IDec) z insuliną detemir (IDet) w populacji pediatrycznej w wieku od 1 do 17 r.ż. z cukrzycą typu 1 na podstawie badania BEGIN Young 1.</p> <p>Zgodnie z wynikami badania BEGIN Young 1, dla okresu obserwacji wynoszącego 26 tyg., potwierdzono hipotezę badania i wykazano niemniejszą skuteczność insuliny degludec w porównaniu do insuliny</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>detemir w zakresie zmiany hemoglobiny glikowanej HbA<sub>1c</sub> względem wartości początkowych. Po 52 tyg. obserwacji, zmiany HbA<sub>1c</sub> względem wartości początkowych były porównywalne w obu grupach, przy czym różnice nie były istotne statystycznie. Po 52 tyg. obserwacji, wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną detemir w zakresie redukcji stężenia glukozy na czczo (FPG) i samodzielnego pomiaru glukozy we krwi (SMPG). Różnice dla 26 tyg. okresu obserwacji dla FPG i SMPG nie osiągnęły istotności statystycznej. Wykazano także, iż w 52 tyg. okresie obserwacji pacjenci stosujący insulinę degludec wymagali 30% mniej insuliny bazowej i 18% mniej insuliny łącznie (insuliny bazowej i insuliny aspart) niż pacjenci z grupy insuliny detemir.</p> <p>W ramach analizy bezpieczeństwa, po 52 tyg. terapii, w grupie IDeg raportowano istotnie statystycznie mniej niż w grupie IDet epizodów: hiperglikemii z objawami, hiperglikemii z ketozą oraz stwierdzono istotnie statystycznie większy wzrost wyniku odchylenia standardowego masy ciała u pacjentów leczonych insuliną degludec w porównaniu do insuliny detemir.</p> <p>Niemniej należy podkreślić, że nie zidentyfikowano badań umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec z insuliną glargine, a także badań pozwalających ocenić skuteczności i bezpieczeństwo insuliny degludec w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2, co stanowi główne ograniczenie przeprowadzonej analizy.</p> <p>Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej (...). Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego wykazała (...).</p> <p>Biorąc pod uwagę ograniczenia oceny skuteczności klinicznej oraz wyniki analizy ekonomicznej i finansowej i związane z nimi niepewności, objęcie refundacją ocenianej technologii można uznać za zasadne (...).</p>
<p><b>Rekomendacja nr 14/2021 z dnia 12 lutego 2021 r.</b>  <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2021 z dnia 8 lutego 2021 roku</b></p>	<p>Ozempic (semaglutidum) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA<sub>1c</sub> ≥ 8%, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ozempic (semaglutyd) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA<sub>1c</sub> ≥ 8%, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, wyłącznie pod warunkiem (...).</p> <p>Wskazanie, którego dotyczy zlecenie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Ozempic (semaglutyd), jednocześnie lek ten znajduje się aktualnie na liście leków refundowanych i jest finansowany (w węższej niż wnioskowana) populacji chorych z cukrzycą typu 2 przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA<sub>1c</sub> ≥ 8 %, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.</p>



Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	spośród wymienionych poniżej: wiek $\geq$ 55 lat dla mężczyzn, $\geq$ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu	<p>Pod uwagę wzięto także wyniki analizy klinicznej, które wskazują, iż stosowanie semaglutynu u pacjentów z cukrzycą typu 2 istotnie wpływa na redukcję poziomu HbA<sub>1c</sub> i masy ciała w porównaniu zarówno do placebo, stosowanych razem z insuliną i metforminą, jak i inhibitorów SGLT-2.</p> <p>Niewątpliwie ograniczeniem jest, że wnioskowanie w oparciu o dostępne dowody naukowe wiąże się z niepewnością, głównie w odniesieniu do braku wyników badań dla specyficznej subpopulacji pacjentów z cukrzycą typu 2, wskazanej we wniosku refundacyjnym. Ograniczenie to jest podstawową przyczyną, dla której uzasadnione jest dążenie do zrównania kosztów terapii lekiem Ozempic do poziomu kosztów terapii najtańszym z inhibitorów SGLT-2.</p> <p>Uwzględniono oszacowania w analizie ekonomicznej wskazujące, że (...).Z kolei analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują (...).</p> <p>W opinii ujęto również, że większość odnalezionych wytycznych klinicznych zaleca zastosowanie agonistów receptora GLP-1 przy otyłości pacjentów, a także w przypadku współwystępującej choroby sercowo-naczyniowej lub ryzyku wystąpienia takich chorób. Agoniści receptora GLP-1 w odnalezionych zaleceniach znajdują miejsce także na dalszych etapach leczenia: w terapii dwulekowej, trójlekowej oraz insulinoterapii prostej i złożonej.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, ale także zaproponowaną cenę wnioskowanej technologii, zasadnym wydaje się finansowanie leku Ozempic (semaglutyd) wyłącznie pod warunkiem (...).</p>
<b>Rekomendacja nr 67/2020 z dnia 18 września 2020 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2020 z dnia 14 września 2020 roku</b>	<p>Forxiga (dapagliflozinum) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub</li> <li>2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub</li> <li>3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq</math> 55 lat dla mężczyzn, <math>\geq</math>60 lat dla kobiet,</li> </ul> </li> </ol>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym pod warunkiem (...).</p> <p>Wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści zdrowotne dla pacjentów z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.</p> <p>Do analizy klinicznej włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące dapagliflozyna (DAPA) z placebo. Wyniki wskazują na korzyść z zastosowania wnioskowanej technologii m. in. w zakresie występowania zdarzeń opisanych jako: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca; złożonego punktu „nerkowego” czy hospitalizacji z powodu niewydolności serca.</p> <p>W zakresie analizy ekonomicznej oszacowany ICUR wskazuje, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza względem placebo. Jednocześnie technologia jest kosztowo-użyteczna, gdy szacowany ICUR znajduje się poniżej progu optyczności.</p> <p>Analiza wpływu na budżet wskazuje na dodatkowe obciążenia budżetu płatnika publicznego, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów, z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji (wykluczenie całej populacji pacjentów z problemami nerkowymi).</p> <p>Mając na uwadze ograniczenia związane z przedstawionymi danymi w ramach analizy klinicznej oraz wątpliwości co do rzeczywistej liczby pacjentów, którzy będą stosować lek Forxiga w ramach refundacji,</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dyslipidemia,</li> <li>• nadciśnienie tętnicze,</li> <li>• palenie tytoniu,</li> <li>otyłość.</li> </ul>	<p>w opinii Prezesa zasadne jest (...) co ma na celu zabezpieczenie budżetu płatnika publicznego związanych z refundacją leku Forxiga.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 36/2019 z dnia 16 maja 2019 r</b>  <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2019 z dnia 13 maja 2019 roku</b></p>	<p>Ozempic (semaglutidum) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup> oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA)</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ozempic (semaglutidum) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup> oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA), pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka lub obniżenia ceny zbytu netto.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 29/2019 z dnia 30 kwietnia 2019 r.</b>  <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 31/2019 z dnia 29 kwietnia 2019 roku</b></p>	<p>Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA<sub>1c</sub> ≥8%</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA<sub>1c</sub> ≥8%, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 27/2019 z dnia 30 kwietnia 2019 r.</b>  <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 30/2019 z dnia 29 kwietnia 2019 roku</b></p>	<p>Ryzodeg (insulinum degludecum+insulinum aspartum) we wskazaniach: cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej, cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA<sub>1c</sub> ≥8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ryzodeg (insulinum degludecum+insulinum aspartum) we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej,</li> <li>• cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA<sub>1c</sub> ≥8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii,</li> <li>• cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO),</li> </ul>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii, cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)	pod warunkiem obniżenia kosztów terapii tak aby z perspektywy wspólnej byłymniejsze niż suma kosztów najtańszych dostępnych w Polsce preparatów analogów insuliny: długodziałającego oraz krótkodziałającego, stosowanych w ekwiwalentnej dawce jak w produkcie leczniczym Ryzodeg.
Rekomendacja nr 127/2018 z dnia 15 grudnia 2018 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 129/2018 z dnia 10 grudnia 2018 roku	Invokana (kanagliflozyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Invokana (kanagliflozyna) we wskazaniu leczenie pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny, pod warunkiem [...]
Rekomendacja nr 60/2017 z dnia 16 października 2017 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 100/2017 i 101/2017 z dnia 16 października 2017 r.	Vipidia (alogliptyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy (metforminą lub pochodną sulfonilomocznika), jeśli produkty te w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii, a stosowanie ich w skojarzeniu jest przeciwwskazane	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vipidia (alogliptyna), tabletki powlekane, 25 mg, 28 tabletek powlekanych, EAN: 5903263900771,</li> <li>• Vipidia (alogliptyna), tabletki powlekane, 12,5 mg, 28 tabletek powlekanych, EAN: 5903263900764,</li> </ul> w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy (metforminą lub pochodną sulfonilomocznika), jeśli produkty te w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii, a stosowanie ich w skojarzeniu jest przeciwwskazane.
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 sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA <sub>1c</sub> ≥ 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m <sup>2</sup>	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	Trulicity (Dulaglutyd), leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej	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:

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
89/2017 z dnia 11 września 2017 r.	sulfonylomocznika z poziomem HbA <sub>1c</sub> ≥8% oraz BMI ≥35 kg/m <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wprowadzenia kryteriów niezbędnych do wykazania skuteczności leczenia warunkującej jego dalszą refundację (np. redukcja HbA<sub>1c</sub> o 1 punkt procentowy z równoczesnym obniżeniem masy ciała o co najmniej 3% po 6 miesiącach leczenia);</li> <li>konieczności jasnego zdefiniowania pojęcia nieskuteczności wcześniejszego leczenia w odniesieniu do poziomu HbA<sub>1c</sub> (np. potwierdzona co najmniej w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy), warunkującej możliwość zastosowania dulaglutynu.</li> </ul>
<p>Rekomendacja nr 27/2017 z dnia 5 maja 2017 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 43/2017 z dnia 4 maja 2017 r.</p>	<p>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)</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>
<p>Rekomendacja nr 65/2016 z dnia 18 października 2016 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 109/2016 z dnia 17 października 2016 r.</p>	<p>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 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 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 napełnionych wstrzykiwaczy po 3 ml, EAN 5909991107857; Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze po 3 ml, EAN 5909991107864, we wskazaniu: leczenie cukrzycy u dorosłych.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje natomiast objęcie refundacją ww. produktu leczniczego w leczeniu cukrzycy typu I u dorosłych, zaś w cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych insulną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA<sub>1c</sub> ≥8% oraz u pacjentów leczonych insulną 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- długo działające 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 farmakoekonomicznych, stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne po spełnieniu wyżej określonych warunków.</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<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 zdrowotnych. 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><b>Rekomendacja nr 60/2016 z 29 września 2016 r.</b>  <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2016 z dnia 26 września 2016 r.</b></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 cząstkowe poszczególnych badań wskazywały czasem na odmienny kierunek zależności pomiędzy porównywanymi terapiami.</p> <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>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Rekomendacja nr 29/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 r.</b>  <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 r.</b></p>	<p>Komboglyze®,  Saksagliptyna+Metforminy chlorowodorek, 2,5 mg + 1000 mg, 60 tabletek powlekanych oraz  Komboglyze®,  Saksagliptyna+Metforminy chlorowodorek, 2,5 mg + 850 mg, 60 tabletek powlekanych we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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);</li> <li>• 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)</li> </ul>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Komboglyze® w analizowanych wskazaniach.</p> <p>Na podstawie stanowiska Rady Przejrzystości brak jest dowodów naukowych dobrej jakości, które wskazywałyby na istotny klinicznie wpływ 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><b>Rekomendacja nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r.</b></p>	<p>Forxiga® (dapagliflozyna), 10 mg, 30 tabletek powlekanych; kod EAN 5909990975884, we wskazaniu:</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</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r.</b></p>	<p>Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% oraz z BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• 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 HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% oraz z BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>.</li> </ul>	<p>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 wiązałaby 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 sulfonylomocznika do chwili obecnej nie zostało opublikowane w recenzowanych czasopiśmie naukowych w postaci pełnotekstowej, przez co wnioskowanie o efektywności klinicznej terapii na jego podstawie ma ograniczoną wiarygodność.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 245/2014 z dnia 17 listopada 2014 r.</b> <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 344/2014 z dnia 17 listopada 2014 r.</b></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 sulfonylomocznika (terapia trzylekowa), kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Trajenta® w analizowanym wskazaniu. Prezes Agencji, przychylając 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>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii	
<p><b>Rekomendacja nr 215/2014 z dnia 15 września 2014 r.</b>  <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 268/2014 z dnia 15 września 2014 r.</b></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 spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64).</p>
<p><b>Rekomendacja nr 211/2014 z dnia 8 września 2014 r.</b>  <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 262/2014 z dnia 8 września 2014 r.</b></p>	<p>Invokana, kanaglifozyna, tabl. powł., 100 mg, 30 tabl., EAN 5909991096106; Invokana, kanaglifozyna, 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 HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% oraz z BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>;                      2. w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% oraz z BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych Invokana, kanaglifozyna, tabl. powł., 100 mg, 30 tabl., EAN 5909991096106; Invokana, kanaglifozyna, 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 HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% oraz z BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>;                      2. w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% oraz z BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 212/2014 z dnia 8 września 2014 r.</b></p>	<p>Lantus (insulina glargine) (EAN: 5909990617555, 5909990895717) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2</p>	<p>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</p>



Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 264/2014 i 265/2014 z dnia 8 września 2014 r.</b></p>		<p>utrzymanie dotychczasowych wskazań do finansowania leku. Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości.</p> <p>Zgodnie z opinią eksperta klinicznego refundacja wnioskowanej technologii mogłaby zwielokrotnić 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.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 210/2014 z dnia 1 września 2014 r.</b></p> <p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 261/2014 z dnia 1 września 2014 r.</b></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 HbA<sub>1c</sub> &gt; 7% (&gt; 8% w przypadku chorych w wieku &gt; 70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt; 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonylomocznika z powodu: otyłości przy BMI &gt; 35 kg/m<sup>2</sup> 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 HbA<sub>1c</sub> &gt; 7% (&gt; 8% w przypadku chorych w wieku &gt; 70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt; 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 HbA<sub>1c</sub> &gt; 7% (&gt; 8% w przypadku chorych w wieku &gt; 70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt; 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonylomocznika z powodu: otyłości przy BMI &gt; 35 kg/m<sup>2</sup> 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 HbA<sub>1c</sub> &gt; 7% (&gt; 8% w przypadku chorych w wieku &gt; 70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt; 20 lat)</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Rekomendacja nr 209/2014 z dnia 1 września 2014 r.</b>  <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 260/2014 z dnia 1 września 2014 r.</b></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 HbA<sub>1c</sub>&gt;7% (&gt;8% w przypadku chorych w wieku &gt; 70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt; 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonylomocznika z powodu: otyłości przy BMI&gt;35kg/m<sup>2</sup> 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 HbA<sub>1c</sub> &gt;7% (&gt;8% w przypadku chorych w wieku &gt; 70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt; 20 lat).</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 HbA<sub>1c</sub>&gt;7% (&gt;8% w przypadku chorych w wieku &gt; 70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt; 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonylomocznika z powodu: otyłości przy BMI&gt;35kg/m<sup>2</sup> 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 HbA<sub>1c</sub> &gt;7% (&gt;8% w przypadku chorych w wieku &gt; 70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt; 20 lat).</p>
<p><b>Rekomendacja nr 208/2014 z dnia 1 września 2014 r.</b>  <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 259/2014 z dnia 1 września 2014 r.</b></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</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 HbA<sub>1c</sub>&gt;7% (&gt;8% w przypadku chorych w wieku &gt; 70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt; 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonylomocznika z powodu: otyłości przy BMI&gt;35kg/m<sup>2</sup> lub</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>w zakresie poziomu HbA<sub>1c</sub>&gt;7% (&gt;8% w przypadku chorych w wieku &gt; 70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt; 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonylomocznika z powodu: otyłości przy BMI&gt;35kg/m<sup>2</sup> 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 HbA<sub>1c</sub> &gt;7% (&gt;8% w przypadku chorych w wieku &gt; 70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt; 20 lat).</p>	<p>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 HbA<sub>1c</sub> &gt;7% (&gt;8% w przypadku chorych w wieku &gt; 70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt; 20 lat).</p>
<p><b>Rekomendacja nr 176/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.</b> <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 225/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.</b></p>	<p>Januvia (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2</p>	<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"> <li>leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA<sub>1c</sub>&gt;7% (&gt;8% w przypadku chorych w wieku &gt;70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt;20 lat) oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonylomocznika z powodu: otyłości przy BMI&gt;35 kg/m<sup>2</sup> lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</li> <li>leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonylomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA<sub>1c</sub> &gt; 7% (&gt; 8% w przypadku chorych w wieku &gt; 70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt; 20 lat);</li> </ul> <p>w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom za 30% odpłatnością.</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Rekomendacja nr 175/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.</b>  <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 224/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.</b></p>	<p>Onglyza (saksagliptyna), tabletki powlekane, 5 mg, 30 tabl., w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Onglyza (saksagliptyna), tabl. powl., 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990729357, jako składnika dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metforminą, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii;</li> <li>• pochodnymi sulfonylomocznika, kiedy stosowanie tylko samej pochodnej sulfonylomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe;</li> </ul> <p>lub jako składnika trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika, kiedy stosowanie tylko tych leków (metforminy i pochodnej sulfonylomocznika) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii;</li> </ul> <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><b>Rekomendacja nr 108/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r.</b>  <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 123/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r.</b></p>	<p>Bydureon (eksenatyd), 2 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 4 x 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<sub>1c</sub> ≥ 8% oraz BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup></p>	<p>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 + 1strzykawka), EAN 5909990893584 w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonylomocznika z poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% oraz BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 162/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.</b>  <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 240/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.</b></p>	<p>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</p>	<p>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.</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu i metforminą, w postaci oddzielnych tabletek</p> <p>w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem (np. w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego, u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy i sulfonilomocznika.</p>	
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 157/2013 z dnia 4 listopada 2013 r.</b></p> <p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 233/2013 z dnia 4 listopada 2013 r.</b></p>	<p>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.</p>	<p>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:</p> <p>a) w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z (...);</p> <p>b) w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z (...);</p> <p>w ramach (...), pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 129/2013 z dnia 23 września 2013 r.</b></p> <p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 201/2013 z dnia 23 września 2013 r.</b></p>	<p>Victoza (liraglutide) roztwór do wstrzykiwań we wkładzie 2 x 3 ml 6 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<sub>1c</sub> ≥ 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Victoza (liraglutid) roztwór do wstrzykiwań we wkładzie 2 x 3 ml 6 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<sub>1c</sub> ≥ 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>, w ramach odrębnej grupy limitowej.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 110/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r.</b></p>	<p>Forxiga®, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w</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>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.	
<b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 92/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.</b> <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 146/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.</b>	Levemir® (insulinum detemirum); roztwór do wstrzykiwań; 100 j./ml; 5 wkł. x 3 ml, we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA <sub>1c</sub> ≥ 8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Levemir® (insulinum detemirum); roztwór do wstrzykiwań; 100 j./ml; 5 wkł. x 3 ml; EAN 5909990005741, we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA <sub>1c</sub> ≥ 8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie.
<b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r.</b> <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2013 z dnia 18 marca 2013 r.</b>	Lantus® (insulina glargine) we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA <sub>1c</sub> ≥ 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	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Lantus® (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml: 5 wkładow 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 <sub>1c</sub> ≥ 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.
<b>Stanowisko RK nr 21/2012 z dnia 12 marca 2012 r.</b>	Linagliptin (Trajenta®) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów (monoterapia i terapia skojarzona)	<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> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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,</li> <li>• w terapii skojarzonej z MET, kiedy stosowanie wyłącznie MET w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii,</li> <li>• w terapii skojarzonej z suflonylomocznikiem i MET, kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii”,</li> </ul> <p>jako świadczenia finansowanego ze środków publicznych.</p>
<b>Stanowisko RK nr 48/14/2010 i</b>	Sitagliptin (Januvia® i Xelevia®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia	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

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
49/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r.	doustna) oraz metforminą i sulfonilomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowane tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii	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® (vildagliptin/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 wldagliptyną w skojarzeniu z metforminą	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Eucreas® (vildagliptin/ 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 wldagliptyną 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.
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.

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<b>Stanowisko RK nr 71/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.</b>	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"> <li>• zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych,</li> <li>• zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.</li> </ul>
<b>Stanowisko RK nr 70/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.</b>	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"> <li>• zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych,</li> <li>• zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.</li> </ul>
<b>Stanowisko RK nr 69/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.</b>	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"> <li>• zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych;</li> <li>• zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.</li> </ul>
<b>Uchwała RK nr 30/09/2008 z dnia 30 czerwca 2008r.</b>	Rosiglitazon (Avandia®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia nieumieszczanie rosiglitazonu (Avandia®) na liście leków refundowanych w leczeniu cukrzycy typu 2.



### 3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla dapagliflozyny brzmi:

**cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA<sub>1c</sub> ≥7% oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:**

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

Aktualnie dapagliflozyna jest refundowana w Polsce w następującym wskazaniu cukrzycowym:

**cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:**

- 4) **potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub**
- 5) **uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub**
- 6) **obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:**
  - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość.<sup>67</sup>

Rozszerzenie względem istniejącego wskazania dla dapagliflozyny polega na możliwości leczenia chorych już w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (a nie dopiero po dwóch lekach doustnych) oraz na przyjęciu definicji niekontrolowanej cukrzycy zgodnie z wytycznymi PTD (tj. zniesienie dotychczasowego limitu na poziomie HbA<sub>1c</sub> ≥7,5% i przyjęcie ≥7%) zarówno dla dapagliflozyny w skojarzeniu z lekami doustnymi jak i w skojarzeniu z insuliną.

We wskazaniu tożsamym z aktualnym wskazaniem refundacyjnym dapagliflozyny refundowane są również dwie inne flozyny - kanagliflozyna i empagliflozyna.<sup>67</sup>

Aktualnie refundowane w leczeniu cukrzycy są również preparaty dwóch agonistów GLP-1 - dulaglutytu i semaglutytu. Wskazanie refundacyjne dla tych leków brzmi: „cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,5 %, z otyłością zdefiniowaną jako BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

**a więc jest to wskazanie częściowo pokrywające się z wnioskowanym i stanowiące szczególny przypadek obecnego wskazania refundacyjnego dla flozyn (pacjenci z otyłością).**

Obecnie w Polsce w wykazie leków refundowanych znajduje się dziewięć grup limitowych obejmujących leki stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2 - patrz tabela poniżej. Poszczególne preparaty refundowane w leczeniu cukrzycy wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania przedstawiono w aneksie nr 1.

**Tab. 40. Refundowane substancje czynne w cukrzycy typu 2.<sup>67</sup>**

Grupa limitowa	Substancje czynne w ramach grupy
14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulinum aspartum</li> <li>• Insulinum glulisinum</li> <li>• Insulinum humanum</li> <li>• Insulinum lisprum</li> </ul>
14.3, Hormony trzustki - długo działające analogi insuliny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulinum degludecum</li> <li>• Insulinum degludecum + Insulinum aspartum</li> <li>• Insulinum detemirum</li> <li>• Insulinum glarginum</li> </ul>
15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformini hydrochloridum</li> </ul>
16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gliclazidum</li> <li>• Glimepiridum</li> <li>• Glipizidum</li> </ul>
17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza,	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acarbosum</li> </ul>
85.0, Hormony trzustki - glukagon	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucagonum</li> </ul>
251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Canagliflozinum</li> <li>• <b>Dapagliflozinum</b></li> <li>• Empagliflozinum</li> </ul>
252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dulaglutidum</li> <li>• Semaglutidum</li> <li>• Insulinum glarginum + Lixisenatidum</li> </ul>
258.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sitagliptinum</li> <li>• Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum</li> </ul>

Grupa limitowa	Substancje czynne w ramach grupy
	<ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="804 241 1023 275">• Vildagliptinum</li><li data-bbox="804 275 1382 309">• Vildagliptinum + Metformini hydrochloridum</li></ul>

## 4 Interwencje alternatywne - komparatory (C)

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednim dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.<sup>68</sup>

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.”<sup>66</sup>

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

### 4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego **etap II leczenia chorych z cukrzycą typu 2 (terapia doustna skojarzona)** obejmuje dwie opcje terapeutyczne - dołączenie do monoterapii (opcja 2a) lub dwulekowej terapii skojarzonej (opcja 2b) leku z klasy, która nie była uprzednio stosowana: metforminy, **inhibitora SGLT-2**, leku inkretynowego (inhibitor DPP-4 lub agonista receptora GLP-1), pochodnej sulfonilomocznika lub agonisty PPAR- $\gamma$ .

U pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego powinno się zastosować w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową. Efekt ten wykazano w przypadku niektórych inhibitorów SGLT-2 i niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca należy preferować wybór flozyn, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania, powinno się stosować agonistów receptora GLP-1. U pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową należy rozważyć obie grupy leków, zaś w przypadku licznych czynników ryzyka w pierwszej kolejności agonistów receptora GLP-1. Również w przypadku współistnienia otyłości wskazane jest preferowanie leków z grupy agonistów receptora GLP-1 lub inhibitorów SGLT-2. Przy dużym ryzyku hipoglikemii należy rozważyć te same grupy leków oraz inhibitor DPP-4 lub agonistę PPAR- $\gamma$ .<sup>35</sup>

W ramach insulinoterapii zakłada się stosowanie insuliny z metforminą oraz innymi lekami doustnymi (**inhibitorami SGLT-2**, lekami inkretynowymi, pioglitazonem, pochodną sulfonilomocznika) lub agonistą receptora GLP-1 w iniekcjach, zwłaszcza przy współistniejącej otyłości.<sup>35</sup> Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego<sup>35</sup> insulinoterapię należy rozpocząć od insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający, analog ultra długodziałający). Stosowanie mieszanek insulinowych stanowi kolejny etap leczenia.<sup>35</sup>

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem **populację docelową stanowią** chorzy z cukrzycą typu 2 leczeni co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA<sub>1c</sub> ≥7% oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

**Wnioskowane rozszerzenie względem istniejącego wskazania dla dapagliflozyny polega na możliwości leczenia chorych już w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (a nie dopiero po dwóch lekach doustnych) oraz na przyjęciu definicji niekontrolowanej cukrzycy zgodnie z wytycznymi PTD (tj. zniesienie dotychczasowego limitu na poziomie HbA<sub>1c</sub> ≥7,5% i przyjęcie ≥7%) zarówno dla dapagliflozyny w skojarzeniu z lekami doustnymi jak i w skojarzeniu z insuliną.**

Rozszerzenie wskazania jest podyktowane treścią najaktualniejszych wytycznych - zarówno krajowych (Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego<sup>35</sup> z 2023 r.) jak i zagranicznych w tym między innymi ADA<sup>36</sup>, ADA i EASD<sup>39,40,41,42</sup> z 2023 r. oraz NICE<sup>43</sup> z 2022 r. w myśl których, inhibitory SGLT-2 (w tym dapagliflozyna) jako klasa leków są rekomendowane u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym na każdym etapie leczenia cukrzycy niezależnie od kontroli glikemii. Powyższe rekomendacje są związane z ich udowodnioną redukcją liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych wykazaną w dużych badaniach klinicznych.

Wnioskowane zniesienie ograniczenia w dostępie do leczenia dapagliflozyną związanego z wysokim poziomem hemoglobiny glikowanej (co najmniej HbA<sub>1c</sub> 7,5%), jest podyktowane oczekiwaniem środowiska diabetologicznego co do spójności z rekomendowanym przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne ogólnym celem wyrównania glikemii u chorych z cukrzycą, który wynosi nie więcej niż **HbA<sub>1c</sub> 7% (≤53 mmol/mol)**.

Uwzględniając polskie wytyczne leczenia cukrzycy jako komparator dla dapagliflozyny po nieskuteczności leczenia hipoglikemizującego należy rozważyć następujące leki (stosowane w różnych skojarzeniach między sobą i z metforminą):

- pochodną sulfonilomocznika,
- inhibitory DPP-4,
- inne inhibitory SGLT-2,
- agonistów receptora GLP-1,
- agonistów PPAR-γ,
- insulinę.

**Wszystkie te grupy leków stanowią teoretycznie komparatory** dla dapagliflozyny, jednakże w związku z tym, iż wnioskowane wskazanie dotyczy specyficznej grupy chorych, tj. z chorobą układu sercowo-naczyniowego i/lub z sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka, zgodnie z wytycznymi u chorych tych powinno się rozważyć w pierwszej kolejności zastosowanie preparatów o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe, tj. **leków z grupy agonistów GLP1 lub inhibitorów SGLT-2.**

Zarówno inhibitory SGLT-2 jak i agoniści receptora GLP-1 są refundowane w Polsce.

Flozyny (dapagliflozyna, kanagliflozyna, empagliflozyna) refundowane są we wskazaniu: „cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z  $HbA_{1c} \geq 7,5\%$  oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

**a więc we wskazaniu częściowo pokrywającym się z wnioskowanym.** W związku z tym, iż we wskazaniu refundacyjnym dapagliflozyna jest już refundowana a poza tym wskazaniem flozyny nie są refundowane, **inne inhibitory SGLT-2 nie stanowią komparatora dla dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu.**

Z kolei dulaglutyd i semaglutyd refundowane są we wskazaniu: „cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z  $HbA_{1c} \geq 7,5\%$ , z otyłością definiowaną jako  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$  oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

**a więc we wskazaniu częściowo pokrywającym się z wnioskowanym i stanowiącym jednocześnie szczególny przypadek obecnego wskazania refundacyjnego dla flozyn (wyłącznie chorzy z otyłością).** W związku z tym, że dapagliflozyna jest już refundowana we wskazaniu pokrywającym wskazanie refundacyjne dla agonistów GLP1, **agoniści receptora GLP-1 te nie stanowią komparatora** dla dapagliflozyny w nowym wnioskowanym wskazaniu.

Przy wyborze odpowiedniego komparatora dla dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu należy jeszcze uwzględnić refundowane od niedawna inhibitory DPP-4 - sitagliptynę i wildagliptynę. Według aktualnych wytycznych PTD<sup>35</sup>, zastosowanie inhibitorów DPP-4 jest zalecane na 2 etapie leczenia cukrzycy typu 2 (intensyfikacja), przy czym inhibitory SGLT-2 (w tym dapagliflozyna) oraz agoniści receptora GLP-1 mogą być stosowani już jako leki

pierwszego rzutu. Głównym argumentem, uzasadniającym odmienne konteksty kliniczne, w których stosuje się dapagliflozynę oraz inhibitory DPP-4, jest fakt iż autorzy aktualnych wytycznych PTD podkreślają wyraźną **preferencję leczenia inhibitorami SGLT-2 i agonistami receptora GLP-1 m.in. w populacji chorych z chorobami sercowo-naczyniowymi lub licznymi czynnikami ryzyka, a więc we wnioskowanej w ramach niniejszego raportu populacji chorych.** Warto także dodać, że siła działania hipoglikemizującego inhibitorów SGLT-2 i agonistów GLP-1 jest o wiele większa niż inhibitorów DPP-4, co dodatkowo może wpływać na ich stosowanie w nieco odmiennych kontekstach klinicznych. Dotychczas oceniane przez AOTMiT raporty, dotyczące inhibitorów DPP-4 (ocena preparatów zawierających sitagliptynę<sup>69,70</sup> oraz wildagliptynę<sup>71</sup>) nie uwzględniały ponadto inhibitorów SGLT-2 jako odpowiednich technologii porównawczych z uwagi na precyzyjnie, zawężoną dla inhibitorów SGLT-2 populację docelową, w której prawdopodobnie nie stosuje się więc inhibitorów DPP-4. Na podstawie wspomnianych raportów można wnioskować, że inhibitory DPP-4 w rzeczywistości przejmują głównie rynek pochodnych sulfonilomocznika, jako ich bezpieczniejsza alternatywa, a także m.in. ze względu na ich zbliżony mechanizm działania (w obydwu przypadkach zależny od glukozy).<sup>72,73</sup> Przytoczone argumenty dowodzą więc, że **inhibitory DPP-4 nie stanowią odpowiedniego komparatora dla dapagliflozyny w nowym wnioskowanym wskazaniu.**

W związku z powyższym, uwzględniając wytyczne praktyki klinicznej, obecną praktykę kliniczną i status finansowania ze środków publicznych poszczególnych substancji czynnych stosowanych w cukrzycy typu 2, **komparator dla dapagliflozyny we wnioskowanej populacji w warunkach polskich, bez względu na etap leczenia (tj. w terapii podwójnej, np. z metforminą lub insuliną i terapii potrójnej), stanowi placebo, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowego leczenia (optymalizacja leczenia).**

**Brak innej alternatywnej refundowanej opcji leczenia nakierowanej na chorych z CVD w tej populacji, którą dapagliflozyna mogłaby by zastąpić w praktyce klinicznej oznacza, że najbardziej odpowiednim komparatorem dla dapagliflozyny jest kontynuacja dotychczasowego leczenia (optymalizacja leczenia).**

## 5 Efekty zdrowotne (O)

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:

- poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, tj. zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny),
- zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF,
- złożony „nerkowy” punkt końcowy ( $\geq 40\%$  zmniejszenie EGFR do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych),
- zgon niezależnie od przyczyny,
- hospitalizacje z powodu niewydolności serca,
- zawał mięśnia sercowego,
- udar niedokrwienny,
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe,
- złożony „nerkowy” punkt końcowy ( $\geq 40\%$  zmniejszenie EGFR do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek),
- poziom hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>),
- masa ciała,
- skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP),
- rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP).

Według wytycznych PTD z 2023 r.<sup>35</sup> podstawowym celem leczenia cukrzycy jest uzyskanie wartości docelowych w zakresie: glikemii, ciśnienia tętniczego, lipidogramu, masy ciała. Niezbędnym elementem monitorowania leczenia cukrzycy jest regularne oznaczanie hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>). Odsetek HbA<sub>1c</sub> odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi, w okresie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie, przy czym około 50% obecnej we krwi HbA<sub>1c</sub> powstaje w ciągu ostatniego miesiąca przed wykonaniem oznaczenia. W przypadku braku osiągnięcia kontroli stężenia glukozy we krwi na docelowym poziomie intensyfikuje się leczenie.

Szczegółowa analiza badania UKPDS<sup>74</sup> wykazała, że istnieje liniowa zależność między śmiertelnością ogólną i spowodowaną cukrzycą oraz naczyniowymi powikłaniami cukrzycy a wartościami hemoglobiny glikowanej, glikemii i wielkością ciśnienia tętniczego.<sup>75</sup> U chorych z cukrzycą typu 2 ryzyko powikłań cukrzycowych jest silnie związane z hiperglikemią. Każde zmniejszenie HbA<sub>1c</sub> może zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań, przy czym najniższe ryzyko obserwuje się u chorych z HbA<sub>1c</sub>  $< 6,0\%$ . W ramach analizy post hoc badania UKPDS wykazano, że redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub> 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%.<sup>74</sup>



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.<sup>76</sup> Metaboliczne powikłania otyłości, stanowią istotne ryzyko rozwoju miażdżycy, w tym choroby wieńcowej i zawału serca.<sup>77</sup> 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.:

- ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- najważniejsze zdarzenia niepożądane,
- ciężkie zdarzenia niepożądane występujące z częstością  $\geq 2\%$  w którymkolwiek ramieniu badania.

## 5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (randomizowane), opracowania wtórne (spełniające kryteria przeglądów systematycznych) oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

## 6 Problem decyzyjny wg PICO - podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analiz, którym jest ocena skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa i konsekwencji ekonomicznych stosowania dapagliflozyny (Forxiga®, AstraZeneca) w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA<sub>1c</sub> ≥7% oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

Analizowane wnioskowane wskazanie jest rozszerzeniem względem istniejącego wskazania refundacyjnego dla dapagliflozyny.

Rozszerzenie polega na:

- możliwości leczenia chorych już w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (a nie dopiero po dwóch lekach doustnych) oraz
- na przyjęciu definicji niekontrolowanej cukrzycy zgodnie z wytycznymi PTD (tj. zniesienie dotychczasowego limitu na poziomie HbA<sub>1c</sub> ≥7,5% i przyjęcie ≥7%) zarówno dla dapagliflozyny w skojarzeniu z lekami doustnymi jak i w skojarzeniu z insuliną.

Ocena dapagliflozyny przez AOTMiT w leczeniu cukrzycy typu 2 była już dokonywana wcześniej, <sup>78,79,80,54</sup> i w efekcie czego dapagliflozyna jest refundowana we wskazaniu: „cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,5 % oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

Wg najnowszego raportu NFZ na temat leczenia cukrzycy z 2019 r.<sup>12</sup> koszt świadczeń, wyrobów medycznych i leków stosowanych w cukrzycy wyniósł w 2018 r. 1,9 mld zł (wzrost o 23% w porównaniu do 2013 r.). Dopłata pacjentów wyniosła w 2018 r. 0,45 mld zł i była o 35% wyższa niż w 2013 r. Wartość refundacji (recepty na leki stosowane w leczeniu cukrzycy lub paski do oznaczania glukozy we krwi) wyniosła 1,45 mld zł, a dopłaty pacjentów 0,44 mld zł. Średnia wartość refundacji na pacjenta wyniosła w 2018 r. 507 zł (spadek o 6 zł

w porównaniu do 2013 r.) a wartość dopłaty pacjenta 155 zł (spadek o 46 zł w porównaniu do 2013 r.)<sup>12</sup>.

**Cukrzyca jest powszechnym i istotnym problemem zdrowotnym, łącznie z kosztami pośrednimi stanowi duże obciążenie dla płatnika.**

Wnioskowane rozszerzenie względem istniejącego wskazania dla dapagliflozyny polega na:

- możliwości leczenia chorych już w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (a nie dopiero po dwóch lekach doustnych) oraz
- na przyjęciu definicji niekontrolowanej cukrzycy zgodnie z wytycznymi PTD (tj. zniesienie dotychczasowego limitu na poziomie  $HbA_{1c} \geq 7,5\%$  i przyjęcie  $\geq 7\%$ ) zarówno dla dapagliflozyny w skojarzeniu z lekami doustnymi jak i w skojarzeniu z insuliną.

Jednocześnie utrzymany został warunek bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, który został wypracowany z Ministerstwem Zdrowia i środowiskiem klinicznym na bazie definicji zawartej w dokumencie 2019 ESC *Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD*<sup>38</sup>.

**Tab. 41. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą wg ESC/EASD z 2019 r.**<sup>38</sup>

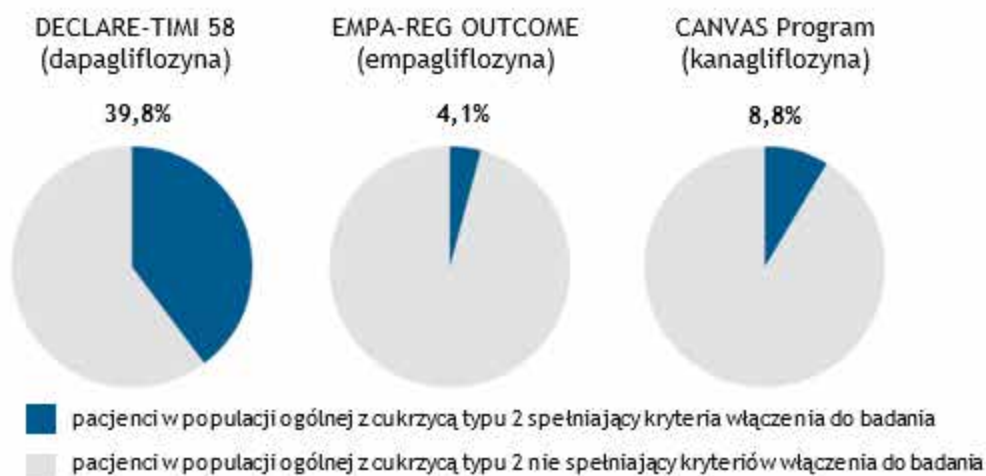
<b>Bardzo wysokie ryzyko</b>	chorzy z cukrzycą i rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub z innymi uszkodzeniami narządowymi (białkomocz, eGFD < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , przerost lewej komory serca lub retinopatia) lub 3 i więcej czynników ryzyka, tj. wiek, NT, dyslipidemia, palenie tytoniu, otyłość lub cukrzyca typu 1 wcześniej rozpoznana trwająca $\geq 20$ lat.
<b>Wysokie ryzyko</b>	chorzy z cukrzycą trwającą > 10 lat bez powikłań i obecnym jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego
<b>Umiarkowane ryzyko</b>	młodzi chorzy (z cukrzycą typu 1 < 35 r.ż. lub z cukrzycą typu 2 < 50 r.ż.) trwającą < 10 lat, bez innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego

Rozszerzenie wskazania jest podyktowane treścią najaktualniejszych wytycznych - zarówno krajowych (Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego<sup>35</sup> z 2023 r.) jak i zagranicznych w tym między innymi ADA<sup>36</sup>, ADA i EASD<sup>39,40,41,42</sup> z 2023 r. oraz NICE<sup>43</sup> z 2022 r. w myśl których, inhibitory SGLT-2 (w tym dapagliflozyna) jako klasa leków są rekomendowane u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym na każdym etapie leczenia cukrzycy niezależnie od kontroli glikemii. Leki z grupy SGLT-2 zalecane są nawet przed metforminą u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym jednak ze względów kosztowych ten etap leczenia nie jest uwzględniony we wniosku refundacyjnym.

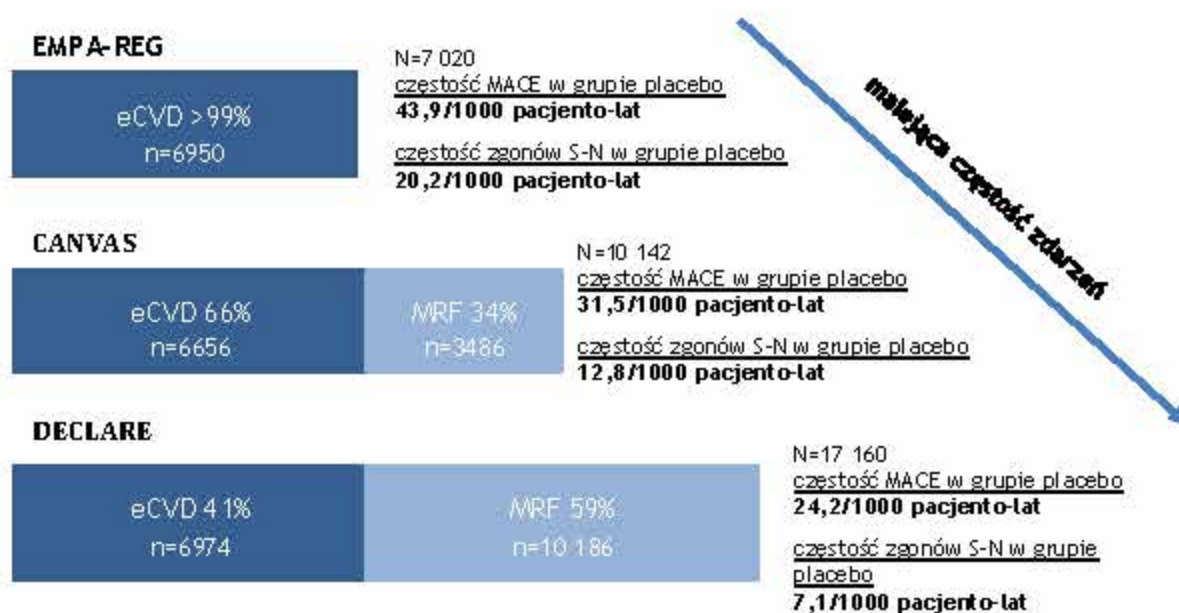
Uwzględniona rekomendacja jest związana z udowodnioną redukcją liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych wykazaną w dużych badaniach klinicznych u chorych stosujących inhibitory SGLT-2 - w tym w szczególności w badaniu DECLARE-TIMI 58 dla dapagliflozyny, które jako jedyne badanie dla flozyn badało najbardziej liczną grupę pacjentów (17 tys.) i w największym odsetku badało skuteczność i bezpieczeństwo w populacji pacjentów

z czynnikami ryzyka (60%) przez co najwierniej odzwierciedla populację pacjentów z codziennej praktyki klinicznej, jak obrazują to poniższe ryciny.

**Rys. 16. Reprezentatywność populacji w badaniach DECLARE-TIMI 58, EMPA-REG i CANVAS w populacji ogólnej.<sup>81</sup>**



**Rys. 17. Różnice w populacjach między badaniami DECLARE, EMPA-REG i CANVAS - odsetek chorych z potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową.<sup>1,2,84,85</sup>**



eCVD - rozpoznana choroba układu krążenia (ang. *established cardiovascular disease*); MRF - wiele czynników ryzyka (ang. *multiple risk factor*); MACE - poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe; S-N - sercowo-naczyniowe

Wnioskowane zniesienie ograniczenia w dostępie do leczenia dapagliflozyną związanego z wysokim poziomem hemoglobiny glikowanej (co najmniej HbA<sub>1c</sub> 7,5%)<sup>35</sup>, jest podyktowane oczekiwaniem środowiska diabetologicznego co do spójności z rekomendowanym przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne ogólnym celem wyrównania glikemii u chorych z cukrzycą, który wynosi nie więcej niż **HbA<sub>1c</sub> 7% (≤53 mmol/mol)**.

W związku z powyższym wnioskowane jest następujące wskazanie refundacyjne:

„Cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA<sub>1c</sub> ≥7% oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

Nowy wniosek refundacyjny dla dapagliflozyny opiera się na wynikach z opublikowanego w listopadzie 2018 roku badania randomizowanego DECLARE TIMI-58<sup>82,83,84,85</sup> odnoszącym się do skuteczności dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 ocenianej w ramach twardych punktów końcowych w populacji chorych najbardziej odpowiadających praktyce klinicznej (w porównaniu do innych badań oceniających stosowanie konkretnych inhibitorów SGLT-2). Tym samym badanie dla dapagliflozyny daje najlepsze podstawy do uogólniania wyników z próby klinicznej na warunki praktyki klinicznej.

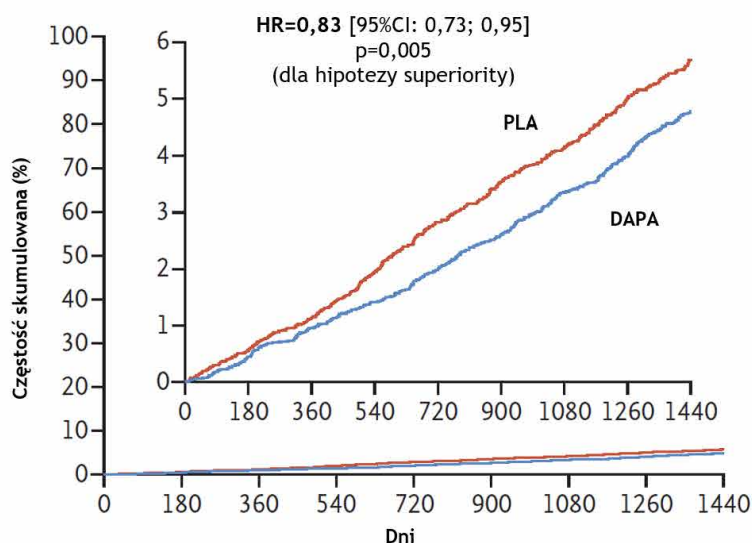
Wnioskowane wskazanie w znacznej mierze pokrywa się z populacją badania DECLARE-TIMI 58 (chorzy z cukrzycą typu 2 z potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową lub obecnością wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego<sup>84</sup>) i jest zgodne ze standardami praktyki klinicznej wskazywanymi w wytycznych.

W badaniu DECLARE TIMI-58 porównywano stosowanie DAPA i placebo **w dodaniu do leczenia hipoglikemizującego (do standardowej terapii) u chorych z udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub wysokim ryzykiem CV** (chorzy w wieku ≥ 55 lat z ≥ 1 tradycyjnym ryzykiem).

Zgodnie z wynikami badania DECLARE-TIMI 58 stosowanie dapagliflozyny przyniesie choremu korzyści w postaci zmniejszenia częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca (redukcja ryzyka o 17%, patrz wykres poniżej), częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz częstości występowania złożonych „nerkowych” punktów końcowych.

Rys. 18. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca - DECLARE-TIMI 58.84

Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca



Korzyści obserwowane w DECLARE-TIMI 58 w ramach twardych punktów końcowych spowodują zmniejszenie kosztów leczenia, w tym bezpośrednich kosztów związanych z opieką szpitalną i kosztów 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).

W kontekście najwyższej w Europie liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca i ponad trzykrotnie częstszych hospitalizacji z powodu niewydolności serca niż średnia europejska (726 hospitalizacji na 100 tys. ludności, w porównaniu do średniej europejskiej na poziomie 233 na 100 tys.), dapagliflozyna oferuje korzyść kliniczną w postaci 27% redukcji częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

Dodatkowo, co zostało potwierdzone w wielu wcześniejszych badaniach klinicznych dla dapagliflozyny, „podstawowe” korzyści dla chorego związane z leczeniem hipoglikemizującym, będą obejmować poprawę kontroli glikemii, obniżenie masy ciała i ciśnienia tętniczego.

Analiza w subpopulacji chorych z przebytych wcześniej zawałem mięśnia sercowego z badania DECLARE-TIMI 58 wykazała większą redukcję ryzyka występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwieny; MACE) niż w pełnej populacji. W przypadku takiego zawężenia (do chorych po wyłącznie po zawałe serca) oraz próbując zestawiać wyniki z wyniki dla pozostałych leków z tej grupy, wartości HR dla MACE są zbliżone i **wskazują na efekty klasy**. W subpopulacji po zawałe serca obserwowano redukcję ryzyka MACE dzięki stosowaniu DAPA o 16% (HR=0,84 [95% CI 0,72; 0,99]).<sup>4</sup> Wyniki badania DECLARE-TIMI 58 zarówno w populacji ogólnej, jak i w subpopulacjach chorych wskazują na wysokie korzyści stosowania dapagliflozyny u chorych z cukrzycą typu 2 z ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Potwierdzeniem korzyść klinicznych z pojedynczych badań jest metaanaliza opublikowana w Lancet w listopadzie 2018 r. na podstawie 3 randomizowanych badań dla leków z grupy inhibitorów SGLT-2 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 nefroprotektoryjny: zmniejszenie o 11% ryzyka wystąpienia MACE (HR=0,89 [95%CI: 0,83; 0,96], p=0,0014) oraz zmniejszenie o 45% ryzyka postępu chorób nerek (HR=0,55 [95%CI: 0,48; 0,64], p<0,0001).<sup>5</sup>

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi AOTMiT<sup>6</sup> oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań. Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce przedstawiono w rozdziale 3.2.2. Uwzględniając wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu cukrzycy typu 2, obecną praktykę kliniczną i status finansowania w Polsce ze środków publicznych poszczególnych substancji czynnych stosowanych w cukrzycy typu 2, komparator dla dapagliflozyny we wnioskowanej populacji w warunkach polskich, bez względu na etap leczenia (tj. w terapii podwójnej, np. z metforminą lub insuliną i terapii potrójnej), stanowi placebo, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowego leczenia i jego optymalizacja.

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

**Tab. 42. Kontekst analizy wg schematu PICO.**

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA <sub>1c</sub> ≥7% oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub</li> <li>2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub</li> <li>3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.</li> </ol>
interwencja (I)	dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca) dodana do dotychczasowego leczenia hipoglikemizującego
komparator (C)	kontynuacja dotychczasowego leczenia (placebo)
efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, tj. zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny),</li> <li>• zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF,</li> <li>• złożony „nerkowy” punkt końcowy (≥40% zmniejszenie EGFR do &lt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych),</li> <li>• zgon niezależnie od przyczyny,</li> <li>• hospitalizacje z powodu niewydolności serca,</li> </ul>

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zawał mięśnia sercowego,</li> <li>• udar niedokrwienny,</li> <li>• zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,</li> <li>• zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe,</li> <li>• złożony „nerkowy” punkt końcowy (<math>\geq 40\%</math> zmniejszenie EGFR do <math>&lt; 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek),</li> <li>• poziom hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>),</li> <li>• masa ciała,</li> <li>• skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP),</li> <li>• rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP);</li> </ul> <p>ocena bezpieczeństwa, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie,</li> <li>• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,</li> <li>• najważniejsze zdarzenia niepożądane,</li> </ul> <p>ciężkie zdarzenia niepożądane występujące z częstością <math>\geq 2\%</math> w którymkolwiek ramieniu badania</p>
typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania randomizowane z grupą kontrolną,</li> <li>• badania wtórne,</li> <li>• badania oceniające efektywność praktyczną</li> </ul>



## Aneks 1 Preparaty refundowane w cukrzycy

Tab. 43. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w cukrzycy.<sup>67</sup>

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcze- niobiorcy
251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny (inhibitory SGLT-2)									
Dapagliflozinum	Forxiga, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990975884	153,90	161,60	178,14	178,14	30%	53,44
Canagliflozinum	Invokana, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	05909991096106	156,60	164,43	180,97	178,14	30%	56,27
Empagliflozinum	Jardiance, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909991138509	146,99	154,34	170,38	166,26	30%	54,00
252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1									
Dulaglutidum	Trulicity, roztwór do wstrzykiwań, 0.75 mg	2 wstrzykiwacze po 0,5 ml	05909991219130	169,02	177,47	194,41	194,41	30%	58,32
Dulaglutidum	Trulicity, roztwór do wstrzykiwań, 1.5 mg	2 wstrzykiwacze po 0,5 ml	05909991219161	169,02	177,47	194,41	194,41	30%	58,32
Dulaglutidum	Trulicity, roztwór do wstrzykiwań, 3 mg	2 wstrzykiwacze po 0,5 ml	08594012697638	169,02	177,47	194,41	194,41	30%	58,32
Dulaglutidum	Trulicity, roztwór do wstrzykiwań, 4.5 mg	2 wstrzykiwacze po 0,5 ml	08594012697645	169,02	177,47	194,41	194,41	30%	58,32
Semaglutidum	Ozempic, roztwór do wstrzykiwań, 0.25 mg	1 wstrzykiwacz po 1,5 ml	05909991389901	359,10	377,06	398,43	388,82	30%	126,26
Semaglutidum	Ozempic, roztwór do wstrzykiwań, 0.5 mg	1 wstrzykiwacz po 1,5 ml	05909991389918	359,10	377,06	398,43	388,82	30%	126,26
Semaglutidum	Ozempic, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg	1 wstrzykiwacz po 3 ml	05909991389956	359,10	377,06	398,43	388,82	30%	126,26

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcze- niobiorcy
Insulinum glarginum + Lixisenatidum	Suliqua, roztwór do wstrzykiwań, 100+33 j/ml+mcg/ml	3 wstrzykiwacze po 3 ml	05909991315948	275,72	289,51	310,87	310,87	30%	93,26
Insulinum glarginum + Lixisenatidum	Suliqua, roztwór do wstrzykiwań, 100+50 j/ml+mcg/ml	3 wstrzykiwacze po 3 ml	05909991315924	360,72	378,76	400,13	388,82	30%	127,96
14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich									
Insulinum aspartum	Fiasp, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	1 fiol. a 10 ml	05909991378059	66,42	69,74	79,79	63,92	ryczałt	19,07
Insulinum aspartum	Fiasp, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991306298	110,92	116,47	129,13	95,88	ryczałt	37,25
Insulinum aspartum	Insulin aspart Sanofi, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	10 wstrzykiwaczy 3 ml SoloStar	05909991429171	173,26	181,92	198,58	191,76	ryczałt	14,82
Insulinum aspartum	NovoMix 30 Penfill, zawieszina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	05909990879915	114,48	120,20	132,86	95,88	ryczałt	40,98
Insulinum aspartum	NovoMix 50 Penfill, zawieszina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3ml	05909990614981	114,48	120,20	132,86	95,88	ryczałt	40,98
Insulinum aspartum	NovoRapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991369668	66,42	69,74	79,79	63,92	ryczałt	19,07
Insulinum aspartum	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	05909990451814	111,13	116,69	129,35	95,88	ryczałt	37,47
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiol.po 10 ml	05909990008483	70,20	73,71	83,76	63,92	ryczałt	23,04
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990008575	107,46	112,83	125,49	95,88	ryczałt	33,61

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadce- niobiorcy
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrz. SoloStar po 3 ml	05909990617197	108,00	113,40	126,06	95,88	ryczałt	34,18
Insulinum humanum	Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990237920	78,47	82,39	95,05	95,05	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkt.po 3 ml	05909990958566	158,54	166,47	183,13	183,13	ryczałt	8,00
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990853113	82,16	86,27	98,93	95,88	ryczałt	7,05
Insulinum humanum	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkt.po 3 ml	05909990958573	158,54	166,47	183,13	183,13	ryczałt	8,00
Insulinum humanum	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990853311	82,16	86,27	98,93	95,88	ryczałt	7,05
Insulinum humanum	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkt.po 3 ml	05909990958580	158,54	166,47	183,13	183,13	ryczałt	8,00
Insulinum humanum	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990853519	85,57	89,85	102,51	95,88	ryczałt	10,63
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkt.po 3 ml	05909990958597	158,54	166,47	183,13	183,13	ryczałt	8,00
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990852413	85,57	89,85	102,51	95,88	ryczałt	10,63
Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkt.po 3 ml	05909990958603	158,54	166,47	183,13	183,13	ryczałt	8,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcze- niobiorcy
Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990852116	85,57	89,85	102,51	95,88	ryczałt	10,63
Insulinum humanum	Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990246014	82,26	86,37	99,03	95,88	ryczałt	7,15
Insulinum humanum	Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990246717	82,26	86,37	99,03	95,88	ryczałt	7,15
Insulinum humanum	Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990247011	82,26	86,37	99,03	95,88	ryczałt	7,15
Insulinum humanum	Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990348923	78,47	82,39	95,05	95,05	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990672448	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990672585	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990672363	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990238323	78,47	82,39	95,05	95,05	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990348121	78,47	82,39	95,05	95,05	ryczałt	4,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcze- niobiorcy
Insulinum humanum	Polhumin Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909991022921	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909991023027	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909991023126	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909991023324	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909991022525	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909991022822	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00
Insulinum lisprum	Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990692422	114,70	120,44	133,10	95,88	ryczałt	41,22
Insulinum lisprum	Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990455010	115,35	121,12	133,78	95,88	ryczałt	41,90
Insulinum lisprum	Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990455614	115,35	121,12	133,78	95,88	ryczałt	41,90
Insulinum lisprum	Insulin Lispro Sanofi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j./ml	10 wstrz. 3 ml SoloStar	05909991333553	173,03	181,68	198,34	191,76	ryczałt	14,58

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcze- niobiorcy
Insulinum lisprum	Liprolog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909990005536	170,00	178,50	195,16	191,76	ryczałt	11,40
Insulinum lisprum	Liprolog Junior KwikPen, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	5 wstrzyk. po 3 ml	05907677973123	84,24	88,45	101,11	95,88	ryczałt	9,23
Insulinum lisprum	Liprolog KwikPen, roztwór do wstrz., 200 j.m./ml	5 wstrzyk. po 3 ml	05999885490165	170,00	178,50	195,16	191,76	ryczałt	11,40
14.3. Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny									
Insulinum degludecum	Tresiba, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	10 wkł.po 3 ml	05712249124441	359,64	377,62	397,28	305,94	30%	183,12
Insulinum degludecum + Insulinum aspartum	Ryzodeg, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml Penfill	05909991371562	148,77	156,21	171,87	152,97	30%	64,79
Insulinum detemirum	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml (Penfill)	05909990005741	181,44	190,51	206,17	152,97	30%	99,09
Insulinum glarginum	Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909991201982	272,65	286,28	305,94	305,94	30%	91,78
Insulinum glarginum	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3 ml	05909990895717	169,56	178,04	193,70	152,97	30%	86,62
Insulinum glarginum	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990617555	169,56	178,04	193,70	152,97	30%	86,62
Insulinum glarginum	Toujeo, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j/ml	10 wstrzykiwaczy SoloStar po 1,5 ml	05909991231538	481,14	505,20	528,44	458,91	30%	207,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadce- niobiorcy
15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina									
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990765423	5,40	5,67	7,93	7,36	ryczałt	3,77
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909990765430	9,40	9,87	13,71	13,71	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05903792661600	13,12	13,78	18,79	18,79	ryczałt	4,80
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990765379	2,59	2,72	3,89	3,68	ryczałt	3,41
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909990765386	4,70	4,94	7,20	7,20	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	05903792661563	6,57	6,90	10,03	10,03	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990765393	4,32	4,54	6,53	6,26	ryczałt	3,47
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909990765409	8,10	8,51	12,00	12,00	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	05903792661587	11,16	11,72	16,21	16,21	ryczałt	4,08
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991395322	13,28	13,94	16,20	7,36	ryczałt	12,04

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcze- niobiorcy
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991395339	26,57	27,90	31,74	14,72	ryczałt	20,22
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	05909991395278	24,30	25,52	29,36	14,72	ryczałt	17,84
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991395247	7,39	7,76	8,94	3,68	ryczałt	8,46
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991395254	13,99	14,69	16,95	7,36	ryczałt	12,79
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	05909991395261	18,36	19,28	22,41	11,04	ryczałt	14,57
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991395285	10,53	11,06	12,81	5,52	ryczałt	10,49
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991395292	19,49	20,46	23,59	11,04	ryczałt	15,75
Metformini hydrochloridum	Diabufor XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991454722	15,79	16,58	20,42	14,72	ryczałt	8,90
Metformini hydrochloridum	Diabufor XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991454654	7,89	8,28	10,54	7,36	ryczałt	6,38
Metformini hydrochloridum	Diabufor XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991454708	11,85	12,44	15,57	11,04	ryczałt	7,73



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcze- niobiorcy
Metformini hydrochloridum	Etform, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05909991352417	22,68	23,81	29,82	29,44	ryczałt	6,78
Metformini hydrochloridum	Etform, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909991352400	12,31	12,93	16,77	14,72	ryczałt	5,25
Metformini hydrochloridum	Etform 500, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990698141	7,58	7,96	10,22	7,36	ryczałt	6,06
Metformini hydrochloridum	Etform 500, tabl. powł., 500 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990698172	11,37	11,94	15,07	11,04	ryczałt	7,23
Metformini hydrochloridum	Etform 850, tabl. powł., 850 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990698257	10,47	10,99	14,48	12,51	ryczałt	5,17
Metformini hydrochloridum	Etform 850, tabl. powł., 850 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990698271	15,70	16,49	20,98	18,77	ryczałt	6,29
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	120 szt.	07613421049331	38,70	40,64	46,65	29,44	ryczałt	23,61
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt	07613421049317	9,68	10,16	12,42	7,36	ryczałt	8,26
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	07613421049324	19,34	20,31	24,15	14,72	ryczałt	12,63
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	07613421049270	19,34	20,31	24,15	14,72	ryczałt	12,63

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcze- niobiorcy
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt	07613421049256	4,84	5,08	6,25	3,68	ryczałt	5,77
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	07613421049263	9,68	10,16	12,42	7,36	ryczałt	8,26
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	120 szt.	07613421049300	29,02	30,47	35,48	22,08	ryczałt	18,20
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt	07613421049287	7,25	7,61	9,36	5,52	ryczałt	7,04
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	07613421049294	14,52	15,25	18,38	11,04	ryczałt	10,54
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05903060614444	22,31	23,43	29,44	29,44	ryczałt	6,40
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990078974	5,65	5,93	8,19	7,36	ryczałt	4,03
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909990078981	11,86	12,45	16,29	14,72	ryczałt	4,77
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05909990078998	17,14	18,00	23,01	22,08	ryczałt	5,73
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05903060614406	11,16	11,72	15,56	14,72	ryczałt	4,04

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcze- niobiorcy
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990078943	3,21	3,37	4,54	3,68	ryczałt	4,06
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909990078950	6,40	6,72	8,98	7,36	ryczałt	4,82
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	05909990078967	8,56	8,99	12,12	11,04	ryczałt	4,28
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	120 szt.	05903060614420	18,96	19,91	25,40	25,02	ryczałt	5,82
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990079001	4,74	4,98	6,97	6,26	ryczałt	3,91
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909990079025	9,49	9,96	13,45	12,51	ryczałt	4,14
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	05909990079032	14,58	15,31	19,80	18,77	ryczałt	5,11
Metformini hydrochloridum	Glucophage, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909990789306	9,50	9,98	13,47	12,51	ryczałt	4,16
Metformini hydrochloridum	Glucophage 1000 mg, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990717248	5,67	5,95	8,21	7,36	ryczałt	4,05
Metformini hydrochloridum	Glucophage 500 mg, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990789276	3,99	4,19	5,36	3,68	ryczałt	4,88

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcze- niobiorcy
Metformini hydrochloridum	Glucophage 850 mg, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990789290	5,51	5,79	7,78	6,26	ryczałt	4,72
Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909990864461	31,04	32,59	36,43	14,72	ryczałt	24,91
Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990624751	7,40	7,77	8,94	3,68	ryczałt	8,46
Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	05909990624768	15,52	16,30	18,56	7,36	ryczałt	14,40
Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909990213429	11,10	11,66	13,41	5,52	ryczałt	11,09
Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909990213436	23,27	24,43	27,56	11,04	ryczałt	19,72
Metformini hydrochloridum	Metcrean, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909991415372	9,40	9,87	13,71	13,71	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Metcrean, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909991415303	2,34	2,46	3,63	3,63	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Metcrean, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909991415310	4,70	4,94	7,20	7,20	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Metcrean, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	05909991415327	7,04	7,39	10,52	10,52	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaiczna	Wysokość limitu finanso wania	Poziom odpła tności	Wysokość dopłaty świadcze niobiorcy
Metformini hydrochloridum	Metcrean, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909991415334	3,99	4,19	6,18	6,18	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Metcrean, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909991415341	7,97	8,37	11,86	11,86	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Metcrean, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	05909991415358	11,96	12,56	17,05	17,05	ryczałt	4,08
Metformini hydrochloridum	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991415624	4,94	5,19	6,36	3,68	ryczałt	5,88
Metformini hydrochloridum	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991415631	9,87	10,36	12,62	7,36	ryczałt	8,46
Metformini hydrochloridum	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	05909991415648	14,81	15,55	18,68	11,04	ryczałt	10,84
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05909991425845	20,52	21,55	27,56	27,56	ryczałt	6,40
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05909991252069	21,60	22,68	28,69	28,69	ryczałt	6,40
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990053056	5,71	6,00	8,26	7,36	ryczałt	4,10
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909991425821	10,26	10,77	14,61	14,61	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcze- niobiorcy
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909990933181	11,18	11,74	15,58	14,72	ryczałt	4,06
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05909991425838	15,39	16,16	21,17	21,17	ryczałt	4,80
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05909990933198	16,84	17,68	22,69	22,08	ryczałt	5,41
Metformini hydrochloridum	Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	05909990126316	3,79	3,98	5,16	3,68	ryczałt	4,68
Metformini hydrochloridum	Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	05909990935253	7,58	7,96	10,22	7,36	ryczałt	6,06
Metformini hydrochloridum	Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	05909990450718	5,28	5,54	7,53	6,26	ryczałt	4,47
Metformini hydrochloridum	Metformax 850, tabl., 850 mg	60 szt.	05909990935260	10,47	10,99	14,48	12,51	ryczałt	5,17
Metformini hydrochloridum	Metformax 850, tabl., 850 mg	90 szt.	05909990935277	15,70	16,49	20,98	18,77	ryczałt	6,29
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 1000, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991404918	11,66	12,24	14,50	7,36	ryczałt	10,34
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 1000, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991404925	23,22	24,38	28,22	14,72	ryczałt	16,70

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadce- niobiorcy
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909990652112	7,56	7,94	9,11	3,68	ryczałt	8,63
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909990933167	15,24	16,00	18,25	7,36	ryczałt	14,09
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	05909990933174	22,86	24,00	27,13	11,04	ryczałt	19,29
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 750, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991404895	9,02	9,47	11,22	5,52	ryczałt	8,90
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 750, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991404901	18,04	18,94	22,07	11,04	ryczałt	14,23
Metformini hydrochloridum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990705894	4,37	4,59	6,85	6,85	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990705474	2,34	2,46	3,63	3,63	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990705726	3,72	3,91	5,90	5,90	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Ranmet XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991196110	15,79	16,58	20,42	14,72	ryczałt	8,90
Metformini hydrochloridum	Ranmet XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991195977	7,89	8,28	10,54	7,36	ryczałt	6,38

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcze- niobiorcy
Metformini hydrochloridum	Ranmet XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991196042	11,85	12,44	15,57	11,04	ryczałt	7,73
Metformini hydrochloridum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	120 szt.	05909990221028	22,36	23,48	29,49	29,44	ryczałt	6,45
Metformini hydrochloridum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	05909990220984	5,59	5,87	8,14	7,36	ryczałt	3,98
Metformini hydrochloridum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	05909990220991	11,18	11,74	15,58	14,72	ryczałt	4,06
Metformini hydrochloridum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	90 szt.	05909990221004	16,77	17,61	22,62	22,08	ryczałt	5,34
Metformini hydrochloridum	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	05909990457236	11,19	11,75	15,59	14,72	ryczałt	4,07
Metformini hydrochloridum	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	05909990457212	3,19	3,35	4,52	3,68	ryczałt	4,04
Metformini hydrochloridum	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	60 szt.	05909990457229	5,59	5,87	8,14	7,36	ryczałt	3,98
Metformini hydrochloridum	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	90 szt.	04013054024331	8,39	8,81	11,94	11,04	ryczałt	4,10
Metformini hydrochloridum	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	120 szt.	05909990457335	19,07	20,02	25,50	25,02	ryczałt	5,92



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcz- niobiorcy
Metformini hydrochloridum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990457311	4,75	4,99	6,98	6,26	ryczałt	3,92
Metformini hydrochloridum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909990457328	9,45	9,92	13,42	12,51	ryczałt	4,11
Metformini hydrochloridum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	04013054024348	14,31	15,03	19,52	18,77	ryczałt	4,83
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	120 szt.	05909991394585	44,71	46,95	52,96	29,44	ryczałt	29,92
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991394554	11,18	11,74	14,00	7,36	ryczałt	9,84
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 500 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	05909991394462	23,36	24,53	28,37	14,72	ryczałt	16,85
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 500 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991394431	5,79	6,08	7,25	3,68	ryczałt	6,77
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 750 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	120 szt.	05909991394516	33,53	35,21	40,22	22,08	ryczałt	22,94
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 750 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991394486	8,38	8,80	10,55	5,52	ryczałt	8,23
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991271756	11,74	12,33	14,59	7,36	ryczałt	10,43

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadce- niobiorcy
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt	05909991271763	23,49	24,66	28,50	14,72	ryczałt	16,98
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991271695	5,89	6,18	7,35	3,68	ryczałt	6,87
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt	05909991271701	11,77	12,36	14,62	7,36	ryczałt	10,46
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991271732	8,82	9,26	11,01	5,52	ryczałt	8,69
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt	05909991271749	17,65	18,53	21,66	11,04	ryczałt	13,82
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05909991488413	20,41	21,43	27,44	27,44	ryczałt	6,40
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909991488345	5,11	5,37	7,63	7,36	ryczałt	3,47
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909991488376	10,21	10,72	14,56	14,56	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05909991488390	15,31	16,08	21,09	21,09	ryczałt	4,80
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05909991488161	10,21	10,72	14,56	14,56	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcze- niobiorcy
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909991488086	2,55	2,68	3,85	3,68	ryczałt	3,37
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909991488116	5,11	5,37	7,63	7,36	ryczałt	3,47
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	05909991488147	7,66	8,04	11,17	11,04	ryczałt	3,33
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 850 mg	120 szt.	05909991488291	17,36	18,23	23,71	23,71	ryczałt	5,44
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909991488215	4,34	4,56	6,55	6,26	ryczałt	3,49
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909991488253	8,67	9,10	12,59	12,51	ryczałt	3,28
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	05909991488277	13,01	13,66	18,15	18,15	ryczałt	4,08
Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991453558	9,31	9,78	12,04	7,36	ryczałt	7,88
Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991453572	18,62	19,55	23,39	14,72	ryczałt	11,87
Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991453497	4,65	4,88	6,05	3,68	ryczałt	5,57

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadce- niobiorcy
Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991453473	9,31	9,78	12,04	7,36	ryczałt	7,88
Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991453510	6,99	7,34	9,09	5,52	ryczałt	6,77
Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991453534	13,98	14,68	17,81	11,04	ryczałt	9,97
258.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4									
Sitagliptinum Metformini hydrochloridum	+ Depepsit Met, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 100+1000 mg	28 szt.	05900411004657	54,22	56,93	64,53	41,62	30%	35,40
Sitagliptinum Metformini hydrochloridum	+ Depepsit Met, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 50+1000 mg	56 szt.	05900411003551	54,22	56,93	64,53	41,62	30%	35,40
Sitagliptinum Metformini hydrochloridum	+ Depepsit Met, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 50+500 mg	56 szt.	05900411002998	54,22	56,93	64,53	41,62	30%	35,40
Sitagliptinum Metformini hydrochloridum	+ Eprocliv, tabl. powl., 50+1000 mg	56 szt.	05907626709728	35,10	36,86	44,46	41,62	30%	15,33
Sitagliptinum Metformini hydrochloridum	+ Jamesi, tabl. powl., 50+1000 mg	56 szt.	05909991483739	37,80	39,69	47,29	41,62	30%	18,16

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcze- niobiorcy
Sitagliptinum Metformini hydrochloridum	Jamesi, tabl. powł., 50+850 mg	56 szt.	05909991483647	33,91	35,61	43,21	41,62	30%	14,08
Sitagliptinum Metformini hydrochloridum	Janumet, tabl. powł., 50+1000 mg	56 szt.	05909990929771	69,66	73,14	80,74	41,62	30%	51,61
Sitagliptinum Metformini hydrochloridum	Juzimette, tabl. powł., 50+1000 mg	60 szt.	05907594033207	35,64	37,42	45,39	44,59	30%	14,18
Sitagliptinum Metformini hydrochloridum	Maymetsi, tabl. powł., 50+1000 mg	56 szt.	03838989744557	37,80	39,69	47,29	41,62	30%	18,16
Sitagliptinum Metformini hydrochloridum	Maymetsi, tabl. powł., 50+850 mg	56 szt.	03838989744571	37,80	39,69	47,29	41,62	30%	18,16
Sitagliptinum Metformini hydrochloridum	Metformax Combi, tabl. powł., 50+1000 mg	60 szt.	05909991483265	40,50	42,53	50,50	44,59	30%	19,29
Sitagliptinum Metformini hydrochloridum	Metformax SR Combi, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 50+1000 mg	60 szt.	05909991488659	58,08	60,98	68,95	44,59	30%	37,74
Sitagliptinum Metformini hydrochloridum	Metsigletic, tabl. powł., 50+1000 mg	56 szt.	05909991451172	39,42	41,39	48,99	41,62	30%	19,86

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcze- niobiorcy
Sitagliptinum Metformini hydrochloridum	+ Metsigletic, tabl. powł., 50+850 mg	56 szt.	05909991451042	39,42	41,39	48,99	41,62	30%	19,86
Vildagliptinum Metformini hydrochloridum	+ Vimetso, tabl. powł., 50+1000 mg	60 szt.	03838989736248	32,38	34,00	41,97	41,97	30%	12,59
Vildagliptinum Metformini hydrochloridum	+ Vimetso, tabl. powł., 50+850 mg	60 szt.	03838989736255	32,38	34,00	41,97	41,97	30%	12,59
16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika									
Gliclazidum	Clazicon, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	05909991267155	8,64	9,07	11,44	8,23	ryczałt	6,41
Gliclazidum	Clazicon, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991267162	8,64	9,07	11,44	8,23	ryczałt	6,41
Gliclazidum	Diabrezide, tabl., 80 mg	40 szt.	05909990359912	8,59	9,02	10,68	5,49	ryczałt	8,39
Gliclazidum	Diagen, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991216023	8,64	9,07	11,44	8,23	ryczałt	6,41
Gliclazidum	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	05909990443017	20,79	21,83	24,20	8,23	ryczałt	19,17
Gliclazidum	Diazidan, tabl., 80 mg	60 szt.	05909990911127	13,23	13,89	16,26	8,23	ryczałt	11,23

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcze- niobiorcy
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	05909990647224	11,99	12,59	14,96	8,23	ryczałt	9,93
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	90 szt.	05909990647231	17,98	18,88	22,19	12,35	ryczałt	14,64
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991056100	11,88	12,47	14,84	8,23	ryczałt	9,81
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	05909991056131	23,76	24,95	28,94	16,46	ryczałt	18,88
Gliclazidum	Gliclada, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 90 mg	30 szt.	05909991267230	19,32	20,29	23,60	12,35	ryczałt	16,05
Gliclazidum	Glikuron, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991256548	9,07	9,52	11,88	8,23	ryczałt	6,85
Gliclazidum	Glikuron, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	05909991263171	18,14	19,05	23,04	16,46	ryczałt	12,98
Gliclazidum	Oziclide MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	05909991226299	11,99	12,59	14,96	8,23	ryczałt	9,93
Gliclazidum	Oziclide MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 tabl.	05909991226305	23,98	25,18	29,16	16,46	ryczałt	19,10
Gliclazidum	Salson, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991267186	8,91	9,36	11,73	8,23	ryczałt	6,70

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcze- niobiorcy
Gliclazidum	Salson, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	05909991267193	17,82	18,71	22,70	16,46	ryczałt	12,64
Gliclazidum	Symazide MR 30, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	05909991291648	8,75	9,19	11,56	8,23	ryczałt	6,53
Gliclazidum	Symazide MR 60 mg, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991257392	9,57	10,05	12,42	8,23	ryczałt	7,39
Gliclazidum	Symazide MR 60 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	05909991257408	17,50	18,38	22,37	16,46	ryczałt	12,31
Glimepiridum	Amaryl 1, tabl., 1 mg	30 szt.	05909990744817	4,46	4,68	5,93	4,12	ryczałt	5,01
Glimepiridum	Amaryl 2, tabl., 2 mg	30 szt.	05909990744916	7,78	8,17	10,53	8,23	ryczałt	5,50
Glimepiridum	Amaryl 3, tabl., 3 mg	30 szt.	05909990745012	12,74	13,38	16,69	12,35	ryczałt	9,14
Glimepiridum	Amaryl 4, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990745111	11,88	12,47	16,46	16,46	ryczałt	6,40
Glimepiridum	Diaril, tabl., 1 mg	30 szt.	05909990566082	3,83	4,02	5,27	4,12	ryczałt	4,35
Glimepiridum	Diaril, tabl., 2 mg	30 szt.	05909990566105	6,64	6,97	9,34	8,23	ryczałt	4,31
Glimepiridum	Diaril, tabl., 3 mg	30 szt.	05909990566129	9,47	9,94	13,25	12,35	ryczałt	5,70
Glimepiridum	Diaril, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990566143	11,83	12,42	16,41	16,41	ryczałt	6,40
Glimepiridum	Glibetic 1 mg, tabl., 1 mg	30 szt.	05909991097615	3,88	4,07	5,32	4,12	ryczałt	4,40



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcze- niobiorcy
Glimepiridum	Glibetic 2 mg, tabl., 2 mg	30 szt.	05909991097516	7,85	8,24	10,61	8,23	ryczałt	5,58
Glimepiridum	Glibetic 3 mg, tabl., 3 mg	30 szt.	05909991097417	11,55	12,13	15,44	12,35	ryczałt	7,89
Glimepiridum	Glibetic 4 mg, tabl., 4 mg	30 szt.	05909991097318	13,81	14,50	18,49	16,46	ryczałt	8,43
Glimepiridum	GlimeHexal 1, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990337453	2,97	3,12	4,37	4,12	ryczałt	3,45
Glimepiridum	GlimeHexal 2, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990337521	5,94	6,24	8,61	8,23	ryczałt	3,58
Glimepiridum	GlimeHexal 3, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990338078	8,91	9,36	12,67	12,35	ryczałt	5,12
Glimepiridum	GlimeHexal 4, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990338146	11,83	12,42	16,41	16,41	ryczałt	6,40
Glimepiridum	GlimeHexal 6, tabl., 6 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990338207	18,04	18,94	24,18	24,18	ryczałt	9,60
Glimepiridum	Symglic, tabl., 1 mg	30 szt.	05909990570348	2,72	2,86	4,11	4,11	ryczałt	3,20
Glimepiridum	Symglic, tabl., 2 mg	30 szt.	05909990570355	5,57	5,85	8,22	8,22	ryczałt	3,20
Glimepiridum	Symglic, tabl., 3 mg	30 szt.	05909990570362	7,68	8,06	11,37	11,37	ryczałt	4,80
Glimepiridum	Symglic, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990573196	10,80	11,34	15,33	15,33	ryczałt	6,40
Glimepiridum	Symglic, tabl., 6 mg	30 szt.	05909990570379	17,81	18,70	23,93	23,93	ryczałt	9,60
Glipizidum	Glipizide BP, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990791712	9,72	10,21	11,46	4,12	ryczałt	10,54
258.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4									

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcz- niobiorcy
Sitagliptinum	Januvia, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05909990055920	69,66	73,14	80,74	41,62	30%	51,61
Sitagliptinum	Jazeta, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05909991480509	37,80	39,69	47,29	41,62	30%	18,16
Sitagliptinum	Juzina, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05907594032880	35,64	37,42	45,02	41,62	30%	15,89
Sitagliptinum	Lonamo, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05995327182650	34,56	36,29	43,89	41,62	30%	14,76
Sitagliptinum	Lonamo, tabl. powł., 100 mg	56 szt.	05995327182667	69,12	72,58	83,88	83,24	30%	25,61
Sitagliptinum	Maysiglu, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	03838989721473	37,80	39,69	47,29	41,62	30%	18,16
Sitagliptinum	Sigletic, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05909991424558	39,42	41,39	48,99	41,62	30%	19,86
Sitagliptinum	Simlerid, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05907626709803	35,10	36,86	44,46	41,62	30%	15,33
Sitagliptinum	Sitagliptin Adamed, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05909991421137	39,85	41,84	49,44	41,62	30%	20,31
Sitagliptinum	Sitagliptin Adamed, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	05909991420970	15,66	16,44	21,34	20,81	30%	6,77
Sitagliptinum	Sitagliptin BIOTON, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05903792662263	31,32	32,89	40,49	40,49	30%	12,15
Sitagliptinum	Sitagliptin STADA, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05909991481131	32,36	33,98	41,58	41,58	30%	12,47
Sitagliptinum	Sitagliptin SUN, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05909991473174	37,80	39,69	47,29	41,62	30%	18,16
Sitagliptinum	Sitagliptin SUN, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	05909991473105	18,90	19,85	24,75	20,81	30%	10,18
Sitagliptinum	Symgliptin, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05905669739351	37,77	39,66	47,26	41,62	30%	18,13

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadce- niobiorcy
Vildagliptinum	Anvildis, tabl., 50 mg	56 szt.	05901812162076	32,40	34,02	41,62	41,62	30%	12,49
Vildagliptinum	Galvus, tabl., 50 mg	28 szt.	07613421058876	59,97	62,97	67,87	20,81	30%	53,30
Vildagliptinum	Galvus, tabl., 50 mg	56 szt.	07613421058883	119,99	125,99	133,59	41,62	30%	104,46
Vildagliptinum	Gliptivil, tabl., 50 mg	28 szt.	05909991492724	16,20	17,01	21,91	20,81	30%	7,34
Vildagliptinum	Gliptivil, tabl., 50 mg	56 szt.	05909991492731	32,40	34,02	41,62	41,62	30%	12,49
Vildagliptinum	Glypvilo, tabl., 50 mg	60 szt.	05909991372385	34,72	36,46	44,43	44,43	30%	13,33
Vildagliptinum	Kwikaton, tabl., 50 mg	28 szt.	05909991457556	17,01	17,86	22,76	20,81	30%	8,19
Vildagliptinum	Kwikaton, tabl., 50 mg	56 szt.	05909991457570	34,02	35,72	43,32	41,62	30%	14,19
Vildagliptinum	Viglita, tabl., 50 mg	28 szt.	05909991401863	16,31	17,13	22,03	20,81	30%	7,46
Vildagliptinum	Viglita, tabl., 50 mg	56 szt.	05909991401887	32,62	34,25	41,85	41,62	30%	12,72
17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza									
Acarbosum	Adeksa, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990893423	13,28	13,94	18,23	18,23	30%	5,47
Acarbosum	Adeksa, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990893386	9,40	9,87	12,46	9,12	30%	6,08
Acarbosum	Glucobay 100, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990285518	13,28	13,94	18,23	18,23	30%	5,47
85.0, Hormony trzustki - glukagon									

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcze- niobiorcy
Glucagoni hydrochloridum	GlucaGen 1 mg HypoKit, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	05909990693313	51,79	54,38	64,32	64,32	ryczalt	3,20
219.2. Paski diagnostyczne do oznaczania glukozy we krwi									
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Abra, test paskowy	50 pasków	5907581253625	29,48	30,95	38,04	37,66	30%	11,68
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Accu-Chek Active, test paskowy	50 pasków	4015630056316	29,59	31,07	38,16	37,66	30%	11,80
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Accu-Chek Instant, test paskowy	100 szt.	4015630067732	58,97	61,92	72,53	72,53	30%	21,76
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Accu-Chek Performa, test paskowy	50 szt.	4015630980987	29,48	30,95	38,04	37,66	30%	11,68
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Cera-Chek 1 Code, test paskowy	50 pasków	8809242521845	28,60	30,03	37,12	37,12	30%	11,14
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Contour Plus, test paskowy	50 szt.	5016003763403	29,32	30,79	37,88	37,66	30%	11,52
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Contour TS paski testowe, test paskowy	50 szt.	5016003183904	29,32	30,79	37,88	37,66	30%	11,52
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Diagnostic Gold Strip, test paskowy	50 szt.	5906881862681	29,70	31,19	38,28	37,66	30%	11,92

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcze- niobiorcy
Paski do oznaczania glukozy we krwi	DIAVUE ToGo, test paskowy	50 szt.	4716022053035	25,87	27,16	34,25	34,25	30%	10,28
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Evercare, test paskowy	50 pasków	5904378480035	29,05	30,50	37,59	37,59	30%	11,28
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Everchek, test paskowy	50 szt.	5904378480356	28,08	29,48	36,57	36,57	30%	10,97
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Examedin® Fast, test paskowy	50 szt.	5902802701848	28,40	29,82	36,91	36,91	30%	11,07
Paski do oznaczania glukozy we krwi	G-BIO, test paskowy	50 szt.	8800028000004	27,86	29,25	36,34	36,34	30%	10,90
Paski do oznaczania glukozy we krwi	GensuCare, test paskowy	50 szt.	8809301161135	27,00	28,35	35,44	35,44	30%	10,63
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Glucocard 01 Sensor, test paskowy	50 szt.	4987486785590	28,91	30,36	37,45	37,45	30%	11,24
Paski do oznaczania glukozy we krwi	GLUCODR. AUTO A, test paskowy	50 szt.	8806128340125	28,51	29,94	37,03	37,03	30%	11,11
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Glucomaxx, test paskowy	50 szt.	5903111882327	29,75	31,24	38,33	37,66	30%	11,97
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Glucosense, test paskowy	50 szt.	5908222562274	29,02	30,47	37,56	37,56	30%	11,27

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadce- niobiorcy
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Glucosure HT, test paskowy	50 szt.	4713648760811	28,08	29,48	36,57	36,57	30%	10,97
Paski do oznaczania glukozy we krwi	iXell, test paskowy	50 szt.	5908222562632	29,38	30,85	37,93	37,66	30%	11,57
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Multisure GK, test paskowy	50 szt.	4713648760507	27,97	29,37	36,46	36,46	30%	10,94
Paski do oznaczania glukozy we krwi	OKmeter Core, test paskowy	50 szt.	4712803561836	25,87	27,16	34,25	34,25	30%	10,28
Paski do oznaczania glukozy we krwi	One Touch Select Plus, test paskowy	50 szt.	7613427012759	28,62	30,05	37,14	37,14	30%	11,14
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Optium Xido, test paskowy	50 szt.	5021791707249	29,12	30,58	37,66	37,66	30%	11,30
Paski do oznaczania glukozy we krwi	VivaChek Ino, test paskowy	50 szt.	5907814464934	28,60	30,03	37,12	37,12	30%	11,14
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Wellion SymPhar, test paskowy	50 szt.	9120015788258	27,00	28,35	35,44	35,44	30%	10,63
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Abra, test paskowy	50 pasków	5907581253625	29,48	30,95	38,04	37,66	ryczałt	3,58
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Accu-Chek Active, test paskowy	50 pasków	4015630056316	29,59	31,07	38,16	37,66	ryczałt	3,70

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcze- niobiorcy
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Accu-Chek Instant, test paskowy	100 szt.	4015630067732	58,97	61,92	72,53	72,53	ryczałt	6,40
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Accu-Chek Performa, test paskowy	50 szt.	4015630980987	29,48	30,95	38,04	37,66	ryczałt	3,58
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Cera-Chek 1 Code, test paskowy	50 pasków	8809242521845	28,60	30,03	37,12	37,12	ryczałt	3,20
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Contour Plus, test paskowy	50 szt.	5016003763403	29,32	30,79	37,88	37,66	ryczałt	3,42
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Contour TS paski testowe, test paskowy	50 szt.	5016003183904	29,32	30,79	37,88	37,66	ryczałt	3,42
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Diagnostic Gold Strip, test paskowy	50 szt.	5906881862681	29,70	31,19	38,28	37,66	ryczałt	3,82
Paski do oznaczania glukozy we krwi	DIAVUE ToGo, test paskowy	50 szt.	4716022053035	25,87	27,16	34,25	34,25	ryczałt	3,20
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Evercare, test paskowy	50 pasków	5904378480035	29,05	30,50	37,59	37,59	ryczałt	3,20
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Everchek, test paskowy	50 szt.	5904378480356	28,08	29,48	36,57	36,57	ryczałt	3,20
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Examedin® Fast, test paskowy	50 szt.	5902802701848	28,40	29,82	36,91	36,91	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadcze- niobiorcy
Paski do oznaczania glukozy we krwi	G-BIO, test paskowy	50 szt.	8800028000004	27,86	29,25	36,34	36,34	ryczałt	3,20
Paski do oznaczania glukozy we krwi	GensuCare, test paskowy	50 szt.	8809301161135	27,00	28,35	35,44	35,44	ryczałt	3,20
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Glucocard 01 Sensor, test paskowy	50 szt.	4987486785590	28,91	30,36	37,45	37,45	ryczałt	3,20
Paski do oznaczania glukozy we krwi	GLUCODR. AUTO A, test paskowy	50 szt.	8806128340125	28,51	29,94	37,03	37,03	ryczałt	3,20
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Glucomaxx, test paskowy	50 szt.	5903111882327	29,75	31,24	38,33	37,66	ryczałt	3,87
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Glucosense, test paskowy	50 szt.	5908222562274	29,02	30,47	37,56	37,56	ryczałt	3,20
Paski do oznaczania glukozy we krwi	iXell, test paskowy	50 szt.	5908222562632	29,38	30,85	37,93	37,66	ryczałt	3,47
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Multisure GK, test paskowy	50 szt.	4713648760507	27,97	29,37	36,46	36,46	ryczałt	3,20
Paski do oznaczania glukozy we krwi	OKmeter Core, test paskowy	50 szt.	4712803561836	25,87	27,16	34,25	34,25	ryczałt	3,20
Paski do oznaczania glukozy we krwi	One Touch Select Plus, test paskowy	50 szt.	7613427012759	28,62	30,05	37,14	37,14	ryczałt	3,20



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finanso- wania	Poziom odpła- tności	Wysokość dopłaty świadce- niobiorcy
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Optium Xido, test paskowy	50 szt.	5021791707249	29,12	30,58	37,66	37,66	ryczałt	3,20
Paski do oznaczania glukozy we krwi	VivaChek Ino, test paskowy	50 szt.	5907814464934	28,60	30,03	37,12	37,12	ryczałt	3,20
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Wellion SymPhar, test paskowy	50 szt.	9120015788258	27,00	28,35	35,44	35,44	ryczałt	3,20
256.0, Igły do wstrzykiwaczy									
Igły do penów	BD Micro-Fine Plus 0,25x5 mm (31G), igły	100 szt.	0382903205189	18,14	19,05	23,33	18,17	30%	10,61
Igły do penów	BD Micro-Fine Plus 0,30x8 mm (30G), igły	100 szt.	0382903205172	18,14	19,05	23,33	18,17	30%	10,61
Igły do penów	Easydrip Classic 0,25x5 mm (31G), igły	100 szt.	6972857293000	13,18	13,84	18,11	18,11	30%	5,43
Igły do penów	Easydrip Classic 0,30x8 mm (30G), igły	100 szt.	6972857293017	13,18	13,84	18,11	18,11	30%	5,43
Igły do penów	Iglessy 0,23x4 mm (32G), igły	100 szt.	5907553012045	13,23	13,89	18,17	18,17	30%	5,45
Igły do penów	Iglessy 0,25x5 mm (31G), igły	100 szt.	5907553012021	13,23	13,89	18,17	18,17	30%	5,45
Igły do penów	Iglessy 0,25x6 mm (31G), igły	100 szt.	5907553012038	13,23	13,89	18,17	18,17	30%	5,45
Igły do penów	Iglessy 0,30x8 mm (30G), igły	100 szt.	5907553012014	13,23	13,89	18,17	18,17	30%	5,45
Igły do penów	PIC Insupen Orginal 0,25x5 mm (31G), igły	100 szt.	8058090005094	13,39	14,06	18,34	18,17	30%	5,62
Igły do penów	PIC Insupen Orginal 0,30x8 mm (30G), igły	100 szt.	8058090004578	13,39	14,06	18,34	18,17	30%	5,62

## Spis tabel

Tab. 1. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą wg ESC/EASD z 2019 r. <sup>38</sup> .....	8
Tab. 2. Kontekst analizy wg schematu PICO. ....	13
Tab. 3. Występowanie cukrzycy wśród osób dorosłych w Polsce (na podstawie danych o udzielonych świadczeniach, dane NFZ i GUS).....	19
Tab. 4. Udział poszczególnych terapii w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 w Polsce. ....	22
Tab. 5. Oszacowanie rocznej liczebności populacji z cukrzycą typu 2 z niewystarczającą kontrolą glikemii (na podstawie ekstrapolowanych danych z raportu NFZ i danych AOTMiT/SWIAD NFZ). ....	22
Tab. 6. Zachorowalność i współczynnik zapadalności na cukrzycę wśród dorosłych w Polsce (na podstawie danych o udzielonych świadczeniach, dane NFZ i GUS). ....	24
Tab. 7. Świadczenia udzielone osobom dorosłym z rozpoznaniem cukrzycy (głównym lub współistniejącym) w latach 2013-2018 w Polsce (na podstawie danych NFZ). ....	24
Tab. 8. Umieralność z powodu cukrzycy w Polsce w 2017 r. ....	25
Tab. 9. Liczba pacjentów (w tys.) i koszt refundacji świadczeń (w mln zł) udzielonych z powodu cukrzycy (dorośli) w Polsce (na podstawie danych NFZ).....	26
Tab. 10. Cukrzyca - obciążenie chorobą w Polsce w 2019 r. – DALY, YLL, YLD (liczba/współczynnik na 100 000 osób). ....	27
Tab. 11. Cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 1 i typu 2. ....	29
Tab. 12. Powikłania cukrzycowe. ....	32
Tab. 13. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg PTD 2023. ....	37
Tab. 14. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg ADA 2023. ....	41
Tab. 15. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg AACE/ACE 2020. ....	44
Tab. 16. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg ESC/EASD 2019. ....	47
Tab. 17. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg ADA i EASD. ....	50
Tab. 18. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg NICE 2022. ....	53
Tab. 19. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg CDA 2020. ....	56
Tab. 20. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg IDF 2017. ....	60
Tab. 21. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg SIGN 2017. ....	61
Tab. 22. Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2. ....	63
.....	66
.....	67
.....	68

[REDACTED]	68
[REDACTED]	69
[REDACTED]	70
[REDACTED]	71
[REDACTED]	72
Tab. 31. Zestawienie danych dotyczących dapagliflozyny. ....	75
Tab. 32. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego. ....	77
Tab. 33. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo <sup>a</sup> i z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu. ....	80
Tab. 34. Wnioskowany sposób finansowania. ....	85
Tab. 35. Wnioskowane wskazanie. ....	86
Tab. 36. Wnioskowana cena dapagliflozyny (Forxiga®, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.). ....	88
Tab. 37. Rekomendacje refundacyjne dla dapagliflozyny w cukrzycy typu 2, stan na 07.08.2023 r. ....	89
Tab. 38. Podsumowanie rekomendacji refundacyjnych dla dapagliflozyny. ....	96
Tab. 39. Stanowiska AOTM dla terapii stosowanych w leczeniu cukrzycy. ....	102
Tab. 40. Refundowane substancje czynne w cukrzycy typu 2. ....	128
Tab. 41. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą wg ESC/EASD z 2019 r. <sup>38</sup> ....	137
Tab. 42. Kontekst analizy wg schematu PICO. ....	141
Tab. 43. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w cukrzycy. ....	143

## Spis rysunków

Rys. 1. Reprezentatywność populacji w badaniach DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozyna), EMPA-REG (empagliflozyna) i CANVAS (kanagliflozyna) w populacji ogólnej. <sup>81</sup> .....	9
Rys. 2. Różnice w populacjach między badaniami DECLARE, EMPA-REG i CANVAS - odsetek chorych z potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową. <sup>84,85</sup> .....	9
Rys. 3. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca - DECLARE-TIMI 58.84 .....	11
Rys. 4. Udział poszczególnych typów cukrzycy w kolejnych latach ( <a href="http://analizy.mz.gov.pl:8080/app/cukrzyca">http://analizy.mz.gov.pl:8080/app/cukrzyca</a> ). .....	19
Rys. 5. Najczęstsze kombinacje wykupionych substancji czynnych, stosowanych w leczeniu cukrzycy, przez dorosłych pacjentów (2018 r.).....	20
Rys. 6. Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą (w tys.) stosujących farmakoterapię - dane NFZ dla lat 2013-2018 ekstrapolowane zgodnie z trendem liniowym na lata 2019-2026. ....	21
Rys. 7. Liczba dorosłych osób chorych na cukrzyce wg płci i grup wiekowych (2018 r.; na podstawie danych NFZ). ....	23
Rys. 8. Liczba i odsetek dorosłej ludności chorej na cukrzyce wg płci i grup wiekowych (2018 r.; na podstawie danych NFZ i GUS).....	23
Rys. 9. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio nieleczonych farmakologicznie. ....	39
Rys. 10. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio leczonych metforminą i/lub innym lekiem lub lekami. ....	40
Rys. 11. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2. Modele rozpoczęcia i intensyfikacji insulinoterapii.....	41
Rys. 12. Terapia przeciwhiperqlikemiczna w cukrzycy typu 2 zgodnie z wytycznymi ADA 2023. ....	43
Rys. 13. Algorytm leczenia cukrzycy typu 2 wg wytycznych AACE/ACE 2020. <sup>37</sup> .....	46
Rys. 14. Schemat leczenia w cukrzycy typu 2.....	49
Rys. 15. Terapia przeciwhiperqlikemiczna w cukrzycy typu 2 zgodnie z wytycznymi ADA/EASD (aktualizacja 2022). ....	52
Rys. 16. Reprezentatywność populacji w badaniach DECLARE-TIMI 58, EMPA-REG i CANVAS w populacji ogólnej. ....	138
Rys. 17. Różnice w populacjach między badaniami DECLARE, EMPA-REG i CANVAS - odsetek chorych z potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową. <sup>1,2,84,85</sup> .....	138
Rys. 18. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca - DECLARE-TIMI 58.84 .....	140

## Piśmiennictwo

---

- <sup>1</sup> Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME, Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
- <sup>2</sup> Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):644-657.
- <sup>3</sup> Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S; Dapagliflozin 006 Study Group. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab*. 2014 Feb;16(2):124-36.
- <sup>4</sup> Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, Zelniker TA, Mosenzon O, Cahn A, Kuder J, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Nicolau JC, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Langkilde AM, Sabatine MS, Wiviott SD. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction. *Circulation*. 2019 May 28;139(22):2516-2527.
- <sup>5</sup> 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. SGLT-2 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.
- <sup>6</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, 2016. [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl) [stan na 09.08.2023 r.].
- <sup>7</sup> Gajewski P, Solnica B, Sieradzki J. Definicja, rozpoznawanie i klasyfikacja cukrzycy. Raport Grupy Konsultacyjnej WHO (1999). <http://www.mp.pl/artykuly/1161> [stan na 09.08.2023 r.].
- <sup>8</sup> Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2019. Medycyna Praktyczna, Kraków 2019.
- <sup>9</sup> DeFronzo RA. Od triumwiratu do „złowieszczygo oktetu”: nowy model leczenia cukrzycy typu 2. *Diabetologia Praktyczna* 2009, tom 10, 3, 106-34.
- <sup>10</sup> 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](http://www.ptfarm.pl/pub/File/FP/6_2009/10__postepy%20w%20farmakoterapii%20cukrzycy%20typu%202.pdf) [stan na 09.08.2023 r.].
- <sup>11</sup> International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, Tenth edition 2021. <https://diabetesatlas.org/en/resources/> [stan na 4.08.2023 r.]
- <sup>12</sup> NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Strategii. Warszawa, listopad 2019. <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/> [dostęp: 08.08.2023 r.].
- <sup>13</sup> Podsumowanie Projektu Rozpowszechnienie Cukrzycy i Koszty NFZ oraz pacjenta - A.D. 2017. [https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2020/01/Ekspertyza\\_cukrzyca\\_raport\\_ko%C5%84cowy.pdf](https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2020/01/Ekspertyza_cukrzyca_raport_ko%C5%84cowy.pdf) [stan na 05.03.2020 r.]
-

- <sup>14</sup> Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małecki 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.
- <sup>15</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Maysiglu (sitalgliptyna) w leczeniu cukrzycy typu 2 u osób dorosłych. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4230.14.2022. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/118/AWA/118\\_AWA\\_OT.4230.14.2022\\_Maysiglu\\_T2DM\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/118/AWA/118_AWA_OT.4230.14.2022_Maysiglu_T2DM_BIP_REOPTR.pdf) [stan na 09.08.2023 r.]
- <sup>16</sup> World Health Organization. Health statistics and information systems. Metrics: Disability-Adjusted Life Year (DALY). [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/metrics\\_daly/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/) [stan na 04.08.2023 r.]
- <sup>17</sup> Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Idiopathic epilepsy. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/> [stan na 04.08.2023 r.]
- <sup>18</sup> 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. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/014/AWA/014\\_AWA\\_OT\\_4350\\_1\\_LANTUS\\_2013.03.07.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/AWA/014_AWA_OT_4350_1_LANTUS_2013.03.07.pdf) [stan na 09.08.2023 r.]
- <sup>19</sup> American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1):S13-S28
- <sup>20</sup> Classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 2019 [stan na 09.08.2023 r.]
- <sup>21</sup> World Health Organization. Classifications, <https://www.who.int/classifications/icd/icdonlineversions/en/> [stan na 09.08.2023 r.]
- <sup>22</sup> Korzeniowska K, Jabłeczka A. Cukrzyca (Część II). *Farmacja Współczesna* 2009;2:36-41. [http://www.akademiamedycyny.pl/farmacja/archiwum/200901\\_farmacja\\_cukrzyca.pdf](http://www.akademiamedycyny.pl/farmacja/archiwum/200901_farmacja_cukrzyca.pdf) [stan na 09.08.2023 r.]
- <sup>23</sup> Czech A. Postępy w diagnostyce i leczeniu ostrych oraz przewlekłych powikłań cukrzycy. *Przew Lek* 2009; 1: 14-21.
- <sup>24</sup> 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.
- <sup>25</sup> 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.
- <sup>26</sup> 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.
- <sup>27</sup> Sieradzki J. Postępy w diabetologii w 2003 roku. *Medycyna Praktyczna* 2004;1:129-37. <http://www.mp.pl/artykuly/?aid=16305> [stan na 09.08.2023 r.]
- <sup>28</sup> Bodegard J, Sundström J, Svennblad 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.

- 
- <sup>29</sup> The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145-54.
- <sup>30</sup> 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.
- <sup>31</sup> Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Feb;14(2):88-98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151. Epub 2017 Dec 8. PMID: 29219149.
- <sup>32</sup> 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.
- <sup>33</sup> Prof. Piotr Rozentryt, wypowiedź eksperta w zakresie chorób wewnętrznych, nefrologii i kardiologii. <https://www.pap.pl/aktualnosci/news%2C1449137%2Co-tyle-lat-skraca-zycie-cukrzyca-ekspert-alarmuje.html> [stan na 10.08.2023 r.]
- <sup>34</sup> Walicka M, Czerwińska E, Marcinowska-Suchowierska E. Leczenie cukrzycy typu 2 z wyłączeniem insuliny. *Postępy Nauk Medycznych* 5/2009, s. 355-363.
- <sup>35</sup> Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych z cukrzycą 2023. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Current Topics in Diabetes*, 2023, 3(1): 1-140.
- <sup>36</sup> American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S140-S157. doi: 10.2337/dc23-S009.
- <sup>37</sup> Garber A. et al.: Consensus Statement By The American Association of Clinical Endocrinologists And American College of Endocrinology On The Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2020 Executive Summary; *Endocrine Practice* 2020;26(1).
- <sup>38</sup> Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2019 Aug 31. pii: ehz486. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486. [Epub ahead of print]; <https://www.escardio.org/>, <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehz486/5556890>
- <sup>39</sup> Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018 Dec;41(12):2669-2701. doi: 10.2337/dci18-0033. Epub 2018 Oct 4.
- <sup>40</sup> Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2019 Dec 19. doi: 10.1007/s00125-019-05039-w. [Epub ahead of print]
- <sup>41</sup> Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European
-

---

Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022 Sep 24. doi: 10.1007/s00125-022-05787-2. Epub ahead of print. PMID: 36151309.

<sup>42</sup> Shaughnessy AF. ADA/EASD Updated Guidelines: Glycemic Control Is Only Part of the Management of Type 2 Diabetes. *Am Fam Physician*. 2023 May;107(5):Online. PMID: 37192089.

<sup>43</sup> National Institute for Health and Care Excellence, Type 2 diabetes in adults: management. NICE guidelines [NG28]. December 2015, last updated August 2019 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28> [stan na 08.08.2023 r.]

<sup>44</sup> 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> [stan na 20.12.2019 r.]

<sup>45</sup> Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Lipscombe L., et al., Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults: 2020 Update. *Can J Diabetes*, 2020, 44(7): 575-591.

<sup>46</sup> 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> [stan na 09.08.2023 r.]

<sup>47</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2017), Management of diabetes. A national clinical guideline, <https://www.sign.ac.uk/media/1054/sign116.pdf> [stan na 09.08.2023 r.]

<sup>48</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 154. Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes. A national clinical guideline. 2017. <https://www.sign.ac.uk/media/1090/sign154.pdf> [stan na 09.08.2023 r.]

<sup>49</sup> Zabojszcz M, Grzegorzko A, Mirek-Bryniarska E. Heart Failure with Preserved left ventricular Ejection Fraction (HFPEF) in the Polish population of the ESC EURObservational research programme: the heart failure pilot registry. *European Heart Journal*, Volume 34, Issue suppl\_1, 1 August 2013, P2474.

<sup>50</sup> Sosnowska-Pasiarska B, Bartkowiak R, Wożakowska-Kapton B, Opolski G, Ponikowski P, Poloński L, Szełemej R, Juszczyk Z, Mirek-Bryniarska E, Drożdż J. Population of Polish patients participating in the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Kardiologia Polska*. 2013;71(3):234-40.

<sup>51</sup> ██████████ Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu dorosłych z przewlekłą niewydolnością serca. Analiza kliniczna. Warszawa, 2023.

<sup>52</sup> ██████████ Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu przewlekłej choroby nerek. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2021.

<sup>53</sup> Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.

<sup>54</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Trayfikacji. Biuletyn Informacji Publicznej. Dapagliflozyna, Zlecenie nr 68/2020, <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6659-68-2020-zlc> [stan na 25.07.2023 r.].

<sup>55</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Trayfikacji. Biuletyn Informacji Publicznej. Ozempic, Zlecenie nr 56/2019, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5966-56-2019-zlc> [stan na 18.07.2023 r.].

---



- 
- <sup>56</sup> European Medicines Agency. Forxiga. Charakterystyka Produktu Leczniczego, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pl.pdf) [stan na 04.08.2023 r.].
- <sup>57</sup> 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.
- <sup>58</sup> Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 13 września 2022 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2023 r. Dz.U. 2019 poz. 1952. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20220001952> [stan na 09.08.2023 r.]
- <sup>59</sup> WHO ATC/DDD Index. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) [stan na 28.07.2023 r.].
- <sup>60</sup> 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”.
- <sup>61</sup> 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.
- <sup>62</sup> 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 sulfonylomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  oraz z BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; 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/m<sup>2</sup>.
- <sup>63</sup> 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.
- <sup>64</sup> 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.
- <sup>65</sup> Rekomendacja nr 29/2019 z dnia 30 kwietnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonylomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c  $\geq 8\%$ .
- <sup>66</sup> Rekomendacja nr 67/2020 z dnia 18 września 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo- naczyniowym.
-

- 
- <sup>67</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-czerwca-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-refundowanych-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2023-r> [stan na 09.08.2023 r.]
- <sup>68</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U. 2021 poz. 74.
- <sup>69</sup> Zlecenie MZ nr 125/2014. Januvia (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl. EAN 5909990055920. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Biuletyn Informacji Publicznej, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 07.08.2023 r.].
- <sup>70</sup> Zlecenie MZ nr 118/2022. Maysiglu (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl. kod GTIN: 03838989721473. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Biuletyn Informacji Publicznej, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 07.08.2023 r.].
- <sup>71</sup> Zlecenie MZ nr 116/2022. Glypviso (wildagliptyna), tabletki, 50 mg, 60 tabl. kod GTIN: 05909991372385. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Biuletyn Informacji Publicznej, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 07.08.2023 r.].
- <sup>72</sup> Gallwitz B. Clinical Use of DPP-4 Inhibitors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Jun 19;10:389. doi: 10.3389/fendo.2019.00389. PMID: 31275246; PMCID: PMC6593043.
- <sup>73</sup> Thornberry NA, Gallwitz B. Mechanism of action of inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009 Aug;23(4):479-86. doi: 10.1016/j.beem.2009.03.004. PMID: 19748065.
- <sup>74</sup> 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.
- <sup>75</sup> 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.
- <sup>76</sup> 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.
- <sup>77</sup> Sieradzki J. Otyłość a cukrzyca. *Przew Lek*. 2000;7:90-97.
- <sup>78</sup> 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 07.08.2023 r.].
- <sup>79</sup> 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 07.08.2023 r.].
-

<sup>80</sup> Zlecenie MZ nr 36/2019. 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 07.08.2023 r.].

<sup>81</sup> Wittbrodt E. T, Eudicone J, M., Bell K. F., Enhoffer D. M., Latham K., Green J. B., Eligibility varies among the 4 sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor cardiovascular outcomes trials: implications for the general type 2 diabetes US population, *Am J Manag Care*, 2018 Apr;24(8 Suppl):S138-S145.

<sup>82</sup> 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 09.08.2023 r.].

<sup>83</sup> 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 09.08.2023 r.].

<sup>84</sup> 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.

<sup>85</sup> 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.